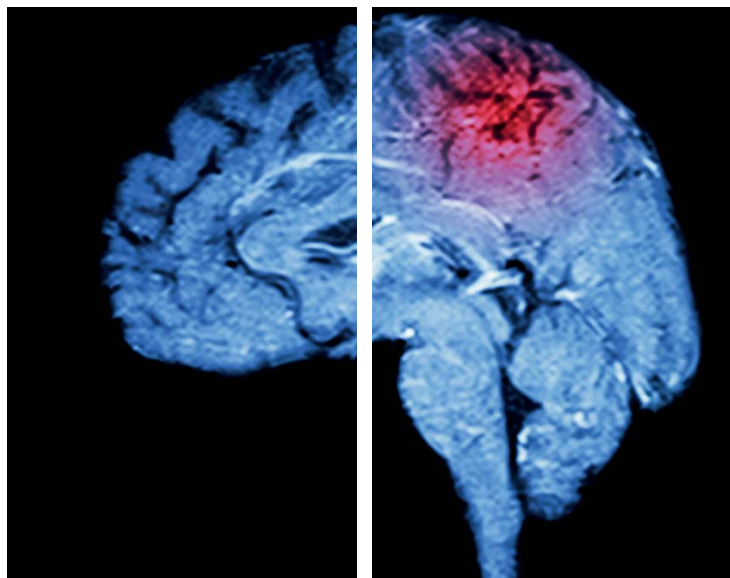


2016



Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt

Fullstendig metodevurdering

Tittel	Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt
English title	Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke
Institusjon	Folkehelseinstituttet
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Frønsdal, Katrine, <i>seniorforsker</i> Skår, Åse, <i>seniorrådgiver</i> Stoinska-Schneider, Anna, <i>helseøkonom</i> Ormstad, Sari, <i>forskningsbibliotekar</i> Fure, Brynjar, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8082-744-9
Prosjektnummer	1057
Publikasjonstype	Fullstendig metodevurdering
Antall sider	102 (119 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Mechanical thrombectomy, acute ischemic stroke
Hovedkilde	For vurdering av effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen er tabeller og figurer kopiert, mens teksten enten direkte oversatt eller bearbeidet fra metodevurderingen produsert av det europeiske nettverket for HTA (Health Technology Assessment) EUnetHTA (www.eunethta.org)
Sitering	Frønsdal KB, Skår Å, Stoinska-Schneider A, Ormstad SS, Fure B. Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. Rapport fra Folkehelseinstituttet – 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

Hovedfunn

Hvert år behandles omtrent 10 000 personer for akutt hjerneslag i norske sykehus. En betydelig andel av pasientene dør, og blant de som overlever får mange omfattende funksjonstap. Mekanisk trombektomi er et behandlingsalternativ for hjerneinfarkt forårsaket av tilstopping av store blodkar som forsyner hjernen med blod. Trombektomi innebærer fysisk fjerning av blodproppen ved bruk av spesialutviklet utstyr, og kan benyttes dersom standardbehandling (trombolyse) ikke er tilstrekkelig eller mulig. I dag utføres trombektomi ved bestemte intervensjonssentre i landet. Siden tidsfaktoren er avgjørende (anbefalt er maksimum 6 timer etter hjerneinfarkt), vil innføring av metoden som rutinemessig tilbud medføre til dels betydelige organisatoriske utfordringer grunnet Norges særegne befolkningsmønster, topografi og værforhold.

Effekt og sikkerhet:

Tilgjengelig forskningsdokumentasjon om bruk av trombektomi i tillegg til standard behandling sammenlignet med standard behandling alene viser at:

- Det er ingen sikker forskjell i dødelighet etter 90 dager
- Sannsynligheten for funksjonstap er mindre etter trombektomi målt etter 90 dager
- Helserelatert livskvalitet målt etter 65-90 dager ser ut til å være bedre etter trombektomi, men det er usikkerhet knyttet til resultatene
- Vurdert 24-30 timer etter behandlingen er det muligens økt risiko for hjerneblødning etter trombektomi dersom symptomgivende og ikke-symptomgivende blødninger betraktes under ett, men det er ingen sikker forskjell når alvorlige symptomgivende hjerneblødninger vurderes separat
- Risiko for nytt hjerneinfarkt innen 90 dager er muligens høyere etter trombektomi, men her er også resultatene usikre
- Det er ikke mulig å trekke klare konklusjoner vedrørende uønskede hendelser knyttet til trombektomi

Organisering:

Tittel:

Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet oktober, 2015.

Fagfeller:

Eksterne: Martin Kurz (SUS) og Arnstein Tveiten (Sørlandet sykehus)

Interne (FHI): Atle Fretheim og Marianne Klemp

- Det er argumenter både for en desentralisert og en sentralisert organisasjonsmodell ved akutt hjerneslag avhengig av om man har hovedfokus på trombolyse eller trombektomi, og av lokale forhold
- Dersom målet er å gi befolkningen et likeverdig, akutt slagbehandlingstilbud må etablering av flere intervensjonssentre, utvikling av prehospitale tjenester og samarbeid mellom helseregioner og tilgrensende naboland utredes

Helseøkonomi:

- Merkostnadene ved å tilby trombektomi som tilleggsbehandling til trombolyse er knyttet til prosedyrekostnader, bildediagnostikk og transport. Disse beregnes til 84 331 kroner (spenn fra 51 631 til 192 631 kroner).

Viktige etiske utfordringer er knyttet til:

- Prinsippet om tilgang til likeverdige helsetjenester
- Pasientens autonomi, spesielt når hjerneslaget fører til mangelfull beslutningskompetanse

Sammendrag

Bakgrunn

Ifølge Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser ble det i 2014 behandlet ca. 11 000 pasienter med hjerneslag i norske sykehus, hvorav 85 % var hjerneslag som skyldes hjerneinfarkt (blodpropp) i arterier som forsyner hjernen. Såkalt endovaskulær behandling ved bruk av mekanisk trombektomi for behandling av akutt hjerneinfarkt innebærer fysisk fjerning av blodproppen (tromben) som hindrer oksygentilførsel til den delen av hjernen den tette arterien forsyner. Dette er et behandlingsalternativ ved større blodpropper i de store proksimale fremre hjernearteriene, som ikke lar seg løse opp med intravenøst tilført proppløsende behandling, såkalt trombolyse.

De nasjonale retningslinjene for slagbehandling er under revisjon, og det er aktuelt å vurdere om mekanisk trombektomi bør anbefales rutinemessig til utvalgte pasienter med påvist stor propp i hjernens store blodkar.

Bestillerforum RHF har bedt Kunnskapssenteret om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om bruk av mekanisk trombektomi sammenliknet med standard behandling for akutt hjerneslag.

I samarbeid med en faggruppe med spesialkompetanse innen feltet har vi utarbeidet denne metodevurderingen som inneholder følgende:

- En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved bruk av mekanisk trombektomi i tillegg til standard behandling ved akutt hjerneinfarkt sammenliknet med standard behandling alene
- En utredning av organisatoriske aspekter og konsekvenser av å innføre trombektomi som et behandlingstilbud på nasjonalt nivå
- En helseøkonomisk vurdering, som inneholder en oversikt over aktuelle helseøkonomiske evalueringer av trombektomi for akutt hjerneinfarkt, samt en vurdering av kostnader i Norge
- Etiske utfordringer knyttet til trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud

I tillegg til ulike kostnader forbundet med de forskjellige behandlingsalternativene for akutt hjerneinfarkt, forventer vi at kostnadene vil variere i forhold til ulike organiseringsmodeller for mekanisk trombektomi og den prehospitaltjenesten. Siden den europeiske metodevurderingen vi benytter oss av for å vurdere effekt og sikkerhet dokumenterer klinisk effekt av mekanisk trombektomi sammenlignet med standard-behandling, utfører vi en kostnadseffektivitetsanalyse. Denne «cost-utility-analysen» (CUA) vil bli publisert som del 2 av denne metodevurderingen innen sommeren 2016. Den vil basere seg på informasjon fra kapittelet om organisering, som er presentert i denne første delen av vår rapport.

Mål

Med denne metodevurderingen ønsker vi å gi svar på følgende problemstillinger:

- 1) Hva er effekten av mekanisk trombektomi i behandling av pasienter med akutt hjerneslag med hensyn til:
 - a. Dødelighet ved 90 dager
 - b. Funksjon målt med Modifisert Rankin scale (mRS) ved 90 dager
 - c. Sikkerhet – som bivirkninger og uønskede hendelser
 - d. Helsereelatert livskvalitet
- 2) Hva er de organisatoriske forutsetningene for og konsekvensene av å innføre trombektomi som et behandlingstilbud på nasjonalt nivå i Norge?
- 3) Hvilke kostnader er forbundet med trombektomi?
- 4) Hvilke etiske utfordringer er knyttet til trombektomi som et rutinemessig behandlingstilbud i Norge?

Metode

I våre kunnskapsoppsummeringer bygger vi videre på andres systematiske oversikter, der det er mulig. Dersom det ikke foreligger systematiske oversikter som besvarer effektspørsmålene eller om kvaliteten på oversikten(e) ikke er tilfredsstillende, søker vi etter primærlitteratur.

Ved starten av dette prosjektet i mai 2015 ble vi oppmerksomme på en nylig igangsatt metodevurdering fra EUnetHTA-samarbeidet, som var relevant for vårt problemstilling. Da den ble publisert i desember 2015 vurderte vi den til å være av høy kvalitet ifølge våre kriterier for systematiske oversikter. Vi valgte derfor å basere oss på denne metodevurderingen for vurdering av effekt og sikkerhet.

I kapittelet om organisering har vi sammen med faggruppen og andre aktuelle aktører kartlagt behandlingkjeden ved akutt hjerneslag med fokus på pasienter som kan være aktuelle for trombektomi. Vi har sett på dagens organisering og peker på en del sentrale organisatoriske utfordringer man står overfor dersom dette skal etableres som en rutinemessig del av den akutte slagbehandlingen. Vi har også sett på andre

metodevurderinger som vurderer organisatoriske forhold, offentlige utredninger, publiserte forskningsartikler som omhandler aktuelle sider ved denne problemstillingen og data om demografiske, topografiske og geografiske forhold. Dette kapitlet vil utgjøre en vesentlig del av grunnlaget for de helseøkonomiske analysene, og vil gi bakgrunnskunnskap for det videre arbeidet med organiseringen av dette behandlingstilbudet i Norge.

For den økonomiske evalueringen har vi i første omgang søkt etter publiserte helseøkonomiske evalueringer og omtalt disse. Videre har vi utført en kostnadsevaluering basert på informasjon innhentet fra Helsedirektoratet og ulike helseforetak.

Målet med et kapittel om etikk i metodevurderinger er å synliggjøre, informere og drøfte etiske aspekter og utfordringer ved innføring av metoden i norsk helsevesen. Vi har tatt utgangspunkt i vår sjekkliste for etiske vurderinger og sett på det som er skrevet om etiske aspekter i andre metodevurderinger om trombektomi ved akutt hjerneslag.

Effekt og sikkerhet

Metodevurderingen publisert i desember 2015 utført av EUnetHTA-samarbeidet inkluderte åtte RCTer (tre fra 2013 og fem fra 2015) med til sammen 2 423 pasienter. RCTene sammenlignet standard behandling, det vil si intravenøs trombolyse (så fremt dette ikke var kontraindisert) med standard behandling kombinert med mekanisk trombektomi. De fem nyeste RCTene fra 2015 med totalt 1 287 pasienter var de aktuelle studiene for dagens norske slagbehandling, da disse har brukt såkalte stent-retrievere (siste-generasjon), som er utstyret benyttet i Norge i dag. I disse studiene var det gjort separate metaanalyser av (subgruppe-analyser), der dette var mulig, og det er disse studiene vi hovedsakelig har basert våre konklusjoner på.

Dødelighet var rapportert etter 90 dager i alle de inkluderte studiene. Metaanalyse av de fem RCTene fra 2015 gikk i favør av trombektomi, men effekten var ikke statistisk signifikant, dessuten pekte resultatene i begge retninger. RR var 0,82 med 95 % KI fra 0,60 til 1,11 (GRADE-vurdering lav).

Ifølge metaanalyse av de fem nyere RCTene førte trombektomi til statistisk signifikant større sannsynlighet for å oppnå selvstendig funksjon (vurdert som mRS ≤ 2 ved 90 dager) sammenlignet med standardbehandling. RR var 1,72 med 95 % KI fra 1,03 til 1,80 (GRADE-vurdering moderat).

Funksjonsnivå vurdert ved hjelp av Barthel ADL Indeks viste statistisk signifikant bedre resultat med trombektomi ifølge metaanalyse av tre av studiene fra 2015 (n=938). RR var 1,70 med 95 % KI fra 1,45 til 2,01 (GRADE-vurdering moderat).

Syv av de inkluderte studiene hadde vurdert utfall knyttet til reperfusjon. Selv om trombektomi viste bedre resultater enn standardbehandling alene, var det usikkerhet knyttet til resultatene, fordi målingene var gjort på ulike tidspunkt eller med ulike metoder eller på forskjellige måter (for eksempel ved å inndele pasientene i forskjellige grupper i forhold til resultat eller ved ulike varianter av dikotomisering). Studien var derfor ikke sammenslått i metaanalyse, og det var ikke mulig å trekke noen definitive konklusjoner. Det samme gjaldt vurdering av grad av reperfusjon ved hjelp av mTICI skår målt ved siste angiografi.

Tre av studiene fra 2015 (n=1 021) hadde målt helserelatert livskvalitet (HRQoL) ved bruk av EQ-5D spørreskjema. Resultatene pekte i retning av positiv effekt av trombektomi i alle studiene, men det var benyttet forskjellige versjoner av spørreskjemaet og ulike måleskalaer i de forskjellige studiene.

Vurdering av sikkerhet baserte seg på de samme åtte RCTene som for vurdering av klinisk effekt. I tillegg var seks studier inkludert (to RCTer og fire observasjonsstudier med til sammen 641 pasienter publisert 2012-2013), da disse hadde rapportert utstysrelaterte uønskede hendelser. De samme begrensningene som i noen tilfeller ikke tillot sammenstilling av resultater i metaanalyser for klinisk effekt gjaldt også for enkelte sikkerhetsutfall.

Ifølge metaanalyse av de fem RCTene fra 2015 var det etter 24-30 timer statistisk signifikant flere hjerneblødninger (både symptomatiske og asymptomatiske) med trombektomi sammenlignet med standardbehandling. RR var 1,46 med 95 % KI fra 1,07 til 1,99 (GRADE-vurdering lav), men det var vanskelig å si noe om den reelle betydningen av dette resultatet, fordi alle tilfeller av blødning var rapportert, uavhengig om de var klinisk signifikante eller ikke. Metaanalyse med hensyn til symptomatiske intrakranielle blødninger (SICH) viste derimot ingen forskjell mellom de to behandlingene, og studiene pekte i begge retninger. RR var 1,08 med 95 % KI fra 0,64 til 1,83 (GRADE-vurdering lav)

Nytt hjerneinfarkt oppstått innen 90 dager etter behandlingen var rapportert i tre av RCTene fra 2015 (n=1 021). Det samlede estimatet fra metaanalysen gikk i favør av standardbehandling, men var ikke statistisk signifikant. RR var 3,09 med 95 % KI fra 0,86 til 11,11 (GRADE-vurdering lav).

Det var vanskelig å danne seg noe klart bilde om rapporterte uønskede hendelser i de syv RCTene som rapporterer disse. Fem av studiene hadde slått sammen alle typer uønskede hendelser, og rapporterte at disse forekom hos mellom 10,9 % til 29,1 % av pasientene som hadde fått trombektomi. Bare én av de nye RCTene rapporterte spesifikt at 5,1 % av pasientene hadde opplevd utstysrelaterte uønskede hendelser. Seks andre studier (de som var inkludert i tillegg for vurdering av sikkerhet) rapporterte at 2,8 % til 13,5 % av pasientene hadde opplevd utstysrelaterte uønskede hendelser.

Ingen av de inkluderte studiene hadde registrert skader forårsaket av svikt ved trombektomi-prosedyren. Det var heller ikke undersøkt om det kunne foreligge intra- eller inter-observasjonelle variasjoner med mulighet for feiltolkninger av funn eller brukerrelaterte feil i forbindelse med prosedyren.

Organisering

Innføring av trombektomi på nasjonalt nivå vil medføre endringer i eksisterende rutiner og kreve investeringer i nye fasiliteter. Metoden forutsetter oppbygging av kompetanse både i prehospitaltjenester og i sykehus, og etableringen vil berøre funksjonsdeling og påvirke samhandling mellom ulike tjenestenivåer.

Tidsvinduet fra symptomdebut av hjerneslaget til behandling må være gjennomført er maksimalt 6 timer. Tidsfaktoren er derfor av avgjørende betydning for resultatet av behandlingen. Norge vil på grunn av sitt befolkningsmønster, topografi og værforhold, møte betydelige organisatoriske utfordringer ved en eventuell innføring av dette behandlingstilbudet for hele befolkningen. All behandling som skal gjenopprette blodsirkulasjonen ved hjerneslag haster. Det kan derfor oppstå motstridende hensyn og interesser mellom behovet for å organisere tilbudet om trombolyse og generell slagbehandling så nær pasientene som mulig i en desentralisert modell, og behovet for å sentralisere høyspesialiserte tjenester som endovaskulær slagbehandling. Det ligger klare utfordringer i det å skulle ivareta disse to hensyn på en måte som gir lik tilgang til et effektivt behandlingstilbud uavhengig av bosted og samtidig en behandling som holder et tilstrekkelig høyt faglig nivå og kvalitet.

Det vil være behov for å bygge opp den prehospitaltjenesten spesielt med vekt på ambulansetransport, og det må vurderes om etablering av flere intervensjonssentra er nødvendig. Det må utvikles robuste løsninger for å sikre kompetanse og erfaring blant de som skal utføre behandlingen. Ulike former for samarbeid mellom helseregionene, men også over landegrensene, må utredes. I tillegg bør organiseringen av dette behandlingstilbudet sees i sammenheng med behandlingstilbudet for andre relevante tilstander.

Hvordan de overnevnte utfordringene skal løses må utredes nærmere på regionalt og nasjonalt nivå og tilpasses lokale forhold.

Økonomisk evaluering

Merkostnadene ved trombektomi som tilleggsbehandling etter trombolyse for en gjennomsnittlig pasient i akutt fase inkludert prosedyrekostnader, bildediagnostikk utover standard og tilleggstransport er beregnet til 84 331 kroner (spenn: 51 631 – 192 631 kroner).

Etikk

Nye metoder kan utfordre moralske normer og verdier, og innføringen kan gi implikasjoner for fordeling av ressurser i helsevesenet. De etiske problemstillingene knyttet til innføring av trombektomi som rutinemessig tilbud i Norge er først og fremst knyttet til målet om å gi lik tilgang til behandlingen uavhengig av bosted. Sentralt er også spørsmålet om hvilke pasienter som bør få tilbud om trombektomi ut fra hensyn til alder, komorbiditet osv. Videre er det etiske dilemma knyttet til pasientens autonomi og medbestemmelse når de selv mangler beslutningskompetanse. Det vil også være etiske utfordringer ved å prioritere i forhold til alternativ ressursbruk og eksisterende behandlingstilbud. Dette vil bli nærmere belyst i del 2 av denne metodevurderingen som omfatter kostnadseffektivitetsanalysen.

Diskusjon

Resultatene om effekt og sikkerhet må tolkes i lys av at det var forskjeller mellom studiene. Utstyrmessig var det benyttet ulike varianter for å fjerne tromben. Videre var det brukt ulike metoder for å selektere ut de pasientene som skulle få trombektomi, både i forhold til bildediagnostikk og klinisk vurdering. Pasientene som fikk trombektomi var i varierende grad blitt behandlet med trombolyse i forkant, men en studie fra februar 2016 av Goyal og medarbeidere viste at effektstørrelsene var jevnt fordelt mellom undergrupper av pasientene i de fem nye RCTene fra 2015, som for eksempel mellom de som hadde fått trombolyse og de som ikke hadde fått trombolyse i forhold til mRS score, men også mellom ulike aldersgrupper og mellom ulike typer okklusjoner.

Hovedelementene i kostnadsestimatet vi har beregnet kommer fra Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) ved OUS. Kostnadene kan derfor avvike noe fra andre helseforetak. Vi mener allikevel at estimatene mottatt fra KRN presenterer et nyansert bilde av prisnivåer for ulike prosedyrer og at de kan brukes på tvers av HFene, og dermed kan benyttes som et anslag. Pakkeprisen på prosedyren er basert på eksisterende kapasitet ved OUS, men kostnader knyttet til etablering av et nytt senter er ikke tatt med i beregningene.

Konklusjon

Tilgjengelig dokumentasjon tyder på at mekanisk trombektomi for å behandle selekterte pasienter rammet av hjerneslag i de store hjernearterier har gunstig effekt med hensyn til funksjon og helserelatert livskvalitet, men det er ingen sikker forskjell i dødelighet. Det er muligens økt risiko for hjerneblødning med trombektomi (symptomatiske og asymptomatiske samlet sett), men det er ingen

sikker forskjell med hensyn til de alvorlige symptomgivende hjerneblødningene. Risiko for å få et nytt hjerneinfarkt innen 90 dager er muligens høyere med trombektomi, men det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å bekrefte dette. Det foreligger heller ikke nok forskningsdokumentasjon for å kunne konkludere noe definitivt vedrørende uønskede hendelser.

En utredning av organisatoriske løsninger for en eventuell innføring av trombektomi som rutinebehandling i Norge, vil kreve en nøye gjennomgang av lokale forhold med kartlegging av tilgjengelige ressurser og ressursbehov, demografiske og geografiske forhold, sykehusstruktur og muligheter for samarbeid mellom helseregionene og over landegrensene. Fordi tidsaspektet er avgjørende, vil prehospitale tjenester stå sentralt. I tillegg må det gjøres avveininger mellom behovet for en desentralisert organiseringsmodell når det gjelder den generelle slagbehandlingen inkludert trombolysebehandling, og behovet for sentralisering av høyspesialiserte helsetjenester som endovaskulær slagbehandling.

Merkostnader ved trombektomi som tilleggsbehandling til trombolyse for en gjennomsnittlig pasient i akutfase som inkluderer prosedyrekostnader, bildediagnostikk og transport er 84 331 norske kroner (spenn: 51 631 – 192 631 norske kroner).

Key messages

Each year around 10,000 patients are treated for severe acute stroke at Norwegian hospitals. Whereas many patients die, survivors often suffer from considerable losses of function. Mechanical thrombectomy is a treatment option for large vessel ischemic stroke. Thrombectomy consists in physically removing the obstructing clot (thrombus) using specific for-purpose designed devices. The method is used when standard treatment (thrombolysis) has failed to dissolve the thrombus, or is contra-indicated. In Norway, thrombectomy is being performed at specific intervention centres. However, time is a crucial factor, as the intervention is recommended maximum 6 hours following the stroke. Thus implementation of this method at the national level, i.e. being available to all citizens, will meet important challenges due to the particular population distribution, topography and weather conditions in large parts of our country.

Clinical effect and safety:

Available research documentation on the use of mechanical thrombectomy as additional treatment to standard therapy (thrombolysis) compared to standard therapy alone shows that:

- No certain difference between the two therapeutic options in terms of mortality assessed after 90 days
- The risk of functional loss is decreased with thrombectomy
- Health-related quality of life assessed after 65-90 days is probably better following thrombectomy, but the quality of evidence is low
- Assessed 24-30 hours after treatment, there might be increased risks of haemorrhages (both symptomatic and non-symptomatic ones) following thrombectomy, however there is no significant difference when symptomatic intracranial haemorrhages are analysed separately,
- Risks for recurrent strokes at 90 days are possibly higher after thrombectomy, but this is uncertain due to low quality of the evidence,
- No clear cut conclusions can be drawn in terms of adverse effects related to thrombectomy.

Title:

Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke

Type of publication:

Health Technology Assessment (HTA)

Authorship:

The Knowledge Centre in the Norwegian Institute of Public Health was asked by the by the Norwegian Regional Health Authorities' Commissioning Forum to carry out this HTA

Last literature search:

October, 2015

Reviewers:

External reviewers: Martin Kurz (Stavanger University Hospital) and Arnstein Tveiten (Sørlandet Hospital)

From the Knowledge Centre in the Norwegian Institute of Public Health: Atle Fretheim and Marianne Klemp

Organisation:

- There are arguments for both a decentralised and a centralised health care organisational model for acute stroke care depending on whether focus is on thrombolysis or thrombectomy, and local conditions.
- If the intention is to provide equal stroke care, establishing more intervention centres, developing pre-hospital health services and collaboration between regions, as well as neighboring countries should be considered.

Health economy:

- Costs associated with thrombectomy as additional treatment to thrombolysis covering procedure, diagnostical imaging and transport are estimated to 84,331 NOK (range: 51,631 – 192,631 NOK).

Important ethical issues are related to:

- The principle of access to equal health care services
- Patients' autonomy, particularly when the stroke has led to decreased decision-making capacity

Executive summary (English)

Background

According to records from the National Heart and Cardiovascular Registry for 2014, around 11,000 patients with acute severe stroke were treated at Norwegian hospitals, and 85% were ischemic caused by occlusion of arteries supplying the brain. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke physically removes the clot (thrombe) occluding the artery. This method allows larger thrombes not dissolved by thrombolysis to be removed from proximal anterior artery branches in the brain, and provides a therapeutic alternative to patients contra-indicated for thrombolysis.

The national guidelines for stroke care are under revision, and whether mechanical thrombectomy on selected patients with occlusions in large brain arteries should be offered routinely, is currently being considered.

The Commissioner Forum for the Regional Health Authorities («Bestillerforum RHF») has asked the Knowledge Centre for the Health Services in the Public Health Care Institute to carry out a HTA on the use of mechanical thrombectomy compared to standard treatment for the treatment of acute ischemic stroke.

In collaboration with a group of experts within the field, we have performed an HTA that includes the following:

- A systematic review of clinical effect and safety on the use of mechanical thrombectomy in addition to standard treatment for acute ischemic stroke compared to standard treatment alone
- An assessment of organisational consequences of introducing trombectomi as treatment option at the national level
- An economic evaluation including a overview of relevant economic assessments on thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke, along with an estimate of costs related to the treatment in Norway
- Ethical issues related to thrombectomy as routine treatment option

In addition to costs associated the different treatments options for acute ischemic stroke, we expect costs to vary according to the different organisational models for mechanical thrombectomy and the pre-hospital health care. As the European HTA we are using in our HTA identifies a clinical effect of thrombectomy, we will perform a cost utility analysis (CUA). This will be published as part two of this HTA within summer 2016. It will be based on the information gathered in the «Organisation» chapter included in this first part of our report.

Objective

The aim of this HTA is to answer following research questions:

- 1) What is the effect of mechanical thrombectomy for the treatment of patients with acute ischemic stroke with regard to:
 - a. Mortality at 90 days
 - b. Function assessed with the modified Rankin scale (mRS) at 90 days
 - c. Safety including side-effects and adverse events
 - d. Health-related quality of life (HRQoL)
- 2) What are the organisational preconditions and further consequences of introducing thrombectomy as a treatment option at the national level in Norway?
- 3) What are the costs associated with thrombectomy?
- 4) What are the ethical implications related to thrombectomi introduced as a part of routine treatment in Norway?

Method

Our assessments are based on the use of other systematic reviews when possible. In case no previously performed systematic review related to our research question has been done or does not meet our criteria for methodological quality, we perform our own search for primary literature.

At the very beginning of this project, in May 2015, we identified a newly initiated HTA by the EUnetHTA Collaboration, which was relevant to our research question.

When this European HTA was published December 2015, we considered the quality to be high, according to our criteria for systematic reviews. Thus, we chose to use this HTA for the assessment of clinical effectiveness and safety.

For organisational issues, we have together with the expert group and other stakeholders mapped the treatment chain in Norway for acute ischemic stroke with focus on patients who are prone to benefit from thrombectomy. We have looked into the current organisation, and have pointed to some of the main organisational challenges related to the introduction of the method in the clinical routine of stroke

health care. We have also examined other HTAs that have dealt with organisational issues, official investigations and reports, scientific articles specifically dealing with the organisational challenges, and data on demographic, topographic and geographic settings. Information from this organisation chapter will constitute a major basis for the further economic analyses, and provide important background information on the organisation of this treatment alternative in Norway.

For the economic evaluation, we have first searched for published economic evaluations and communicated these. Further, we have performed an evaluation of costs based on information obtained from the Norwegian Health Directorate and hospital trusts.

The aim of including ethics in an HTA is to raise awareness, inform and discuss ethical aspects and challenges related to the introduction of the method into the Norwegian health services. For assessing of ethical issues we have used our check-list elaborated for the purpose in addition to consulting other HTAs where ethical aspects have been discussed.

Clinical effectiveness and safety

The report from the EUnetHTA Collaboration published December 2015 included eight RCTs (three from 2013 and five from 2015) with totally 2,423 patients. The studies compared standard treatment, i.e. intravenous thrombolysis (when not contra-indicated) with standard treatment combined with mechanical thrombectomy. The five RCTs from 2015 including 1,287 patients were the ones relevant for the current Norwegian stroke care setting, as these have used so-called stent-retrievers (last generation), which is the equipment used in Norway today. These studies were included in sub-group metaanalyses when possible, and our conclusion were basically based on these.

Mortality was reported at 90 days in all the included studies. Metaanalysis of the five RCTs from 2015 favoured thrombectomy, but the effect was not statistically significant, and estimates pointed in both directions. RR was 0.82 with 95% CI 0.60 to 1.11 (GRADE-level low).

According to the metaanalysis of the five more recent studies, likelihood of obtaining independent function (set at mRS ≤ 2 at 90 days) was significantly higher with thrombectomy compared to standard treatment. RR was 1.72 with 95% CI 1.03 to 1.80 (GRADE-level moderate).

Level of function using the Barthel ADL Index showed significantly better results with thrombectomy according the metaanalysis of three of the RCTs from 2015 (n=938). RR was 1.70 with 95% CI 1.45 to 2.01 (GRADE-level moderate).

Seven of the included studies had assessed outcomes related to reperfusion. Although thrombectomy showed better results than standard treatment alone, the evidential basis was uncertain, because measurements had been done at different time points, using different methods, or done in different ways (e.g. by dividing into groups of patients according to results or by doing various forms of dichotomisation). Studies were therefore not included in any metaanalyses, and no definitive conclusions could be drawn. The same applied for the degree of reperfusion using mTICI score assessed at final angiography.

Three of the studies from 2015 (n=1,021) assessed health-related quality of life (HRQoL) using the EQ-5D questionnaire. Results from all three studies were in favour of thrombectomy, however different versions of the questionnaire and different scales had been used in the various studies.

The same eight RCTs were basis for assessing safety issues. Additional six studies were included (two RCTs and four observational studies published 2012-2013 with totally 641 patients), as these had reported device-related adverse effects. Same limitations did not allow metaanalyses for some of the clinical effectiveness outcomes applied for several safety outcomes.

According to metaanalysis of the five RCTs from 2015, there were significant more cerebral haemorrhages (both symptomatic and asymptomatic ones) assessed after 24-30 hours with thrombectomy compared to standard treatment. RR was 1.46 with 95% CI 1.07 to 1.99 (GRADE-level low), but the implication of this result is difficult to interpret, as all cases of haemorrhages were reported regardless of clinical significance. Metaanalysis for symptomatic intracranial haemorrhages (SICH) did however not show any difference between the treatments, and pointed in both directions. RR was 1.08 with 95% CI 0.64 to 1.83 (GRADE-level low).

Recurrent ischaemic strokes within 90 days were reported in three of the RCTs from 2015 (n=1,021). The total effect estimate from the metaanalysis favoured standard treatment, but was not statistically significant. RR was 3.09 with 95% CI 0.86 to 11.11 (GRADE-level low).

It was difficult to get any clear picture from the seven RCTs reporting on adverse effects. Five of the studies had gathered all types of adverse effects, which occurred in 10.9 to 29.1% of the patients treated with thrombectomy. Only one of the RCTs specifically reported that 5.1% of the patients had encountered device-related adverse events. Six other studies (those included additionally for the assessment of safety) reported 2.8 to 13.5% of patients with device-related adverse events.

None of the included studies had recorded harms due to the procedure. Intra- and inter-observational variations in terms of interpreting findings or user-related errors related to the procedure were not assessed either.

Organisation

Establishing thrombectomy as a treatment option at national level will lead to changes in current clinical routines and require investments in new facilities. The method implies development of competence both in pre-hospital health service and at hospitals, and the implementation will affect distribution of functions and coordination between different levels of health services.

The time window between the appearance of first stroke symptoms and completed thrombectomy can be no more than 6 hours. Time is therefore of major importance for the result of the treatment. Due to its demography, topography and weather conditions, Norway will meet important organisational challenges if the treatment option is to be offered to the whole population. All treatments for stroke aimed at re-establishing blood circulation are urgent. Thus conflicting considerations and interests may arise between the need to organise the thrombolytic treatment and general stroke care as near as possible to where the patient lives in a decentralised model, and the need for centralising high-specialised care such as endovascular treatment. Taking into account both of these concerns in a way that both provides equal access to efficient treatment independently of where patients are living, and at the same time ensures high quality treatment, is challenging.

The need for developing the pre-hospital health services, and in particular, ambulance transport, and the need of establishing more intervention centres must be considered. Solutions to ensure competence and experience of those performing the treatment must be generated. Various forms of collaboration between health regions, but also with neighbouring countries should be investigated. In addition, the organisation of this treatment option should be considered in relation to the treatment of comparable health conditions.

How the above mentioned challenges should be met, must be further resolved at regional and national levels, and adapted to local settings.

Economic evaluation

Costs associated with thrombectomy as additional treatment to thrombolysis for an average patient in acute phase, covering procedure, diagnostic imaging and transport are estimated to 84,331 NOK (range: 51,631 – 192,631 NOK).

Ethics

New methods may challenge moral norms and values, and introducing these into health care may imply reallocation of resources. Ethical issues related to the introduction of thrombectomy routinely into clinical practice in Norway, are mainly associated to the aim of providing equal access to the treatment independent of where people lives. The question regarding which patients should be offered the treatment when considering age, comorbidity, etc. is also important. Further, ethical dilemmas are related to patient's autonomy, especially when the stroke has led to decreased decision-making capacity. Ethical concerns related to introducing thrombectomy routinely will have consequences for how resources will be prioritised between new treatment options and current practice. This last issue will be discussed more in depth in the second part of this HTA, which comprises the cost-utility analysis.

Discussion

Results on clinical effect and safety should be considered in light of differences among the included studies. Different variants of devices were used to remove the thrombe. Moreover, various approaches were used to select patients for thrombectomy, both regarding diagnostic imaging and clinical assessment. Proportion of patients treated with thrombolysis before thrombectomy varied among the included studies. However a study from February 2016 by Goyal and collaborators have shown that the effect size on the mRS score was equally distributed between subgroups of patients, as for instance between patients who had received thrombolysis before thrombectomy and those who had not, between different age groups and between different types of occlusions.

The main elements of the cost estimate we have provided comes from the Clinic for Radiology and Nuclear Medicine (KRN) at the Oslo University Hospital (OUS). Costs may therefore differ to some extent from other hospital trusts. We believe however that numbers received from KRN present a balanced picture of price levels for the various procedures, and that they can be used across hospital trusts, and thus work well as estimates. The price of the procedure package is based on the current capacity at OUS, but costs related to establishment of a new centre is not part of our estimate.

Conclusion

Available documentation indicates that mechanical thrombectomy for treating selected patients suffering from acute large-vessel ischemic stroke has a positive effect on function, morbidity and healthrelated quality of life, but there is no significant difference between thrombectomy and standard treatment with regard to mortality. There is possibly an increase of risk for brain hemorrhages after

thrombectomy when they look at both symptomatic and asymptomatic hemorrhages, but there is no certain difference when it comes to serious symptomatic hemorrhages. The risk of encountering a new stroke within 90 days is possibly higher with thrombectomy, but there is not enough evidence to definitively confirm this. There is also insufficient evidence to draw any clear conclusions on adverse events.

Assessing the organisational alternatives for the possible introduction of thrombectomy as a part of routine treatment options for acute stroke, will require thorough examination of local settings and mapping of available and needed resources, in addition to loco-regional demographic and topographic situations, hospital structures, and possibilities of collaboration between health regions and neighbouring countries. Since the time factor is crucial, pre-hospital services are central. In addition, trade-offs between the need for a decentralised organisational model when it comes to the overall acute stroke care including thrombolysis, and the need for centralised high-specialised health care services, such as endovascular stroke therapy, have to be made.

Additional costs associated with thrombectomy as supplementary treatment to thrombolysis for an average patient in acute phase covering expenses for the procedure, diagnostic imaging and transport is estimated to around 81 500 NOK (range: 48 756 – 189 756 NOK).

Acknowledgement

We would like to thank the authors of the rapid assessment «Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke» produced by the European network for HTA (EUnetHTA) which our assessment has been based on for assessing clinical effectiveness and safety.

Complete description of rules for copyright of EUnetHTA products can be downloaded from: <http://www.eunetha.eu/national-uptake>. The EUnetHTA report can be downloaded from: https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke_Rapid%20REA_Updated%20and%20Final%20Feb%202016.pdf

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	4
Bakgrunn	4
Mål	5
Metode	5
Effekt og sikkerhet	6
Organisering	8
Økonomisk evaluering	8
Etikk	9
Diskusjon	9
Konklusjon	9
KEY MESSAGES	11
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	13
Background	13
Objective	14
Method	14
Clinical effectiveness and safety	15
Organisation	17
Economic evaluation	17
Ethics	18
Discussion	18
Conclusion	18
Acknowledgement	19
INNHold	20
FORKORTELSER	23
FORORD	24
INNLEDNING	26
Forekomst, sykdomsbeskrivelse og behandling	26
Mål på effekt av trombektomi	30
Behandlingsrelaterte komplikasjoner	31

Organisering	32
Etikk	32
METODE	33
Effekt og sikkerhet	33
Organisering	36
Økonomisk evaluering	37
Etikk	38
KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET	39
Inkludert litteratur	39
Resultater	41
Gradering av effektestimaterne	50
Pågående forskning	50
ORGANISERING	52
Organisering av slagbehandlingen i Norge	52
Beskrivelse av behandlingsskjeden fra symptomdebut til trombektomi	59
Hva sier andre metodevurderinger og retningslinjer?	71
HELSEØKONOMISK EVALUERING	74
Metode	74
Resultater	76
ETIKK	84
Bakgrunn	84
Tilnærming for å belyse etiske problemstillinger	85
Hvilke etiske prinsipper utfordres av innføring av metoden?	85
DISKUSJON	90
KONKLUSJON	93
KUNNSKAPSHULL	95
REFERANSER	96
VEDLEGG 1: SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER	103
VEDLEGG 2: SØKESTRATEGIER FOR SØK ETTER ØKONOMISKE EVALUERINGER	104
VEDLEGG 3: SJEKKLISTE FOR ETISKE SPØRSMÅL	109
VEDLEGG 4: OVERSIKT OVER HELSEREGIONENE	112
VEDLEGG 5: OVERSIKT OVER DE ENKELTE SYKEHUSENE I HVER HELSEREGION – GRUNNLAGSDATA OG DATA FRA NORSK HJERNESLAGREGISTER	114

Forkortelser

Forkortelse	Beskrivelse
ADL	activities of daily living
CEA	cost-effectiveness analysis
CT	computed tomography
CTA	computed tomographic angiography
CUA	cost-utility analysis
ESCAPE	Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times
EUnetHTA	European network for health technology assessment
EQ-5D	EuroQol Group – 5 Dimension Self-Report Questionnaire
ESMINT	European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy
ESO	European Stroke Organisation – Karolinska Stroke Update
EVT	Endovaskulær terapi
EXTEND IA	Extending the Time for thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial
FAST	Face–Arms–Speech–Time /Test
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GCG	Glasgow Coma Scale
HF	Helseforetakhelseforetak
HTA	Health Technology Assessment
INR	Intervensjonell neuroradiologi
IQR	interquartile range
IV tPA	intravenøs tissue plasminogen activator (alteplas)
KI	Konfidensintervallkonfidensintervall
KRN	Klinikk for radiologi og nukleær medisin
MR	Magnetisk magnetisk resonanstomografi
mRS	modified Rankin Scale
MeSH	Medical Subject Headings
MR CLEAN	Multicenter Randomized CLinical Trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands
mTICI	modified thrombolysis in cerebral infarction
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NPR	Norsk pasientregister
PICO	Patients - Intervention - Comparison - ,Outcome
PISTE	Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
REVASCAT	Randomized Trial of Revascularization 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
RHF	regionale helseforetak
RoB	risk of bias
RR	risk ratio
SICH	symptomatic intracerebral haemorrhage
SWIFT PRIME	SOLITAIRE FR With the Intention For Thrombectomy as PRIMary Endovascular treatment for acute ischemic stroke
TICI	thrombolysis in cerebral infarction

Forord

I april 2015 fikk Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, nå Kunnskapssenter i Folkehelseinstituttet, i oppdrag av Bestillerforum RHF å oppsummere tilgjengelig forskning om effekter av mekanisk trombektomi ved hjerneinfarkt. Denne metodevurderingen inneholder en systematisk oversikt over effekt og sikkerhet ved metoden samt organisasjons-, kostnads- og etiske vurderinger knyttet til innføring av trombektomi som en del av behandlingstilbudet ved akutt hjerneslag. Kostnadseffektivitetsanalysen samt budsjettmessige konsekvenser er planlagt publisert innen sommeren 2016.

Prosjektgruppen ved Folkehelseinstituttet har bestått av:

- Katrine Frønsdal (KF), prosjektleder, seniorforsker
- Åse Skår (ÅS), ansvar organisering, seniorrådgiver
- Anna Stoinska-Schneider (ASS), ansvar helseøkonomi, helseøkonom
- Sari Ormstad (SO), forskningsbibliotekar
- Brynjar Fure (BF), seksjonsleder

Vi vil takke faggruppen bestående av Lars Thomassen (Helse-Bergen), Eva Astrid Jacobsen (OUS), Terje Nome (OUS), Gry Inger Nerås Behzadi (SUS), Gitta Rohweder (St. Olav), Bent Indredavik (St Olav, NTNU), Rolf Salvesen (Nordlandssykehuset) og Titto Idicula (St Olav) for ha bidratt med deres ekspertise i dette arbeidet. Takk også til Jack Gunnar Andersen (OUS), Anne Hege Aamodt (OUS) og Liv Åse Flo Wilhelmsen (Helse Bergen) for verdifull hjelp i forbindelse med kostnadsberegningene.

Videre rettes stor takk til de eksterne fagfellene Martin Kurz (SUS) og Arnstein Tveiten (Sørlandet sykehus) og de interne fagfellene Alte Fretheim og Marianne Klemp for meget nyttige tilbakemeldinger og forslag til forbedringer.

Til slutt ønsker vi å takke forfatterne av EUnetHTA-rapporten «Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke» vår metodevurdering i stor grad har basert seg på for vurderingen av effekt og sikkerhet.

Full beskrivelse av regler for copyright for EUnetHTA-produkter kan lastes ned fra: <http://www.eunetha.eu/national-uptake>. EUnetHTA-rapporten kan lastes ned fra:

https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Mechanical%20thrombectomy%20devices%20for%20acute%20ischaemic%20stroke_Rapid%20REA_Updated%20and%20Final%20Feb%202016.pdf

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Folkehelseinstituttet, Oslo, mai 2016

Signe Flottorp
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Forskningsleder

Katrine Frønsdal
Prosjektleder

Innledning

Forekomst, sykdomsbeskrivelse og behandling

Forekomst

I følge det Nasjonale register over hjerte- og karlidelser ble det i 2014 behandlet ca. 11 000 hjerneslag i norske sykehus fordelt på 9 601 pasienter. Data fra Norsk hjerne- slagregister viser at 85 % av hjerneslagene skyldes hjerneinfarkt, 13 % hjerneblødning og 2 % klassifiseres som uspesifiserte hjerneslag (1). 46 % er kvinner med gjennomsnitt alder 77,7 år og 54 % er menn med gjennomsnittsalder 71,9 år. Dominerende risikofaktorer er høyt blodtrykk, lipidforstyrrelser, atrieflimmer, røyking og diabetes (1).

På verdensbasis, ifølge Verdens helseorganisasjon (WHO) rammes mer enn 15 millioner mennesker per år av hjerneslag (2). Forekomsten er synkende i mange industri-land, trolig grunnet bedre kontroll av høyt blodtrykk og at færre røyker. Dog øker antallet tilfeller av hjerneslag totalt sett på grunn av aldrende befolkning (2). I 2012 var hjerneslag den andre mest dødelige sykdommen i verden med 6,7 millioner dødsfall (~12 % av det totale antallet). Mens hjerneslag er den tredje fremste årsak til død de rikeste land, er hjerneslag den vanligste dødsårsaken i lav- og mellom-innkøstland (3).

Sykdomsbeskrivelse

Hjerneslag kan være forårsaket av blodpropp (hjerneinfarkt) eller hjerneblødning. Behandlingsmetoden som denne metodevurderingen tar for seg, er aktuell ved hjerneslag som skyldes blodpropp (trombe) i de store blodkar som forsyner hjernen. Når blodtilførselen blokkeres får hjernecellene mangel på oksygen og dør om ikke blodtilførselen gjenopprettes i tide, og det utvikles et større eller mindre infarkt område, alt etter omfanget av hjernevev som rammes (4).

Rundt hver femte pasient som får hjerneslag dør innen seks måneder og av de som overlever får en stor andel betydelig og varig nedsatt funksjonsevne (5). Tilstanden er altså meget alvorlig og er den vanligste årsaken til langvarig nedsatt funksjon hos voksne, som igjen medfører omfattende behov for pleie og ofte nedsatt livskvalitet.

Hjerneinfarkt som er forårsaket av blodpropp i store, sentrale karene er de mest alvorlige, og de som overlever slike hjerneslag får oftest de mest alvorlige funksjonsnedsettelsene (5).

Hjerneslag kan ramme både fysiske, mentale, emosjonelle, kognitive og sosiale funksjoner. Hvordan slaget påvirker pasienten er avhengig av hvilket område i hjernen som rammes og hvor omfattende slaget er. 75 % av pasientene som overlever et slag får en eller annen form for funksjonsnedsettelse (6). Fysisk nedsatt funksjonsevne kan innebære lammelse, nummenhet, inkontinens, apraksi (manglende evne til å utføre innlærte bevegelser), afasi (nedsatt språkfunksjon), vanskeligheter med å gjennomføre daglige aktiviteter, nedsatt appetitt, nedsatt taleevne, nedsatt syn, samt smerte (7).

Hjerneslag kan også skade emosjonelle sentere i hjernen som kan gi seg utslag som angst, panikkanfall, depresjon, mangel på evne å uttrykke følelser, apati og psykoser (8-11). Nedsatte kognitive evner forårsaket av hjerneslag innbefatter blant annet perseptive forstyrrelser, konsentrasjons- og hukommelsesproblemer og demens. Dette kan igjen medføre uttalt frustrasjon og vanskeligheter med å tilpasse seg tilstanden en befinner seg i.

Opp til 10 % av pasienter med hjerneslag rammes av nytt slag innen en uke etter det første slaget (12).

Hovedsymptomene på hjerneslag kan kort oppsummeres med den engelske FAST-forkortelsen: Face–Arms–Speech–Time/Test

- Face – “the face may have dropped on one side, the person may not be able to smile or their mouth or eye may have drooped”
- Arms – “the person with suspected stroke may not be able to lift both arms and keep them there because of arm weakness or numbness in one arm”
- Speech – “the speech may be slurred or garbled, or the person may not be able to talk at all despite appearing to be awake”
- Time – “it is time to dial emergency number immediately”

Symptomene ved bruk av FAST-testen identifiserer de fleste hjerneslagene (se også organiseringskapittelet). I Norge har ca. 80 % av akutte hjerneslag FAST symptomer (1), men et hjerneslag kan også føre til andre symptomer. Disse inkluderer:

- Komplette lammelse (paralyse) av halvdelen av kroppen
- Plutselig tap av syn eller tåkete syn
- Svimmelhet
- Forvirring
- Vanskeligheter med å forstå hva andre sier
- Balanse- og koordineringsproblemer
- Svelgeproblemer
- Akutt og veldig alvorlig hodepine med hemmende smerter aldri opplevd før

- Bevisstløshet

Behandling

Dagens tilbud ved akutt hjerneinfarkt er intravenøs trombolyse

Intravenøs trombolyse ved bruk av såkalt tissue plasminogen activator (tPA) som løser opp blodproppen (tromben), er en effektiv behandling for akutt hjerneinfarkt forårsaket av blodpropp. Dette har vært en etablert behandling ved akutt hjerneslag i flere år (13). Men den positive kliniske effekten avtar jo lenger tid det går. Oppløsningen av blodproppen etter intravenøs trombolyse kan ta opptil to timer. Trombolyse kan også gis intra-arterielt, først og fremst ved klinisk alvorlig okklusjon av store kar, men i liten grad (13).

I tillegg skal alle pasienter som innlegges i sykehus med akutt hjerneslag ha tilbud om tverrfaglig teambasert behandling i slagenhet (13).

Intravenøs trombolyse er ikke alltid tilstrekkelig

Ved akutt tilstopping av store arterier som forsyner hjernen risikerer pasienten å få store hjerneskadene. Hos majoriteten av pasientene med akutt hjerneslag er det imidlertid de mindre hjernearteriene som rammes med mer begrensede hjerneskadene som følge (5). Den behandlingen som vanligvis tilbys i dag er effektiv dersom tromben ikke er for stor og er lokalisert i mindre arterier. Således er intravenøs trombolyse i dag en effektiv behandling for majoriteten av pasientene.

Jo større tromben er desto mindre effektiv er behandlingen i å løse den opp, og hvis tromben er mer enn 8 mm lang og blokkerer blodtilførselen i de mellomste hjernearterienes først del, klarer ikke intravenøs trombolyse å gjenopprette blodtilførselen (5). Kun 30 % av infarktene i de store karene har effekt av trombolyse (14). Så for disse pasientene, som også har stor risiko for å få de mest omfattende hjerneskadene, har intravenøs trombolyse ikke vært et effektivt akuttbehandlingstilbud frem til nå.

Trombektomi

Mekanisk trombektomi benyttes som tillegg til trombolyse hos pasienter med påvist okklusjon i større blodkar der trombolyse ikke har ført fram eller der intravenøs trombolyse ikke kan gis (er kontra-indisert). Det mest relevante behandlingsalternativet er trombektomi som tillegg til intravenøs trombolyse (15).

Mekanisk trombektomi er en endovaskulær behandling og selve prosedyren gjennomføres i hovedsak av intervensjonsradiologer. Metoden er utviklet og forbedret over tid (16). Gjennombruddet kom med utviklingen av såkalte stent retrievere i 2010 (for detaljer, se (15)). Teknikken består i å sette inn et kateter i lyskearterien og føre dette via aortabuen og halspulsåren opp til og gjennom tromben. Stent retrieve-

ren «fanger» tromben i et metallnett og tromben trekkes deretter ut gjennom lysken. Der kan være behov for å gjenta prosedyren dersom tromben eller deler av tromben fortsatt sitter fast og blokkerer blodsirkulasjonen (for detaljer, se (15)).

Trombektomi i Norge

Alle intervensjonssentrene i Norge som utfører trombektomi ved akutt hjerneslag benytter prinsipielt samme protokoll, som omfatter intravenøs trombolyse («*bridging therapy*») parallelt med at man forbereder trombektomi. Metoden benyttes ved total okklusjon av store kar og bør iverksettes innen maksimalt ca. 6 timer etter symptomstart (13). I Norge ble det i 2014 innregistrert 82 trombektomier til Norsk hjerneslagregister mens det i Norsk pasientregister (NPR) ble registrert i underkant av 100. Etter de positive studier i starten av 2015 som evalueres i denne rapporten, er prosedyren i økende grad blitt tatt i bruk. I 2015 er således utført over 150 trombektomier ifølge foreløpige tall fra NPR. Metoden er imidlertid ikke innført som en etablert del av akutt slagbehandling per i dag. Nasjonale retningslinjer for behandling av hjerneslag er under revisjon i regi av Helsedirektoratet og anbefalinger for trombektomi vil inngå i de nye retningslinjene.

Tabell 1 viser antall og type reperfusjonsbehandlinger utført ved norske sykehus, det vil si antall trombolysener og antall trombektomier. Med «reperfusjon» menes all behandling som fører til at hjernevevet får gjenopprettet blodtilførselen etter at hindringen er fjernet, altså blir reperfunderet.

Tabell 1. Reperfusjonsbehandling utført på norske sykehus i 2014 (1)

Reperfusjon	Antall	Andel
Trombolyse	1117	15,6
Trombolyse ≤80 år	741	16,8
Trombolyse >80 år	376	13,7
Hjerneblødning med forverring innen 36 timer	52	4,7
Trombektomi	82	1,1
Trombektomerte initialt behandlet med trombolyse	58	70,7
Trombektomi ≤80 år	66	1,5

Som tabellen viser er det registrert 1117 trombolysebehandlinger til NPR i 2014 hvorav 741 i aldersgruppen < 80 år noe som gir en prosentandel på 16,8 %. Det framgår ellers at trombolysebehandling i betydelig grad også gis til pasienter over 80 år. Blødningskomplikasjoner ligger på 4,7 % som er i nedre grense i forhold til det som er anført i andre land (1). Tabell 1 viser også antallet trombektomier som er registrert i 2014 (82 pasienter). Av trombektomiene som er gjennomført, fikk 71 % trombolyse før trombektomi. Antallet trombektomier vi har fått oppgitt fra intervensjonssentrene er noe høyere, og det samme gjelder i forhold til tallene vi har fått oppgitt fra NPR for prosedyrekodene for trombektomi (se kapittel «Organisering»). Årsaken til dette kan være mangelfull innrapportering både til registeret og til NPR (1).

Mål på effekt av trombektomi

Dødelighet

Dødelighet (mortalitet) er et viktig utfallsmål for å vurdere effekten av en behandling og sikkerhet. For akutt hjerneslag vurderes dødelighet vanligvis etter 3 måneder (90 dager).

Modifisert Rankin skala (mRS)

Modifisert Rankin skala (mRS) er det mest benyttede måleverktøyet for å måle graden av funksjonshemning og/eller pleiebehov i dagliglivets aktiviteter hos personer som har hatt et hjerneslag (17). Skalaen er beskrevet i tabell 2 under, og går fra 0, som tilsvarer en normal helsesituasjon uten symptomer til 6 (død).

Tabell 2. Beskrivelse av mRS-skalaen

Nivå	Symptomer
mRS 0	Ingen symptomer
mRS 1	Ingen signifikant funksjonshemning. Personen er i stand til å utføre alle vanlige aktiviteter tross i symptomene
mRS 2	Lett funksjonshemning. Personen er i stand til å ivareta egen livsførsel uten assistanse, men er ikke i stand til utføre alle aktiviteter som før sykdomsdebut
mRS 3	Moderat funksjonshemning. Personen behøver noe hjelp, men kan gå uten assistanse
mRS 4	Moderat alvorlig funksjonshemning. Personen er ute av stand til å ivareta kroppslige behov uten assistanse, og ute av stand til å gå uten assistanse.
mRS 5	Alvorlig funksjonshemning. Krever konstant pleie, sengebundet, inkontinent
mRS 6	Død

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

NIHSS er det mest utbredte verktøyet for å vurdere alvorlighetsgraden av nevrologiske utfall ved hjerneslag (18). National Institutes of Health Stroke Scale eller NIH Stroke Scale (NIHSS) er benyttet for å kvantifisere omfang av skaden grunnet hjerneslag. Skalaen inneholder 11 mål på spesifikke funksjonsevner, hvor man kan gi en skår mellom 0 og 4, hvor 0 tilsvarer normal funksjon og 4 dårligst funksjon. Skår for hvert funksjonsmål summeres til slutt for å oppnå en total NIHSS skår (tabell 3). Maksimum skår mulig er 42 (dårligst), og minimum skår er 0 (best).

Tabell 3. NIHSS skår

Skår	Alvorlighetsgrad
0	Ingen hjerneslagsymptomer
1-4	Lett hjerneslag
5-15	Moderat hjerneslag
16-20	Moderat til alvorlig hjerneslag
21-42	Alvorlig hjerneslag

Barthel ADL Indeks

Barthel activities of daily living (ADL) Indeks benyttes for å måle evne til å utføre aktiviteter i dagliglivet (19). Indeksen går ut på å vurdere grad av uavhengighet, det vil si om det trengs hjelp fra annen person, om det er nødvendig med tilsyn, eller om en funksjon kun mestres med hjelpemidler. Indeksen går fra 0 til 100. Jo bedre pasienten presterer jo høyere er skåren. Skår mellom 95 og 100 indikeres at pasienten ikke er hemmet i sine daglige aktiviteter.

Reperfusjon etter 24 timer

Grad av reperfusjon (gjenopprettet blodtilførsel) kan vurderes ved å sammenligne blodgjennomstrømningen (perfusjonen) i det skadede området i hjernen. Se også i kapittel «Organisering» under organisering om lesjon før og etter behandlingen. TICI (Treatment in Cerebral Ischaemia også kalt modified Thrombolysis in Cerebral Infarction) eller mTICI (modifisert TICI) klassifisering skårer blodgjennomstrømningen fra 0 (ingen blodgjennomstrømning) til 3 (normal blodgjennomstrømning), dvs. at TICI 0-2a er et dårlig teknisk resultat og TICI 2b – 3 et godt teknisk resultat.

Helserelatert livskvalitet (EQ-5D)

Helse-relatert livskvalitet måles ved bruk av spørreskjema. Såkalt EuroQol Group – 5 Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D, EQ-5D-3L) undersøker fem ulike dimensjoner av helsetilstanden, nemlig mobilitet, egenpleie, vanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depresjon. Hver dimensjon har tre nivåer: ingen problemer, noe til moderate problemer og ekstreme problemer. I det siste er det kommet en uutviklet versjon, EQ-5D-5L spørreskjemaet, som har fem nivåer: ingen problemer, noe problemer, moderate problemer, alvorlige problemer og ekstreme problemer.

Behandlingsrelaterte komplikasjoner

Hjerneblødning

Hjerneblødning skjer når en blodåre brister og det blør ut i det omkringliggende hjernevevet, og kan medføre nedsatt funksjonsnivå og i verste fall død (4). Hjerneblødning kan oppstå spontant eller etter et akutt hjerneinfarkt. Risiko for hjerneblødning er økt ved intravenøs trombolyse. I tillegg kan et inngrep som trombektomi øke sjansene for å skade blodkar og dermed medføre risiko for blødning. Som oftest er disse blødningene små og «ufarlige», men det innebærer også en ikke ubetydelig risiko for pasienten. Blødninger som er assosiert med alvorlige utfall og død betegnes som symptomatiske intrakranielle blødninger, forkortet SICH (på engelsk, symptomatic intracranial hemorrhage). Alle typer blødninger er i utgangspunktet inkludert i denne metodevurderingen.

Nytt hjerneinfarkt og andre uønskede hendelser

Under intervensjonen kan også deler av tromben løsne. Disse trombene kan gi nye slagsymptomer eller være symptomfrie og bare oppdages på røntgenbilder. I metodevurderingen er alle typer uønskede hendelser (død, SICH og alle intervensjonsrelaterte komplikasjoner) inkludert uavhengig av årsak.

Organisering

I kapittelet om organisering har vi kartlagt hvilke ressurser, først og fremst personell og utstyr, som er nødvendig for å kunne gi dette behandlingstilbudet samt viktige organisatoriske forutsetninger som må være til stede for å kunne implementere endovaskulær behandling som en del av det rutinemessige behandlingstilbudet ved akutt hjerneslag. Dette danner grunnlaget for de helseøkonomiske modellene og beregningene. De organisatoriske utfordringene i Norge er knyttet til at tidsvinduet fra symptomdebut til behandlingen må være gjennomført er smalt og av avgjørende betydning for resultatet av behandlingen. Befolkningsmønster, geografi og værmessige forhold vil derfor gi utfordringer i store deler av landet. Vi har i denne rapporten beskrevet de viktigste utfordringene vi vil stå ovenfor ved innføring av dette behandlingstilbudet. Prehospitale tjenester, spesielt det som vedrører pasienttransport, og avveininger mellom en desentralisert og sentralisert organisasjonsmodell er vesentlig. Hvordan dette kan løses i ulike deler av Norge må utredes på nasjonalt og regionalt nivå.

Etikk

En behandlingsmetode kan reise etiske problemstillinger når metoden medfører risiko for alvorlige bivirkninger, ikke er veldokumentert med hensyn på effekt og sikkerhet eller utelukkende virker på enkelte pasientgrupper. Nye metoder kan utfordre moralske normer og verdier, som prinsipper om å gjøre vel og ikke skade, respekten for pasientens autonomi og verdighet, og ikke minst lik rett for alle til å få behandling. Innføring av en ny metode kan få etiske implikasjoner grunnet behov for prioritering av ressurser i helsevesenet, som kan gå ut over andre helsetilbud. Sammen med faggruppen ble det besluttet å belyse og drøfte etiske aspekter som kan være av betydning for en beslutning om å tilby trombektomi rutinemessig i norsk helsetjeneste og for hvordan man skal organisere dette i Norge.

Metode

Effekt og sikkerhet

Litteratursøk

For vurdering av klinisk effekt og sikkerhet følger vi fremgangsmåten beskrevet i vår metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» ved å begynne med å søke etter allerede oppsummert forskning (20). Vi kvalitetsvurderer ved bruk av sjekklisten for systematiske oversikter (20), og dersom kvaliteten er vurdert til å være høy, formidler vi resultatene direkte. Dersom det ikke foreligger systematiske oversikter eller metodevurderinger som besvarer effektspørsmålene eller om kvaliteten på oversikten(e) ikke er tilfredsstillende, søker vi etter primærlitteratur.

I denne metodevurderingen har vi hatt en noe annen tilnærming. Vi har ikke gjort noe systematisk søk etter systematiske oversikter (utenom enkelt scoping-søk). Ved prosjektstart ble vi nemlig oppmerksomme på at en EUnetHTA-rapport skulle lages, som ville være relevant for vår problemstilling og sammenfallende med tidspunkt for levering, ergo oppdatert. Da den ble publisert i desember 2015 vurderte vi den til å være av høy kvalitet ifølge våre kriterier for systematiske oversikter. Da tok vi den endelige avgjørelsen om å basere oss på denne. Dette er også sentralt med hensyn til vårt bidrag og videre samarbeid om implementering av felles europeiske metodevurderinger til såkalte «lokale» forhold (nasjonale eller regionale). Det er dog viktig å påpeke at denne EUnetHTA-rapporten er en såkalt «rapid assessment», i motsetning til en «full core HTA (Health Technology Assessment)», som også produseres av EUnetHTA. Det betyr at den ikke har vurdert helseøkonomiske, organisatoriske, juridiske, sosiale eller etiske aspekter. For dette prosjektet er EUnetHTA-metodevurderingen derfor grunnlag for vurdering av klinisk effekt og sikkerhet, og ikke de andre aspektene.

Inklusjonskriterier

Populasjon

Voksne over 18 år med akutt hjerneinfarkt

Intervensjon

Mekanisk trombektomi kan benyttes i kombinasjon med intravenøs (og/eller intraarteriell) trombolyse eller som et alternativ for pasienter med akutt hjerneinfarkt, som av ulike årsaker ikke kan få trombolyse (for eksempel pasienter som går på

blodfortynnende medisin (antikoagulasjon), og hos pasienter der trombolysen har vært mislykket).

Femten forskjellige CE-merkede utstyr vurderes:

Aspirasjons-/utsugnings-utstyr

- Penumbra System®/ACE™ (Penumbra 3D Separator)
- Sofia™ Distal Access Catheter
- Vasco+35ASPI

Stent Retrievers

- Acandis Aperio® Thrombectomy Device
- BONnet
- Catch
- EmboTrap
- ERIC®
- MindFrame Capture™ LP System
- REVIVE™ SE Thrombectomy Device
- Solitaire™ 2 Revascularization Device
- Trevo® ProVue™ Retrieval System
- Trevo® XP ProVue™ Retrieval System
- pREset, pREset® LITE

Clot Retrievers

- Merci Retrieval System

Sammenligning

Standard behandling med eller uten trombolyse («uten trombolyse» er bare aktuell komparator der trombolyse er kontra-indisert).

Utfallsmål

For klinisk effekt

- Primære utfall:
 - Modified Rankin scale (mRS) ved 90 dager
 - Dødelighet ved 90 dager
- Sekundære utfall:
 - NIHSS etter 24 timer
 - Barthel ADL Index ved 90 dager
 - Reperfusjon etter 24 timer og/eller revaskularisering ved siste angiografi
 - Helse-relatert livskvalitet målt med EQ-5D

For sikkerhet/bivirkninger

- Symptomatisk intrakraniell blødning (SICH)

- Intrakraniell blødning ved 90 dager: symptomatisk og asymptomatisk, der “symptomatisk” betyr intrakraniell blødning assosiert med forverring av kliniske symptomer
- Nye hjerneinfarkter ved 90 dager
- Hendelser som har krevet bruk av annet medisinsk utstyr eller prosedyrer

Eksklusjonskriterier

Andre språk enn engelsk, svensk, dansk, finsk eller fransk

Kvalitetsvurdering av inkludert litteratur

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter

I denne metodevurderingen har vi kunnet basere oss på en systematisk oversikt om effekt og bivirkninger produsert av EUnetHTA-samarbeidet, publisert i desember 2015. Vi kvalitetsvurderte metodevurderingen ved bruk av sjekklisten for systematiske oversikter (20), og bedømte den til å være av høy kvalitet og at den besvarte våre effektspørsmål (se vedlegg 1).

Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

Ettersom vi ikke har inkludert enkeltstudier, men baserer oss på den systematiske oversikten utført i metodevurderingen fra EUnetHTA, har vi ikke gjort noen egen vurdering av risiko for skjevheter i primærstudiene inkludert i metodevurderingen. Dog har vi verifisert at oversikten har benyttet seg av en tilfredsstillende metode for vurdering av primærstudier inkludert bruk av egnet sjekkliste for risiko for skjevheter (se sidene 95-100 i EUnetHTA (15)).

Dataekstraksjon og analyser

Siden vi formidler resultatene fra den europeiske metodevurderingen, har vi ikke utført egne dataekstraksjoner eller analyser. Men på samme måte som beskrevet over, har vi sjekket at dataekstraksjon og metaanalyser har vært utført i samsvar med Kunnskapssenterets metoder (se sidene 37-42 og 83-88 i EUnetHTA-rapporten (15)).

Kvalitetsvurdering av resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene bruker Kunnskapssenteret GRADE-verktøyet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (21). Det samme verktøyet er brukt i rapporten fra EUnetHTA. Vurdering blir gjort for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatene

timatene er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE kan bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare observasjons-studiene som kan graderes opp). GRADE kategoriene er vist under i tabell 4 under:

Tabell 4. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Vi har gått gjennom graderingen for å se at denne er i samsvar med hvordan vi ville bedømt dersom vi selv hadde utført GRADE (se side 101 i EUnetHTA-rapporten (15)). Vi har på bakgrunn av dette vurdert å kunne formidle direkte GRADE-resultatene fra den allerede utførte metodevurderingen.

Organisering

Innføring av trombektomi på nasjonalt nivå vil medføre endringer i eksisterende rutiner og kreve investeringer i nye fasiliteter. Metoden forutsetter oppbygging av kompetanse både i prehospitaltjenester og i sykehus, og etableringen vil berøre funksjonsdeling og påvirker samhandling mellom ulike tjenestenivåer.

Vi har i denne rapporten kartlagt og beskrevet behandlingsskjeden ved akutt hjerne­slag med fokus på pasienter som kan være aktuelle for trombektomi. Vi gir en beskrivelse av dagens organisering av behandlingstilbudet og presenterer de viktigste organisatoriske utfordringene ved en innføring av endovaskulær behandling som en del av behandlingstilbudet ved akutt hjerneslag på nasjonalt nivå.

Opplysninger er først og fremst innhentet fra den eksterne faggruppen, men også andre aktuelle aktører. Dels er dette gjort ved hjelp av et enkelt spørreskjema til faggruppen basert på en behandlingsalgoritme vi i fellesskap utarbeidet, dels ved personlige henvendelser. Det har vært jevnlig kontakt med faggruppen underveis i arbeidet for innspill og kommentarer.

Pasientdata er innhentet fra Norsk hjerneslagregisters årsrapport 2014 (1) og NPR. For informasjon og kartlegging av ambulansetjenesten i Norge, har vi brukt rapportene «Organisering av behandlingen av alvorlig skadde pasienter – Traumesystem» fra 2007 (22) og «Nasjonal traumeplan – Traumesystem i Norge» fra 2015 (23),

begge iverksatt av de regionale helseforetakene. I tillegg har vi brukt informasjon fra Luftambulansetjenesten (24), NOU 2015: 17 «Først og fremst - Et helhetlig system for håndtering av akutte sykdommer og skader utenfor sykehus» (25) og Nasjonal helse- og sykehusplan 2016-2019, Meld. St. 11 (26). Demografiske data er hentet fra Store Norske Leksikon (hjerneslag) (27). «Nasjonalt faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag» (13) har også vært en viktig informasjonskilde. Vi har også sett på metodevurderinger og retningslinjer fra andre land der organisatoriske aspekter er vurdert.

Variasjoner og forskjeller mellom helseregionene og de ulike intervensjonssentra er sammenfattet og tabellarisk framstilt i Vedlegg 4 og 5. Dette er først og fremst tenkt som et bidrag til det videre arbeidet med organiseringen av dette behandlingstilbudet i Norge.

Økonomisk evaluering

I denne metodevurderingen har vi i første omgang søkt etter allerede eksisterende helseøkonomiske evalueringer og oppsummert disse. Videre har vi utført en kostnadsevaluering. Metode benyttet for innhenting og presentasjon av informasjon om kostnader knyttet til trombektomi i Norge er beskrevet under kapittelet «Økonomisk evaluering».

Litteratursøk

For å søke etter eksisterende helseøkonomiske evalueringer utførte vi systematiske søk i følgende databaser:

- EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database
- PROSPERO
- Epistemonikos
- Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA database, CENTRAL, NHS EED
- CRD: DARE, HTA database, NHS EED
- Ovid MEDLINE
- Ovid Embase
- Ovid PsycINFO
- EBSCOhost CINAHL
- PubMed (søk etter nyere studier som ikke er inkludert i Ovid MEDLINE)
- ISI Web of Science
- ICTRP Search Portal

Forskningsbibliotekar Sari S. Ormstad planla og utførte samtlige søk med innspill fra ekspertgruppen og basert på søkestrategien utarbeidet i EUnetHTA-rapporten. Søkene var basert på emneord og tekstord for akutt hjerneslag, kombinert med emneord og tekstord for mekanisk trombektomi. De fullstendige søkestrategiene er gitt

i et eget vedlegg til denne rapporten (se vedlegg 2). Søk etter studier ble avsluttet i oktober 2015.

Artikkelutvelgning og dataauthenting

To medarbeidere (ASS og ÅS) har parvis valgt ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (fremgangsmåte er beskrevet i vår håndbok (20)). Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser ble vurdert opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner ble lest i fulltekst og vurdert mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, ble løst ved diskusjon.

Etikk

For å belyse etiske aspekter har vi tatt utgangspunkt i spørsmålene fra Kunnskaps-senterets «Sjekkliste for etiske vurderinger» vist i vedlegg 3 (20). Vi har diskutert aktuelle etiske problemstillinger med faggruppen og har også gått gjennom metodevurderinger av nyere dato som omhandler etiske utfordringer knyttet til innføring av trombektomi (5, 15, 28).

Klinisk effekt og sikkerhet¹

Inkludert litteratur

Beskrivelse av metodevurderingen fra EUnetHTA

For vurdering av klinisk effekt og sikkerhet har Kunnskapscenteret inkludert en europeisk metodevurdering (HTA - Health Technology Assessment) utført av EUnetHTA-samarbeidet og publisert 15. desember 2015 (15). I følge Kunnskapscenterets sjekklister for kvalitetsvurdering av systematiske oversikter har vi bedømt at denne EUnetHTA-rapporten er av høy kvalitet (se vedlegg 1) og den tilfredsstillende våre inklusjonskriterier.

EUnetHTA-rapporten har utført et systematisk litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier (RCT) som dekket perioden fra 1. januar 2005 til august 2015. Oppsøkte databaser var PubMed, Embase, the Cochrane Register of Controlled Trials, Clinical-Trials.gov, the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), the metaRegister of Controlled Trials (mRCT) og The Stroke Trials Registry. Dokumentasjon mottatt fra produsenter er også vurdert.

Litteratursøket som ble utført for å vurdere klinisk effekt var også utgangspunkt for å vurdere inklusjon av relevante studier med hensyn til sikkerhet, men i tillegg var også andre relevante prospektive studier (ikke bare RCTer) tatt i betraktning dersom disse inneholdt informasjon om metode-relaterte uønskede hendelser.

Forfatterne av EUnetHTA-rapporten benyttet tilsvarende metode for å sikre at all relevant dokumentasjon ble inkludert og tilfredsstillende kvalitetsvurdert som benyttet av Kunnskapscenteret i Folkehelseinstituttet. To forskere valgte ut relevant dokumentasjon uavhengig av hverandre og uoverensstemmelser ble løst via diskusjon. Metodologisk kvalitet var vurdert ved bruk av Cochrane risk-of-bias verktøyet for RCTer, og for å vurdere kvaliteten av effektestimaterne benyttet EUnetHTA-rapporten seg av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

¹ For vurdering av effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen er tabeller og figurer kopiert, mens teksten enten er direkte oversatt eller bearbeidet fra metodevurderingen produsert av det europeiske nettverket for HTA (Health Technology Assessment) EUnetHTA (www.eunetha.org)

Inkluderte studier

Åtte RCTer med til sammen 2 423 pasienter var inkludert i vurderingen av klinisk effekt, hvorav 1 110 var i kontrollgruppene og 1 313 i intervensjonsgruppene (for oversikt, se tabell 5). Alle studiene sammenlignet standard behandling, det vil si intravenøs trombolyse ved bruk av intravenøs tissue plasminogen activator (IV tPA) så fremt dette ikke var kontraindisert, med standard behandling pluss endovaskulær terapi (mekanisk trombektomi). Studiene varte i gjennomsnitt 33 måneder (fra 24 til 80 måneder). Den eldste studien startet å rekruttere deltakere i 2004, mens den nyeste begynte i 2013. Alle studiene publiserte sine hovedfunn mellom 2013 og 2015. Seks av studiene hadde som inklusjonskriterium at pasientene hadde startet infusjon av IV tPA innen 4,5 timer etter symptomdebut. Maksimal tid mellom symptomdebut og endovaskulær behandling for å kunne inngå i studiene varierte mellom 5 og 12 timer. Subgruppe-analyse ble utført for de fem nyeste studiene, fordi de skilte seg ut fra de tre tidligere studiene ved at de hadde benyttet den nye generasjonen av utstyr (stent-retrievers).

Tabell 5. Åtte RCT inkludert for vurdering av klinisk effekt og sikkerhet

Forfatter, år	Studie	Antall pasienter	Land	Antall sentre	Navn på produkt	Varighet
Kidwell 2013 (29)	MR RESCUE	118	Nord-Amerika	22	Merci Retriever; Penumbra System®;	2004–2011*
Broderick 2013 (30)	IMS III	656	USA, Canada, Australia, Europa	58	Merci Retriever; Penumbra System®; Solitaire™ FR	2006–2012
Cicccone 2013 (31)	SYNTHESIS Expansion	362	Italia	24	Including: Solitaire™, Penumbra System® Trevo®, Merci	2008–2012
Berkhemer 2015 (32)	MR CLEAN	500	Nederland	16	Retrievable stents used in 81.5% cases	2010–2014
Campbell 2015 (33)	EXTEND IA	70	Australia, New-Zealand	10	Solitaire™ FR	2012–2014
Jovin 2015 (34)	REVASCAT	206	Spania	4	Solitaire™ FR	2012–2014
Saver 2015 (35)	SWIFT PRIME	196	USA, Europa	39	Solitaire™ FR; Solitaire™ 2	2012–2014
Goyal 2015 (36)	ESCAPE	315	Canada, USA, Storbritannia, Sør-Korea, Irland	22	Solitaire™ FR + unspecified others	2013–2014

* MR RESCUE-studien startet rekruttering i juni 2004. Rekruttering ble avsluttet i 2011, men det er usikkert i hvilken måned. Studien varte i 80 måneder, som man kan derfor anta at siste måned for rekruttering var januar 2011.

Generelt sett var risiko for skjevheter lav i alle studiene, men noen forhold kan muligvis ha påvirket enkelte utfall (se sidene 95-100 i EUnetHTA-rapporten (15) for vurdering av risiko for skjevheter: risk of bias (RoB). Mens én studie gjorde en per

protokoll-analyse, var de sju andre utført på basis av «intention-to-treat» (ITT), altså at det var tatt hensyn til frafall. Én studie hadde ikke rapportert resultatene for alle utfallene som de hadde planlagt i protokollen, og fem av de åtte studiene var avsluttet tidligere enn planlagt, fordi det var uetisk å ikke tilby en behandling som ga gode resultater.

Kvaliteten på dokumentasjonen (altså hvorvidt vi hadde tillitt til effektestimatene) var gradert som lav ifølge metaanalyse med alle studiene og moderat ifølge metaanalyse med de fem nyeste studiene for utfallet modified Rankin skala (mRS), mens for resten av utfallene om klinisk effekt var kvaliteten gradert som moderat (se side 101 i EUnetHTA rapporten (15) for gradering av effektestimatene ved bruk av GRADE).

De samme åtte RCTene var også basis for vurdering av sikkerhet. Med unntak av dødelighet ved 90 dager og symptomatiske intrakranielle blødninger (SICH) var måten de åtte RCTene hadde rapportert sikkerhetsutfall inkonsistent mellom studiene, noe som medførte at det var vanskelig å sammenligne og tolke enkelte resultater. Data om uønskede hendelser relatert til utstyret eller selve prosedyren var rapportert og analysert fra ytterligere seks studier i tillegg til de åtte RCTene (se side 89 i EUnetHTA-rapporten (15) for beskrivelse av disse seks studiene og side 102-104 for vurdering av RoB). Disse studiene var utført mellom 2010 og 2012 og publisert enten i 2012 eller 2013.

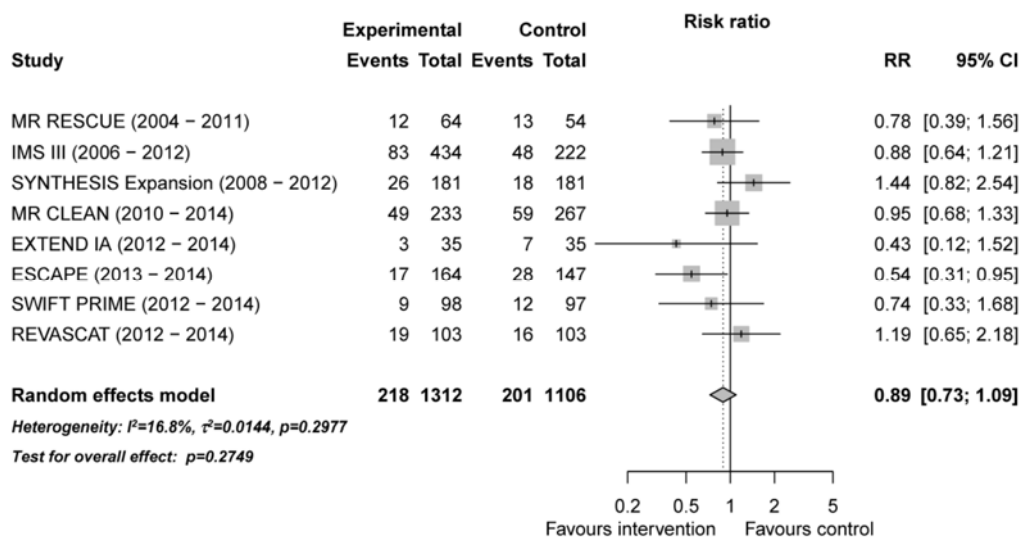
Resultater

Klinisk effekt

Dødelighet

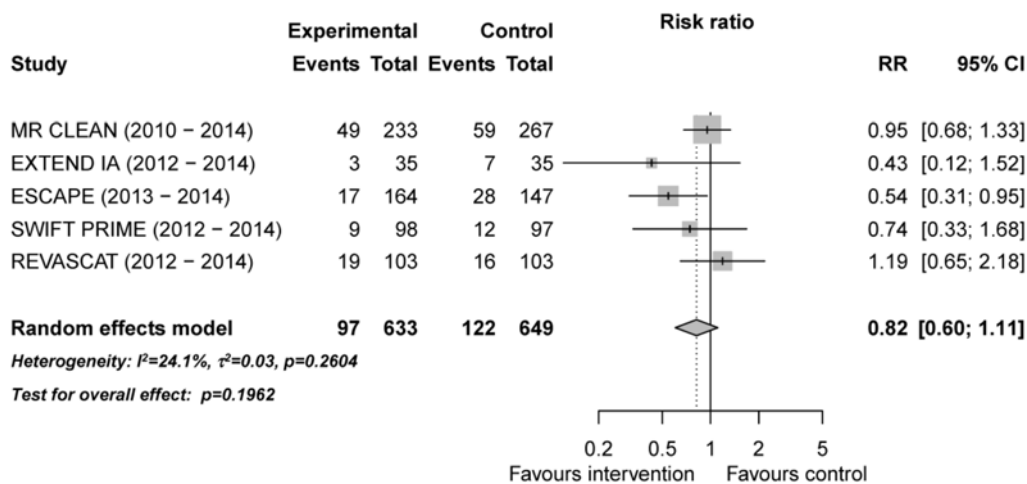
Alle åtte studiene, med til sammen 2 418 pasienter, rapporterte dødelighet ved 90 dager. Antall døde var 218 av 1 312 pasienter i intervensjonsgruppen (16,6 %), mens antallet var 201 av 1 106 i kontrollgruppen (18,2 %). Metaanalysen viste noe lavere dødelighet etter trombektomi sammenlignet med standardbehandling, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (figur 1). Risk ratio (RR) = 0,89; 95 % konfidensintervall (KI): 0,73 til 1,09; p = 0,27.

Figur 1. Metaanalyse for dødelighet ved 90 dager (random effects)



Subgruppe-analyse med de fem nyeste RCTene fra 2015 (MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME og ESCAPE) viste også lavere dødelighet etter trombe-
 bektomi, men her var heller ikke forskjellen statistisk signifikant (figur 2). I disse
 studiene var det til sammen 97 dødsfall blant 633 pasienter i intervensjonsgruppen
 (15,3 %) og 122 dødsfall blant 649 pasienter i kontrollgruppen (18,8 %). Som vist i
 figur 2 var samlet risk ratio, RR = 0,82; 95 % KI: 0,60 til 1,11; p = 0,20.

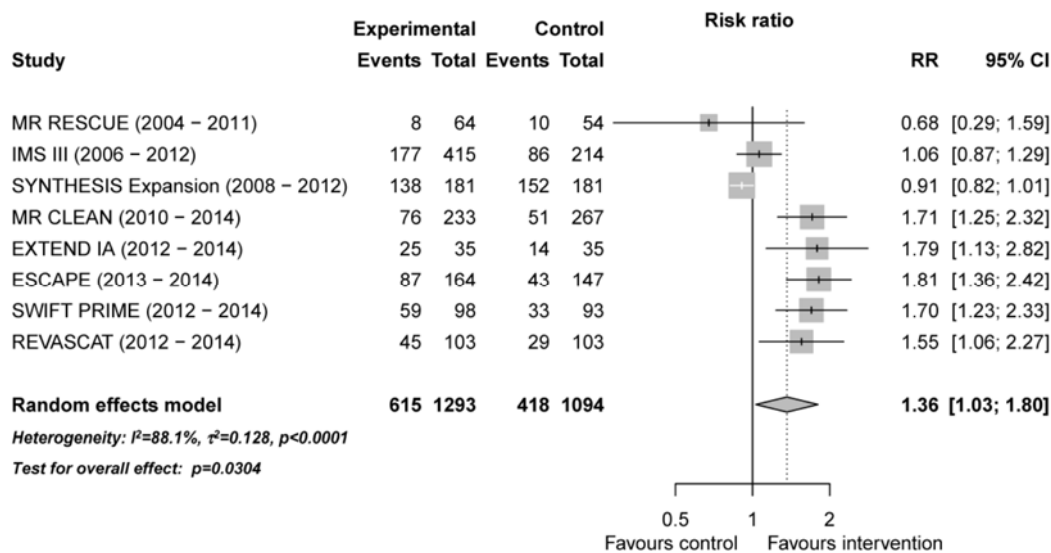
Figur 2. Subgruppe-metaanalyse for dødelighet ved 90 dager (random effects)



Modified Rankin Scale (mRS)

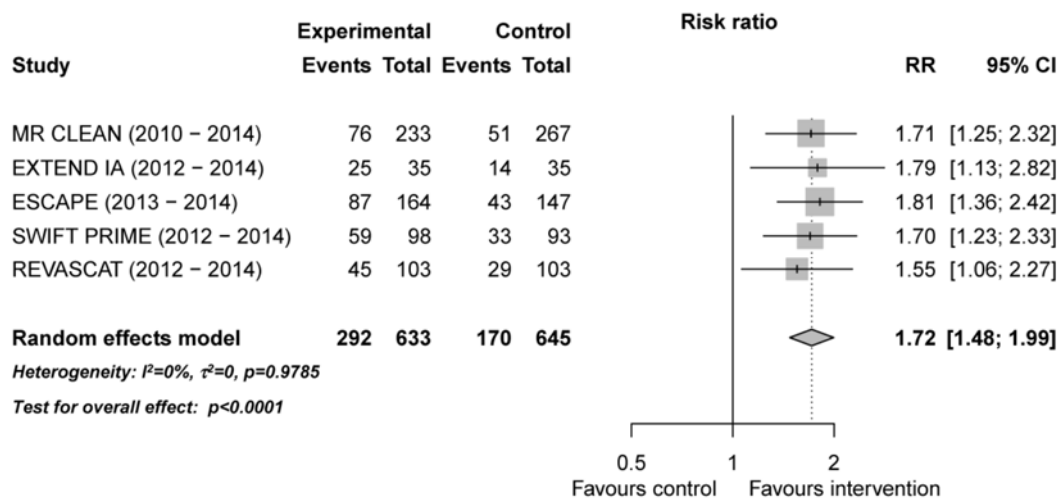
I de åtte RCTene var vurdering av mRS gjort på totalt 2 387 pasienter. I følge me-
 taanalysen oppnådde 47,6 % (615/1 293) av pasientene i intervensjonsgruppen en
 mRS skår ved 90 dager mellom 0 og 2 og 38,2 % (418/1 094) av pasientene i kon-
 trollgruppen. Sannsynligheten for funksjonstap var statistisk signifikant lavere i
 trombe-
 bektomi-gruppen (figur 3). RR = 1,36; 95 % KI: 1,03 til 1,80; p = 0,03.

Figur 3. Metaanalyse for mRS ved 90 dager (random effects)



Når bare de fem nyeste RCTene MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME og ESCAPE var inkludert i metaanalysen var risk ratio for å skåre 0–2 på skalaen enda høyere (figur 4). RR= 1, 72; 95 % KI: 1,48 til 1,99; $p<0,0001$.

Figur 4. Subgruppe-metaanalyse for mRS 90 dager (random effects)



Resultatene viste altså at bruk av trombektomi var assosiert med økt sannsynlighet for å oppnå selvstendighet i hverdagen, målt med mRS 90 dager etter akutt hjerne-slag. Det var høy grad av statistisk heterogenitet dersom alle de åtte studiene var inkludert i metaanalysen ($I^2 = 88,1\%$), men når kun de fem nyeste studiene var inkludert var effektestimaterne ikke heterogene lenger ($I^2=0$).

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Selv om de seks studiene som hadde rapportert NIHSS-skår hadde gjort det på forskjellige måter og på forskjellige tidspunkt (metaanalyse var altså ikke mulig) viste

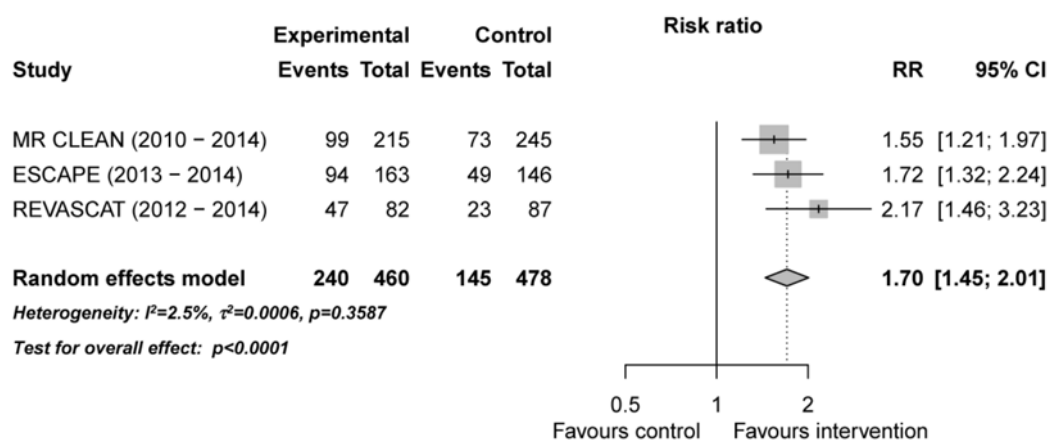
alle bedre resultater i intervensjonsgruppene. Hvorvidt tendensen var statistisk signifikant var vanskelig å vurdere grunnet forskjellene i rapportering. For eksempel varierte tidspunkt for å måle NIHSS mellom 24 timer og sju dager etter inngrepet.

To studier (MR CLEAN og ESCAPE) rapporterte median NIHSS etter 24 timer. Begge studiene viste bedre median NIHSS-skår i intervensjonsgruppen versus kontrollgruppen. Intervensjonsgruppen i ESCAPE-studien hadde median NIHSS på 6 (IQR 3–14), mens kontrollgruppen skårte tilsvarende 13 (IQR 6–18). MR CLEAN-studien rapporterte median NIHSS på 13 (IQR 6–20) ved bruk av trombektomi versus 16 (IQR 12–21) uten. To andre studier rapporterte andre mål på NIHSS ved 24–27 timer og en annen studie kun ved tre dager. Men uavhengig av måten resultatene var rapport på var skår bedre i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i alle studiene. SWIFT PRIME rapporterte gjennomsnittlig endring fra baseline ved 27 timer i intervensjonsgruppen på $-8,5 (\pm 7,1)$ og i kontrollgruppen $-3,9 (\pm 6,2)$, mens REVASCAT-studien presenterte resultatene i form av andel pasienter som hadde oppnådd en reduksjon i skår på ≥ 8 NIHSS poeng eller en skår på ≤ 2 ved 24 timer (59/100 i intervensjonsgruppen versus 20/100 i kontrollgruppen). EXTEND IA-studien rapporterte andel pasienter som hadde oppnådd en reduksjon på ≥ 8 NIHSS poeng eller skår på 0 eller 1 ved tre dager (28/35 i intervensjonsgruppen versus 13/35 i kontrollgruppen).

Bartel ADL Index

Tre studier med til sammen 938 pasienter rapporterte Barthel Activities of Daily Life (ADL) Index resultater ved 90 dager. Alle tre anga andel pasienter i intervensjonsgruppene og kontrollgruppene som hadde oppnådd en skår på ≥ 95 ved 90 dager (52,2 % (240/460) av pasientene i intervensjonsgruppene versus 30,3 % (145/478) i kontrollgruppene). Metaanalysen viste RR = 1,70; 95 % KI: 1,45 til 2,01; $p < 0,0001$, det vil si statistisk signifikant bedre resultat i favør av trombektomi (figur 5).

Figur 5. Metaanalyse for Barthel ADL Index ved 90 dager (random effects)



En fjerde studie, SWIFT PRIME-studien, rapporterte median Barthel ADL Index skår ved 90 dager for intervensjonsgruppen (n = 88/98) og kontrollgruppen (n = 77/98). Median skår ved 90 dager var henholdsvis 100 (IQR 10–100) og 90 (IQR 0–110).

Reperfusjon ved 24 timer

Tre studier (EXTEND IA, MR RESCUE og SWIFT PRIME) rapporterte om dette utfallet, men bare én av dem hadde det undersøkt pasientene ved 24 timer (EXTEND IA). I denne studien var median reduksjon i reperfusjonsvolumet i lesjonen (skadet område i hjernen) mellom første bildediagnostikk og den gjort etter 24 timer på 100 % (IQR 100–100) i intervensjonsgruppen og 37 % (IQR -0,50–0,96) i kontrollgruppen. I denne studien var median økning i reperfusjonsvolumet i lesjonen (skadet område i hjernen) mellom første bildediagnostikk og den gjort etter 24 timer på 100 % (IQR 100–100) i intervensjonsgruppen og 37 % (IQR -0,50–0,96) i kontrollgruppen. EXTEND IA anga også andel pasienter i hver arm som hadde oppnådd >90 % reperfusion ved 24 timer uten symptomatiske intrakranielle blødninger (SICH). Andelene var henholdsvis 31/35 (89 %) i intervensjonsgruppen og 12/35 (34%) i kontrollgruppen. SWIFT PRIME-studien oppga tilsvarende forholdstall, men ved 27 timer, med henholdsvis 83 % (53/64) og 40 % (21/52) i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. MR RESCUE-studien rapporterte reperfusjonsresultatene som andel pasienter som hadde fått en økning på ≥ 90 % i perfusjonsvolumet sammenlignet med baseline på dag 7. I intervensjonsgruppen var andelen 48,9 % (23/47) og i kontrollgruppen 51,3 % (20/39). Fem studier (MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME and ESCAPE) oppga andel pasienter i intervensjonsgruppen som hadde oppnådd en mTICI (modified Treatment in Cerebral Isch-aemia) - skår på 2b-3. Denne skåren spant seg fra 58,7 % til 88 %.

Helse-relatert livskvalitet

Tre studier hadde vurdert helse-relatert livskvalitet ved bruk av det såkalte EuroQol Group – 5 Dimension (EQ-5D) spørreskjemaet. Resultatene fra alle tre studiene viste positiv effekt av mekanisk trombektomi.

Skalaene som var benyttet gikk enten fra 0 til 100 (ESCAPE) eller fra -0,33 til 1 (REVASCAT, MR CLEAN). ESCAPE-studien oppga median skår ved 90 dager på henholdsvis 80 (IQR 60–90) og 65 (IQR 50–80) i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. REVASCAT- og MR CLEAN-studiene rapporterte median skår ved 90 dager. REVASCAT-studien hadde median skår på henholdsvis 0,65 (IQR 0,21–0,79) og 0,32 (IQR 0,13–0,70) i intervensjonsgruppen og i kontrollgruppen. MR CLEAN-studien viste median skår i intervensjonsgruppen og i kontrollgruppen på henholdsvis 0,69 (IQR 0,33–0,85) and 0,66 (IQR 0,30–0,81).

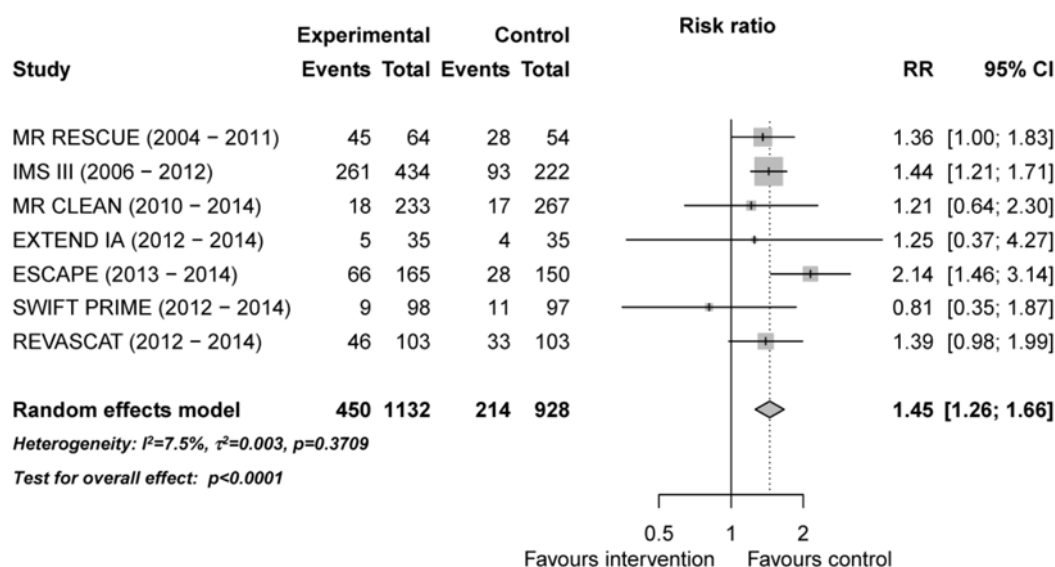
Det var ingen studier som hadde vurdert sykdomsrelatert livskvalitet.

Sikkerhet

Alle typer hjerneblødninger

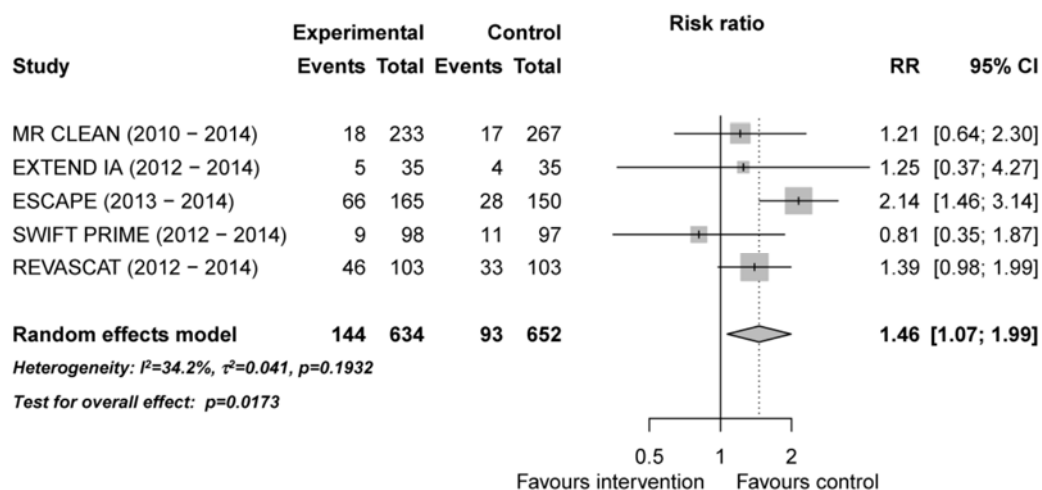
Syv studier rapporterte målinger som lot seg sammenstille for alle typer hjerneblødning (dvs. både de symptomatiske og de asymptomatiske) vurdert mellom 24 og 30 timer etter behandlingen. Andelen pasienter som hadde fått hjerneblødning var 39,8 % (450/1 132) i intervensjonsgruppen og 23,1 % (214/928) i kontrollgruppen. I følge metaanalysen var RR = 1,45 (95 % KI: 1,26 til 1,66; $p < 0,0001$) og viste dermed statistisk signifikant større risiko for hjerneblødninger med trombektomi enn standardbehandling (figur 6).

Figur 6. Metaanalyse for alle typer hjerneblødninger (random effects)



Resultat fra metaanalysen dersom bare de nyeste RCTene var inkludert viste også statistisk signifikant større risiko for hjerneblødninger med trombektomi enn standardbehandling (figur 7). RR = 1,46 (95 % KI: 1,07 til 1,99; $p = 0,017$).

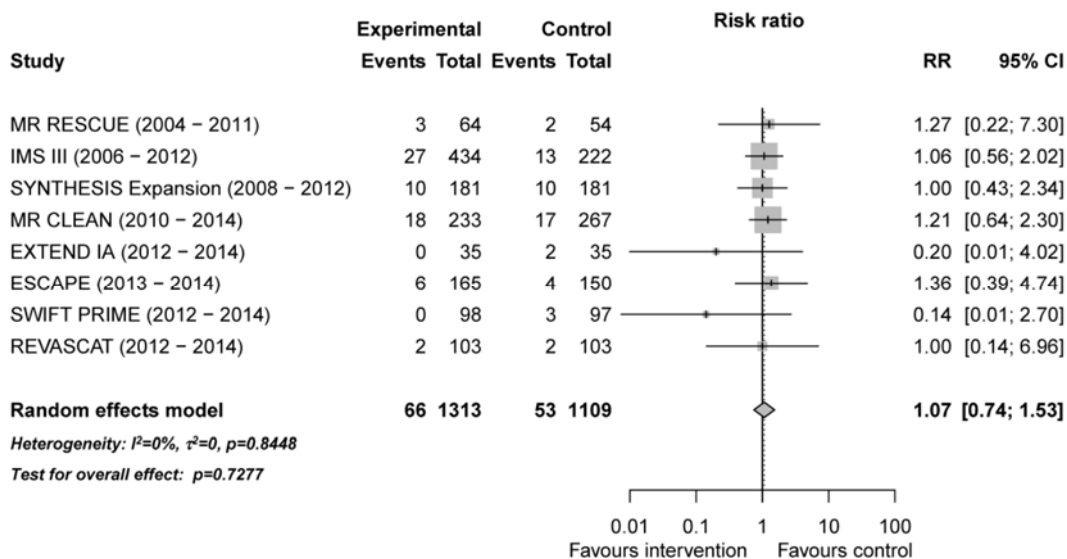
Figur 7. Subgruppe-metaanalyse for alle typer hjerneblødninger (random effects)



Symptomatiske intrakranielle blødninger (SICH)

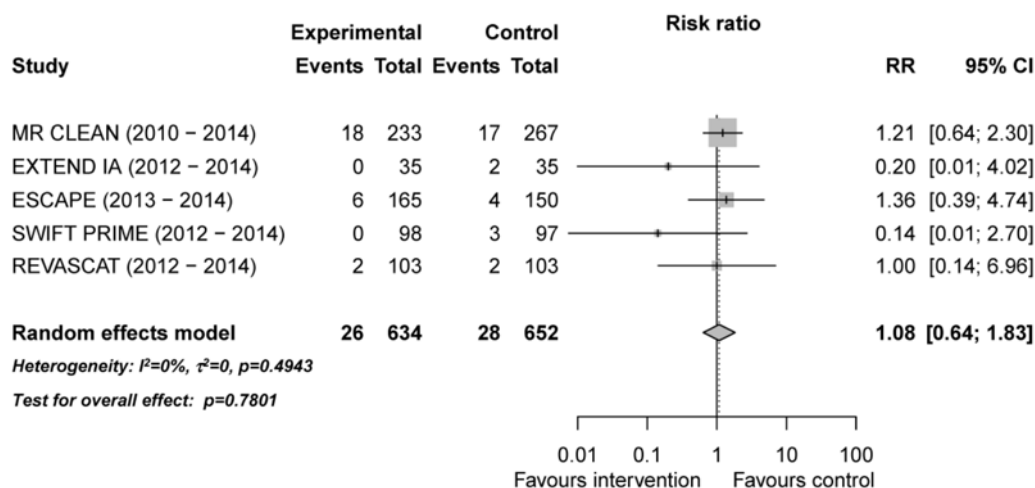
Alle åtte RCTene hadde rapportert antall tilfeller av symptomatiske intrakranielle blødninger (Symptomatic intracerebral haemorrhage - SICH) blant til sammen 2 422 pasienter. Mens det var 5 % (66/1 313) av pasientene i intervensjonsgruppen som hadde fått SICH, var det tilsvarende 4,8 % (53/1 109) i kontrollgruppen. Metaanalysen viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. RR = 1,07; 95 % KI: 0,74 til 1,53; $p = 0,73$) (figur 8).

Figur 8. Metaanalyse for symptomatiske intrakranielle blødninger (SICH) (random effects)



Metaanalysen av de fem nyeste studiene fra 2015 viste heller ingen statistisk signifikant forskjell (figur 9). RR = 1,08; 95 % KI: 0,64 til 1,83; $p = 0,78$).

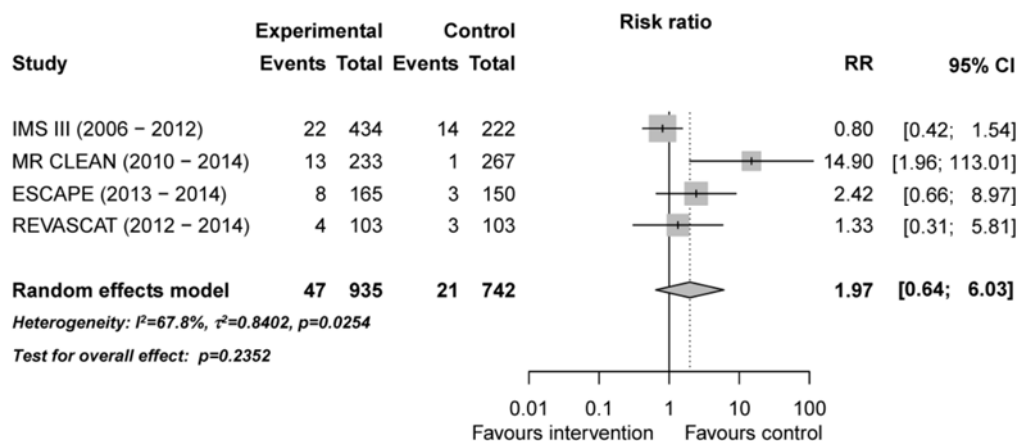
Figur 9. Subgruppe-metaanalyse for symptomatiske intrakranielle blødninger (random effects)



Nytt hjerneslag oppstått innen 90 dager etter behandling

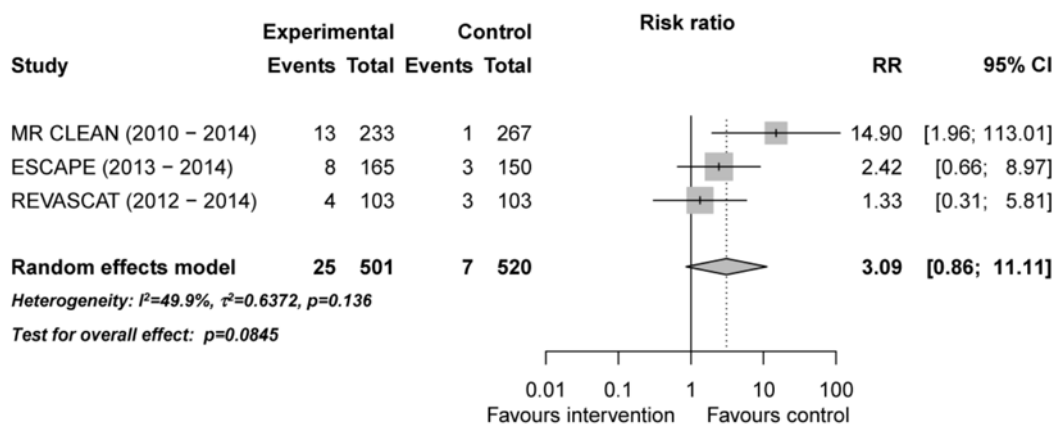
Fire studier (IMS III, MR CLEAN, ESCAPE og REVASCAT) rapporterte antall pasienter som hadde fått et nytt hjerneslag innen 90 dager etter behandling. Andel pasienter som fikk nytt slag var fra 3,9 % til 5,6 % i intervensjonsgruppene og i kontrollgruppene fra 0,4 % til 6,3 %. I følge en metaanalyse av de fire studiene var risiko for nytt hjerneslag nesten dobbelt så høy med trombektomi enn med standardbehandling, men effekten var ikke statistisk signifikant (figur 10). RR = 1,97; 95 % KI: 0,64 til 6,03; $p = 0,24$.

Figur 10. Metaanalyse for nytt slag oppstått innen 90 dager (random effects)



Effekttestimatene fra de fire studiene var heterogene ($I^2 = 67,8\%$), men dersom én av de tidlige studiene (IMS III) ikke inngikk metaanalysen var det ikke lenger statistisk heterogenitet ($I^2 < 50\%$). Subgruppe-analyse av tre av de nye studiene (MR CLEAN, ESCAPE og REVASCAT) viste tre ganger høyere risiko for nytt hjerneslag innen 90 dager med trombektomi, men heller ikke her var forskjellen statistisk signifikant (figur 11). RR = 3,09; 95 % KI: 0,86 til 11,11; $p = 0,08$).

Figur 11. Subgruppe-metaanalyse for nytt slag oppstått innen 90 dager (random effects)



Utstyrs- og/eller prosedyre-relaterte uønskede hendelser

Med unntak av én studie (SYNTHESIS Expansion) hadde alle de andre syv studiene registrert utstyrs- og/eller prosedyre-relaterte uønskede hendelser. I følge de syv studiene som registrerte ulike uønskede hendelser oppsto disse grunnet teknisk svikt i utstyret eller bruk av utstyret, uheldig perforasjon eller disseksjon i blodårer eller emboli som oppsto andre steder enn i gjeldende område.

Disse var rapportert på ulike måter slik at det ikke lot seg gjøre å sammenstille estimatene i noen metaanalyse. Det var mye uklareheter i rapportering for dette utfallet. For eksempel var det i fem av studiene (MR RESCUE, IMS III, EXTEND IA, REVASCAT og ESCAPE) ikke skilt mellom uønskede hendelser som var forårsaket utstyret versus de som var forårsaket selve prosedyren. For oversikt, se tabell side 90 i EUnetHTA-rapporten.

MR RESCUE-studien rapporterte ti uønskede hendelser blant 64 pasienter, men det var uklart om disse ti hendelsene bare gjaldt ti spesifikke pasienter eller om de uønskede hendelsene var «fordelt» blant de 64 pasientene som var vurdert.

I IMS III-studien ble det registrert at hos 16,1 % (70/434) av pasientene i intervensjonsgruppen oppsto det en eller annen form for utstyrs- eller prosedyre-relatert uønsket hendelse, som enten førte til hematom, åreperforasjon eller disseksjon i arterier i andre områder.

EXTEND IA-studien rapporterte at 11,4 % (4/35) av pasientene var utsatt for uønskede hendelser klassifisert til å være utstyrs- eller prosedyre-relaterte. REVASCAT-studien rapporterte 30 komplikasjoner blant 103 pasienter hvor 9 var utstyrs- eller prosedyre-relaterte. Det var uklart om hendelsene var knyttet til 30 forskjellige pasienter eller bare registrert som hendelser, altså om én og samme pasient hadde fått mer enn én komplikasjon.

I ESCAPE-studien hadde 10,9 % (18/165) pasientene opplevd til sammen 19 uønskede hendelser som var utstyrs- eller prosedyre-relaterte hvorav 4 var bedømt til å være «alvorlige» og 15 «ikke alvorlige».

SWIFT PRIME-studien registrerte at det var syv utstyrs-relaterte uønskede hendelser hos fem pasienter (5,1 %, 5/98), hvor alle var klassifisert som «ikke alvorlige». Ingen prosedyre-relaterte uønskede hendelser var rapportert.

I MR CLEAN-studien hadde 11,2 % (26/233) av pasientene i intervensjonsgruppen vært utsatt for uønskede hendelser forbundet med prosedyren, mens utstyrs-relaterte hendelser ikke var rapportert.

Seks andre studier hadde registrert utstyrs-relaterte uønskede hendelser. Andel pasienter som hadde hatt uønskede hendelser var fra 2,8 % (1/36) til 13,5 % (24/178).

Gradering av effektestimaterne

Tabell 6 oppsummerer effektestimaterne fra metaanalysene utført på de fem nyeste RCTene (de som er relevante for dagens praksis i Norge) og gradering av disse for de viktigste utfallene.

Tabell 6. Oversikt over effekt og sikkerhet ved bruk av mekanisk trombektomi (ekstrahert fra EUnetHTA-metodevurderingens oppsummeringstabell med noen endringer, (EUnetHTA 2015))

Utfall	Dødelighet	mRS (0-2) ved 90 dager	Bartel ADL Index > 95 ved 90 dager	SICH	Hjerneblødning	Nytt slag
Estimat	RR = 0,89 (95 % KI: 0,73-1,09)	RR = 1,36 (95 % KI: 1,03-1,80)	RR = 1,70 (95 % KI: 1,45-2,01)	RR = 1,07 (95 % KI: 0,74-1,53)	RR = 1,45 (95 % KI: 1,26-1,66)	RR = 1,97 (95 % KI: 0,64-6,03)
Kvalitet (GRADE)	Lav ^{1,2,3} ⊕⊕⊖⊖	Moderat ^{1*} ⊕⊕⊕⊖	Moderat ¹ ⊕⊕⊕⊖	Lav ^{1,3} ⊕⊕⊖⊖	Lav ^{1,2,3} ⊕⊕⊖⊖	Lav ^{1,2,4} ⊕⊕⊖⊖

*Effektestimateret graderes ned til lav dersom alle de åtte studiene inkluderes.

¹ Gradert ned på grunn av risiko for bias i studiene (se RoB-tabellene, side 95-99 i EUnetHTA-rapporten)

² Gradert ned på grunn av manglende presisjon

³ Gradert ned på grunn av manglende konsistens

⁴ Gradert ned på grunn av få hendelser

Etter å ha undersøkt bedømmingen av risk of bias og gjennomgått graderingen av effektestimaterne utført i EUnetHTA-rapporten, har vi bedømt kvaliteten noe annerledes (se fotnotene i tabell 6). Mens EUnetHTA-rapporten vurderer kvaliteten på dokumentasjonen som moderat for dødelighet, mener vi at denne er lav. Videre, mens EUnetHTA-rapporten angir moderat kvalitet for SICH, har vi bedømt den som lav. GRADE-vurdering i EUnetHTA-rapporten (15) vises på rapportens side 101.

Pågående forskning

Studier planlegges eller pågår fortsatt (se oversikt av disse studiene i tabell side 91-94 i EUnetHTA-rapporten (15)). To studier pågår hvor resultatene snart skal publiseres: Endovascular Acute Stroke Intervention (EASI) - studien og Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Is-chemic Stroke

(THRACE)-studien. Interime resultater fra disse er presentert i Rodrigues et al. 2016 (37), men dataene er hentet fra abstrakter og konferanse-presentasjoner. Resultatene endrer ikke på våre konklusjoner. Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE)-studien fra Storbritannia er blant de 12 pågående eller avbrutte studier, som var identifisert av EUnetHTA-metodevurderingen på det tidspunktet den ble publisert (desember 2015).

Organisering

Organisering av slagbehandlingen i Norge

Bakgrunn

I de nasjonale retningslinjene for behandling av akutt hjerneslag er det anbefalt at alle pasienter bør behandles i slagenhet og sykehus som skal behandle akutt hjerneslag bør etablere slagenhet. En slagenhet kan defineres som en organisert behandling av slagpasienter i en geografisk avgrenset enhet med faste senger, bemannet med et tverrfaglig spesialopplært personale og med et standardisert program for diagnostikk, observasjon, akutt behandling, tidlig mobilisering og rehabilitering. Enheten skal ha skriftlige rutiner og et system for kvalitetssikring (13). Dette har ført til at 47 av de 51 sykehus som behandler akutt hjerneslag i dag har etablert slagenhet (1). Det betyr at nesten alle lokalsykehus i dag har slagenhet med akuttbehandlingstilbud som inkluderer trombolyse. Slagbehandlingen i Norge følger derved den samme desentraliserte strukturen som mye av vår helsetjeneste har. Trombolyse er aktuelt ved slag som skyldes tilstopping av blodårer som forsyner hjernen med blod (hjerneinfarkt). Dette utgjør 85-90 % av det totale antall hjerneslag. Trombolyse er vist å være en effektiv behandling ved hjerneinfarkt, og er nå etablert som en viktig del av den anbefalte akuttbehandlingen (13). Effekten av behandlingen er sterkt avhengig av tidsfaktoren, og i gjeldende retningslinjer anbefales at behandlingen gis så tidlig som mulig og helst innen 3 timer. Det er imidlertid dokumentert effekt opp til 4,5 timer (13). I følge fagmiljøet er det denne tidsgrensen som praktiseres i dag.

I følge Norsk Hjerneslagregister har Norge i dag den beste 30 dagers overlevelse etter hjerneslag i Europa, og også en av de høyeste trombolyseandeler og høyeste andeler pasienter behandlet i slagenheter (13). Norske helsemyndigheter har satt et mål om at trombolyseandelen for pasienter ≤ 80 år med hjerneinfarkt, skal være 20 %. Trombolytisk behandling gis også til pasienter > 80 år. I 2014 ble 13,7 % av pasienter over 80 år behandlet med trombolyse og 16,8% av de <80 år. Totalt får ca.15 % av pasienter med hjerneinfarkt i dag trombolyse. I følge årsrapporten for 2014 (13), oppnår 11 av 39 sykehus en trombolyseandel på 20 %.

Det synes som den desentraliserte strukturen fungerer godt når det gjelder trombolyse. Norske resultater er også i samsvar med en studie fra Sverige som har vist at behandling av slagpasienter i lokalsykehus, gir like gode behandlingsresultater som

behandling i store sykehus og universitetsklinikker (38). En tilsvarende undersøkelse er i ferd med å gjennomføres i Norge i regi av Norsk hjerneslagregister.

I denne metodevurderingen omtaler vi sykehus som har slagenhet, men som ikke har et intervensjonssenter som kan utføre endovaskulær behandling som trombektomi, for *primære slagsentra*. Sykehus som har en intervensjonsavdeling som utfører trombektomi ved hjerneslag, omtales som *intervensjonssentra*.

Følgende sykehus er i dag intervensjonssentra:

- Universitetssykehuset i Nord-Norge – Helse Nord
- St. Olavs Hospital – Helse Midt
- Haukeland Universitetssykehus – Helse Vest
- Stavanger Universitetssykehus – Helse Vest
- Oslo Universitetssykehus – Helse Sør-Øst

Omfang

Det er i hovedsak to pasientgrupper med okklusjon av de store kar i hjernen, ofte kalt storkarokklusjon, som er aktuelle for endovaskulær behandling i form av trombektomi. Det er de som ikke responderer på intravenøs trombolytisk behandling, og som utgjør ca. 70 % av pasientene med storkarokklusjon, og de som på grunn av ulike kontraindikasjoner ikke kan få trombolyse (14).

I samarbeid med faglig leder i Norsk Hjerneslagregister Bent Indredavik, har vi anslått følgende estimat for hva som kan antas å bli en realistisk trombektomi-andel i løpet av de neste fem årene. Det er meget sjelden en finner okklusjon i store kar hos pasienter med NIHSS <10 (39). I Norge får 15 % av pasienter med hjerneinfarkt per i dag trombolyse (1), og kun 30 % av pasientene med hjerneinfarkt som får trombolyse har NIHSS > 10 poeng. Hos mindre enn halvparten av pasientene med NIHSS > 10 poeng påvises okklusjoner som kan nås med kateter. Per i dag vil på landbasis ca. 2,5 % være aktuelle for trombektomi ut fra de samme karakteristika som pasientene i de randomiserte studiene. Med en antakelse om at logistikken kan forbedres og trombolyserefrekvensen fordobles hos pasienter med NIHSS > 10 poeng, kan en trombektomi-frekvens på 5 % være mulig å nå. Framtidig utvikling og forskning vil avklare om denne andelen på lengre sikt kan økes ytterligere. I flere publikasjoner er det anslått at en betydelig høyere andel pasienter med hjerneslag, kanskje opp mot 20-30 %, kan være aktuelle for intraarteriell trombektomi (40, 41). Man fant i en nylig publisert studie fra Australia (42), som baserer seg på de samme kriterier som de nyere RCTene, at 7 % (95% CI 4%-10%) var aktuelle for trombektomi med restriktive kriterier og 13% (95% CI 9%-18%) med mer liberale kriterier. Settingen var nokså lik et mellomstort norsk sykehus, med 258 ischemisk slag per 148 000 innbyggere per år.

Det ble det i 2014 registrert ca. 9 100 pasienter i Norsk Pasientregister (NPR) med akutte hjerneinfarkt. Dette tallet er litt for høyt ettersom noen av pasientene var registrert både med hjerneblødning og hjerneinfarkt, men vi har likevel valgt 9100 som utgangspunkt for våre beregninger. Med dette utgangspunktet vil 5 % av disse, dvs. ca. 450 trombektomier per år, være et mulig mål for de nærmeste årene, og kanskje mulig å nå etter hvert. Utfordringen blir å identifisere disse pasientene, og å oppfylle de organisatoriske og logistiske forutsetninger som er nødvendige for å kunne tilby behandlingen til alle pasienter som kan ha nytte av det.

Vi har innhentet opplysninger fra alle helseregionene om antall trombektomier som er utført ved intervensjonssentrene i 2014 og 2015 (tabell 7).

Helseregion	2014	2015
<i>Helse Nord</i> Universitetssykehuset i Nord-Norge	2	2
<i>Helse Midt</i> St. Olavs Hospital	10	18
<i>Helse Vest</i> Haukeland Universitetssykehus Stavanger Universitetssykehus	26 17	23 20
<i>Helse Sør-Øst</i> Rikshospitalet	34	88
<i>Totalt</i>	89	151

Tabell 7. Antall trombektomier i de ulike helseregionene

Vi har også innhentet data fra NPR for følgende prosedyrekoder (Helsedirektoratet 2015):

<i>AAL 99</i>	<i>Annet intrakranielt endovaskulært inngrep</i>
<i>AAL 10</i>	<i>Intrakraniell endovaskulær trombolyse</i>
<i>PAE 25</i>	<i>Trombektomi eller embolektomi i a. carotis</i>
<i>PAE 99</i>	<i>Trombektomi eller embolektomi i annen arterie fra aortabuen eller dens grener</i>

Koden under er tatt i bruk fra 1/1-2016, og er ikke med i våre tall:

<i>AAE11B</i>	<i>Perkutan trombektomi eller embolektomi i intrakraniell arterie</i>
---------------	---

Det er ikke full overensstemmelse mellom det antall trombektomier sykehusene oppgir og det som er registrert i NPR. Det kan være flere årsaker til dette, men kode-systemet for denne prosedyren har vært noe uoversiktlig og vanskelig å bruke fram til 2016, og dette kan ha medført feil eller mangelfull koding i NPR. De fleste intervensjonssentrene registrerer sine pasienter med slag og prosedyrer i egne registre som ledd i forskning og/eller kvalitetssikring. Vi velger derfor å gjengi tallene vi har fått fra sykehusene (Tabell 7). Tallene fra NPR finnes i Vedlegg 4.

Tidsfaktoren

Effekten av trombektomi ved akutt hjerneinfarkt er sterkt avhengig av tid og av korrekt diagnose. Jo kortere tid det tar før blodtilførselen til den affiserte delen av hjernen gjenopprettes, jo bedre vil pasientens prognose være (43-45). Det er anslått at for hver 5 minutters forsinkelse, får én av 100 pasienter et dårligere resultat av behandlingen (44). I MR CLEAN studien (45) ble det beregnet et tap av absolutt risikoreduksjon på 6 % per time som reperfusjon ble forsinket. Den absolutte forskjellen i risiko mellom trombektomi-gruppen og kontrollgruppen når det gjaldt sjansen for uavhengighet (mRS 0-2) var 26 % dersom karet ble åpnet innen 3 timer, 19% innen 4 timer og 7 % ved kar-åpning innen 6 timer. Også ved intravenøs trombolyse er tidsfaktoren veldig viktig. Det er beregnet at NNT (number needed to treat) er 15 etter 4,5 timer, 9 etter 3 timer, 4 etter 90 minutter og trolig kun ~2 i løpet av den første timen (41, 46). På bakgrunn av dagens kunnskap og erfaring, er den generelle anbefaling at trombektomi må utføres helst innen 4 ½ time, og senest innen 6 timer fra symptomdebut når det gjelder okklusjoner av store kar i det fremre kretsløp (13), for at en positiv effekt av intervensjonen skal kunne forventes.

Kompetanse, pasientvolum og nedslagsområde

Endovaskulær behandling ved hjerneslag må ansees som en høyspesialisert behandling som krever gode rutiner, kompetanse og erfaring fra teamet som skal utføre prosedyren og også til medisinskteknisk utstyr og lokaliteter. Å opparbeide og opprettholde faglig kompetanse og gode rutiner fordrer et visst behandlingsvolum og befolkningsgrunnlag. Hvor grensene går vil bero på flere ulike faktorer og lokale forhold, og det vil være ulike synspunkter på dette. Vi har ikke søkt etter forskningsbasert kunnskap om dette, og erfaring tilsier at det finnes lite slik dokumentasjon. Det som måtte foreligge vil ofte være lite overførbart til norske forhold. Vi har likevel sett på noen internasjonale retningslinjer og hva de har av anbefalinger.

Fra European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) anbefales «*that a recognised practise of Interventional Neuroradiology, has a minimum workload of 80 cases a year for the institution, and a minimum of 50 cases a year per individual*» (47). Den samme organisasjonen har også utarbeidet en konsensusbasert anbefaling for opplæring i endovaskulær hjerneslagbehandling (48), og i samarbeid med flere andre hjerneslagorganisasjoner utarbeidet en konsensusuttalelse om mekanisk trombektomi (49).

I den danske «National retningslinje for trombektomi/endovaskulær behandling ved akut iskæmisk stroke» som nå er ute på høring (50), er det foreslått at et intervensjonssenter må gjennomføre minimum 30 prosedyrer (trombektomier) per år.

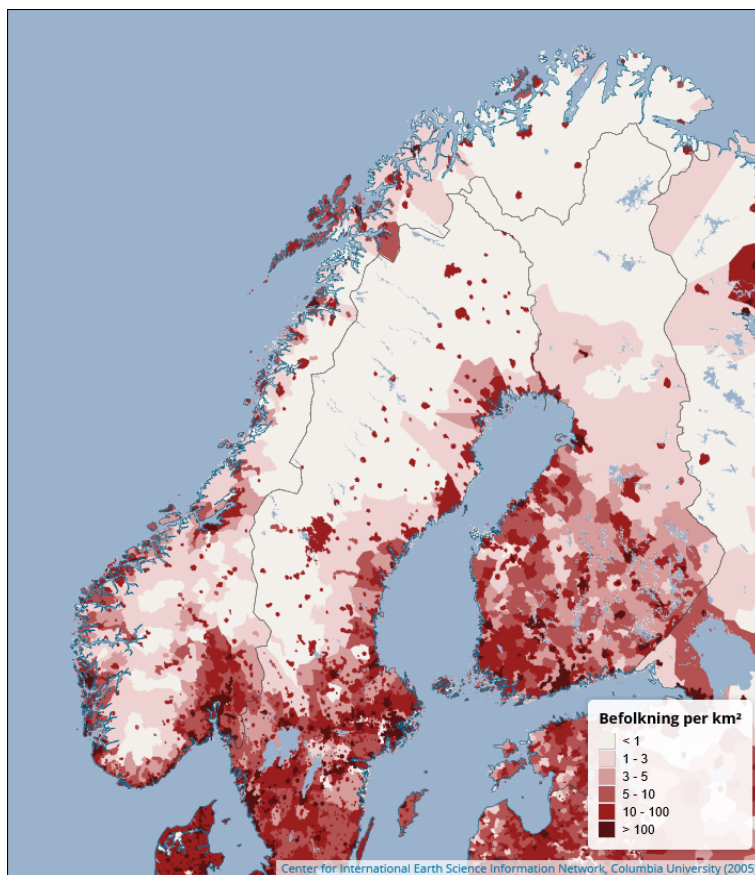
I den svenske HTA-rapporten fra Region Skåne (28) er det anført «*att strokecentra som tar emot 1000 akuta patienter med ischemisk stroke per år och besitter neurokirurgisk kompetens är lämpliga utförare. Dessa remissinstanser med*

upptagningsområden \geq 1 miljon invånare och som har interventionell kompetens för ICH (intracraniell blødning), SAH (subarachnoidalblødning), 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».

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) er noe mer pragmatiske i sin nylig oppdaterte prosedyre-anbefaling og anbefaler (51) «*Selection of patients for mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke should be done by clinicians experienced in the use of thrombolysis for stroke and in interpretation of relevant imaging. The procedure should only be carried out by appropriately trained specialists with regular experience in intracranial endovascular interventions, with appropriate facilities and neuroscience support*».

Strengt krav til høyspesialisert kompetanse, pasientvolum og nedslagsområde er neppe gjennomførbart i Norge, med unntak av Oslo-regionen. Ved Stavanger Universitetssykehus har det over flere år vært jobbet målrettet for at generelle intervensjonsradiologer også skal kunne beherske nevrintervensjonsprosedyrer, og det utføres nå ca. 20 EVT intervensjoner (trombektomier) per år. Intervensjonsradiologene har gjennomført videreutdanning og hospitert ved større nevrintervensjons-sentra, og sykehuset har vist gode resultater for trombektomi ved hjerneslag (52). Alle pasientene er blitt inkludert i en kvalitetssikringsdatabase, og det er vist at den såkalte «Stavanger modellen» leverer tekniske og kliniske resultater som er på linje eller bedre sammenliknet med sentrene som deltok i de store randomiserte studiene (53). St Olavs Hospital jobber etter en lignende modell og har også gode erfaringer. Erfaringene fra disse sykehusene kan komme til nytte i den videre diskusjonen om hvordan den endovaskulære slagbehandlingen bør organiseres.

Demografiske forhold og sykehusstruktur i Norge



Figur 12. Befolningstetthet i Norge (<http://www.globalis.no/Verdenskart>)

Norge vil med sine spesielle demografiske (Figur 12), topografiske og klimatiske forhold møte betydelige utfordringer ved en eventuell implementering av endovaskulær behandling ved hjerneslag på nasjonalt nivå. Organisatoriske modeller fra andre land er ikke nødvendigvis overførbare til norske forhold. Utfordringene vil dessuten være av forskjellig art både mellom de forskjellige helseregionene, men også innen den enkelte helseregion. I denne rapporten peker vi på de generelle organisatoriske utfordringene som er knyttet til endovaskulær behandling ved hjerneslag, i tillegg til utfordringer som ligger i særegne norske forhold.

Med dagens organisering og tilgjengelige ressurser, spesielt med hensyn til transport, personell og kompetanse, vil det for en ikke ubetydelig andel av befolkningen, være vanskelig og til dels umulig å få del i dette behandlingstilbudet (Figur 15). Det samme gjelder andre akuttmedisinske tilstander der tiden er en kritisk faktor, som for eksempel akutt hjerteinfarkt eller alvorlige traumer som følge av ulykker. De organisatoriske merkostnadene som innføring av dette behandlingstilbudet vil medføre, må sees i sammenheng med dette.

En tabellarisk oversikt over demografiske forhold og sykehusstrukturen i Norge, sett i relasjon til foreliggende data fra Norsk hjerneslagregister, finnes i Vedlegg 4 og 5.

Sentralisert versus desentralisert organisering

Ved akutt hjerneslag vil det kunne oppstå situasjoner der ulike medisinske hensyn kan komme til å stå i motsetning til hverandre, og det kan være vanskelig å avgjøre hva som er til pasientens beste. På den ene side kan det synes riktig å snarest mulig få avklart om det foreligger indikasjon for trombolysebehandling, og få gjennomført det. Da vil det ofte være mest hensiktsmessig å frakte pasienten til nærmeste sykehus som kan utføre nødvendig diagnostikk og starte trombolysebehandling. Dette vil i praksis gjelde det store flertallet av pasientene, og kan være et argument for en desentralisert organisering av slagbehandlingen. Hvis pasienten er kandidat for endovaskulær behandling, vil det imidlertid kunne medføre uhenktsmessig tidsbruk å først transportere pasienten til nærmeste primære slagsenter for diagnose og igangsetting av trombolytisk behandling, og deretter videre til intervensjonssenter for eventuell ny diagnostikk og gjennomføring av den endovaskulære prosedyren (såkalt «drip and ship»). I en del tilfelle vil dette være umulig å gjennomføre innenfor en tidsramme på 6 timer, mens det kan være mulig ved direkte transport til intervensjonssenteret. Dette kan være et argument for å satse på en sentralisert modell for pasienter som kan være kandidater for trombektomi.

Slik det er i dag, er det svært vanskelig å identifisere hvilke pasienter som er kandidater for trombektomi på andre måter enn ved billeddiagnostikk på sykehus. Dagens intervensjonssentra har neppe kapasitet til å håndtere mange flere pasienter med slag enn de gjør i dag, og det vil medføre en god del unødvendige transporter om alle pasienter aktuelle for trombektomi skulle transporteres direkte til intervensjonssenter, med mindre det utvikles gode metoder for å identifisere disse pasientene prehospitalt.

En uttrykt bekymring er at en for sterk sentralisering kan medføre at en vesentlig andel av pasienter med mer perifere hjerneinfarkt får forsinket, eller i verste fall ikke får reperfusjonsbehandling med trombolyse. Studier har vist en tendens til at lengre reisetid eller avstand fører til mindre etterspørsel etter helsetjenester (25). Dette er vist for spesialisthelsetjenester (54) og for folks bruk av legevakt (55). En analyse utført på oppdrag av akuttutvalget for akuttkjedene ved hjerteinfarkt, hjerneslag og KOLS/astma (56, 57), tyder på at denne sammenhengen også gjelder for akuttmedisinske tjenester. Analysen viser at innbyggere i områder med lang reisetid/avstand til sykehus har noe færre sykehusinnleggelses per innbygger enn personer som bor i områder med kort avstand til sykehus. I Finland har man erfart at trombolyseandelen har stagnert parallelt med en økende grad av sentralisering av slagbehandlingen (58), men det foreligger også studier som viser at en øket grad av sentralisering har gitt økt trombolyseandel (59, 60).

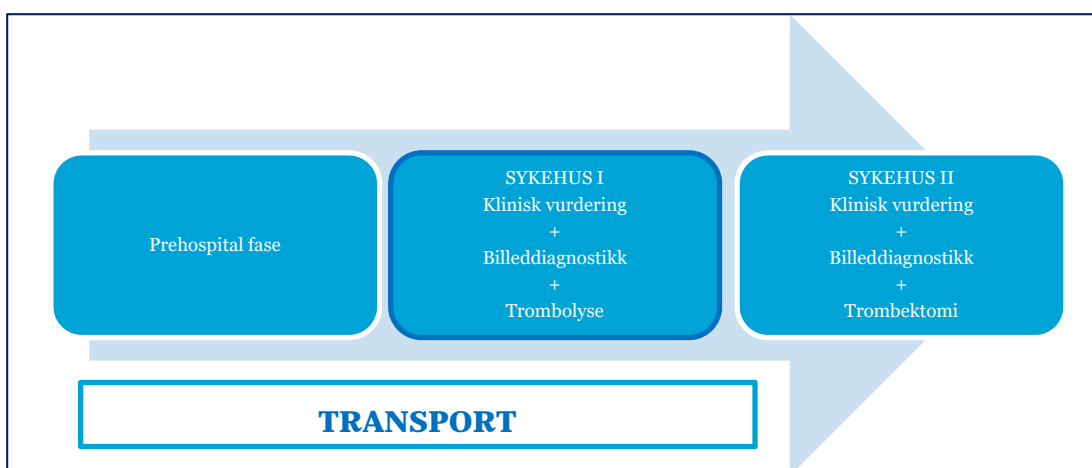
Det er med andre ord mye som taler for å opprettholde den desentraliserte modellen for slagbehandling som vi har i dag. Samtidig er det et klart behov for å utvikle gode sentraliserte løsninger som sikrer at høyspesialisert behandling av god kvalitet blir et reelt behandlingstilbud i hele landet.

Dagens organisering med fem intervensjonssentra som utfører trombektomi (Tromsø, Trondheim, Bergen, Stavanger og Oslo), kan ikke gi et likeverdig tilbud for hele Norges befolkning. Det er nødvendig å vurdere behovet for å etablere flere intervensjonssentra, eventuelt i samarbeid med andre intervensjonsradiologiske miljøer. En utbygging av prehospitale tjenester slik at aktuelle pasienter kan fraktes til et intervensjonssenter innen det anbefalte tidsvindu, vil også være nødvendig. Et formalisert samarbeid mellom helseregionene vil være nødvendig, og samarbeid med tilgrensende naboland kan være en løsning for noen deler av landet.

Tilstrekkelig kompetanse og bemanning må sikres på alle intervensjonssentra, og kravene til kompetanse og erfaring for de som skal utføre behandlingen må ivaretas på en forsvarlig måte. Videreutdanning, hospiteringsordninger, etablering av nasjonale standarder og kvalitetsregistre er tiltak som vil bidra til dette. Norsk hjerneslagregister i samarbeid med fagmiljøet kan være sentrale aktører i arbeidet med registrering, kvalitetssikring og evaluering. Utviklingen innen dette fagfeltet i form av stadig ny forskningsbasert kunnskap og erfaring i tillegg til utvikling av nye teknologiske løsninger, tilsier at det er særdeles viktig at nasjonale retningslinjer og et eventuelt pakkeforløp for behandling ved akutt hjerneslag oppdateres jevnlig, og at anbefalingene følges.

Kostnads-effektivitetsanalyser for ulike organiseringsmodeller for slagbehandlingen i Norge vil bli utredet i del to av denne metodevurderingen som vil bli publisert innen sommeren 2016.

Beskrivelse av behandlingsskjeden fra symptomdebut til trombektomi



Figur 13. Behandlingskjeden ved akutt hjerneslag. Når pasienten fraktes direkte til sykehus II, vil alt foregå der.

En rekke virksomheter vil stå sentralt i behandlingsskjeden ved et akutt hjerneslag.

Vi vil i det følgende beskrive behandlingsskjeden ved akutt hjerneslag og vise relevante bakgrunnsdata for å belyse dagens situasjon og peke på de mest sentrale utfordringene.

For alle involverte aktører og virksomheter vil det være nødvendig med kontinuerlig heldøgns vaktberedskap, såkalt 24/7.

Prehospital fase

Symptomdebut – pasient og publikum

Symptomer på akutt hjerneslag må erkjennes og meldes Akuttmedisinsk kommunikasjonsentral (AMK) med en gang. Beskrivelse av symptombylde og opplysninger om tid fra symptomdebut vil være viktig. En spesiell utfordring er knyttet til pasienter som våkner opp med symptomer (wake-up-strokes) eller der det av andre årsaker er umulig å tidfeste når symptomene har oppstått.

Ressursbehov

- ✓ Opplæring av befolkningen om hjerneslag gjennom generell folkeopplysning.
- ✓ Godt fungerende nødmeldetjeneste.

Medisinsk nødmeldetjeneste

Den medisinske nødmeldetjenesten (23) omfatter legevaktsentralene (LVS) og de akuttmedisinske kommunikasjonsentralene (AMK). Sistnevnte har ulike funksjoner: Regional AMK (R-AMK), luftambulansentral AMK (LA-AMK) og lokal AMK (L-AMK).

AMK har som hovedoppgave å besvare det medisinske nødnummeret 113 og ta imot bestilling på ambulansene. AMK fastslår om en henvendelse dreier seg om en mulig alvorlig hendelse, iverksetter rett respons (alarmerer akutthjelpere/legevaktlege, rekvirerer og koordinerer ambulanseluftambulansentral (LA)), gir medisinske råd og rettleider om nødvendig i førstehjelp og formidler informasjon til nødvendige instanser

(mottakende sykehus/team eller andre etater som brann/redning/politi). Det er i dag 16 AMK-sentraler som håndterer nasjonalt medisinsk nødnummer 113. AMK-sentralene er bemannet med helsepersonell og benytter Norsk Medisinsk Indeks

Involverte virksomheter

- 1) Pasient og publikum
- 2) Prehospitaltjenester
- 3) Ambulansetjenesten (bil, båt, helikopter, fly)
- 4) Telemedisin og teleradiologi
- 5) Biokjemiske analyser
- 6) Primært slagsenter
 - i) Akuttmottak
 - ii) Radiologisk avdeling
 - iii) Trombolysebehandling
- 7) Intervensjonscenter
 - i) Akuttmottak
 - ii) Slaglege
 - iii) Nevroradiologisk avdeling
 - iv) Intervensjonsradiolog
 - v) Anestesi lege og –sykepleier
 - vi) Nevrokirurg
 - vii) Postoperativ (nevrointensiv) overvåking
- 8) Rehabilitering
 - i) Slagenhet

som beslutningsstøtte for å utløse korrekt respons og gi systematisk telefonveiledning til innringer. AMK må ha dynamiske og til enhver tid oppdaterte og korrekte ressuroversikter (inkludert f.eks. legevakt, ambulanse, luftambulanse, kapasitet og tilgjengelig kompetanse ved sykehus/avdelinger; 3. sykehusnivå jfr. nasjonal sykehusplan). Ressuroversikten må også omfatte naboforetak sine ressurser.

AMK-personell må raskt fange opp at det kan dreie seg om et hjerneslag og sørge for at behandlingskjeden blir satt i gang. Opplæring av AMK-personell, basert på nasjonale krav og som er samordnet på nasjonalt nivå, er nødvendig for hjerneslag på samme måte som for andre akuttmedisinske tilstander. Dette er varierende i dag. God og effektiv kommunikasjon og samhandling er avgjørende både når det gjelder å kartlegge symptombildet og koordinere effektiv transport. Et velfungerende digitalt nødnett vil gi mulighet for nye og mer robuste kommunikasjonsmønstre som forhåndsdefinerte talegrupper, faste kommunikasjonsrutiner fra lege/ambulanse på hendelsessted til sykehus, osv. Studier har vist at informasjon og opplæring av befolkningen, AMK-personell, kommunehelsetjenesten og ambulanspersonell om de vanligste akutte slagsymptomer, reduserer tiden til innleggelse og øker andelen pasienter behandlet med trombolyse (61, 62).

Ressursbehov

- ✓ Opplæring av AMK-personell i å gjenkjenne symptomer på hjerneslag, basert på samordnede nasjonale krav.
- ✓ Gode og effektive samhandlingsrutiner og –utstyr (digitalt nødnett).

Prehospital klinisk vurdering

Den første kliniske vurderingen av pasienten vil som regel gjøres av ambulanspersonell, legevaktpersonell eller legevaktslege. Hjerneslag kan være forårsaket av hjerneblødning (10-12 %) eller hjernehinneblødning (3-5 %) og hjerneinfarkt (85-90 %) (13), og det er svært vanskelig å skille disse klinisk fra hverandre. Og selv om blødning er utelukket ved CT kan det være vanskelig å bedømme om en eventuell blodpropp sitter i et mindre, perifert kar eller om det foreligger en alvorlig storkarokklusjon. I tillegg kan hjerneslag forveksles med andre nevrologiske tilstander som f.eks. migrene eller epilepsi (stroke mimics).

Det er utviklet flere kliniske skåringssystemer for å kartlegge alvorlighetsgraden og den kliniske utviklingen av hjerneslag. Ingen av disse er godt egnet i en prehospital setting for seleksjon av pasienter som kan ha storkarsokklusjon og derved være kandidater for trombektomi. Slik det fungerer i dag blir pasienten transportert til sykehus for nødvendig bildediagnostikk med CT (evt. CT angiografi) for å fastslå om det foreligger hjerneslag og om det skyldes blodpropp eller blødning, før behandling iverksettes.

Som eksempler nevnes nedenfor noen skåringssystemer for å vurdere alvorlighetsgraden av hjerneslag som er i klinisk bruk. Glasgow Coma Scale (GCS) benyttes for å

vurdere bevissthetsgrad, først og fremst ved sykdommer eller skader i sentralnervesystemet, og det er et viktig verktøy for å observere pasienten gjennom sykdomsforløpet (63). *NIHSS* (se beskrivelse i introduksjonen) er utviklet for å kartlegge alvorlighetsgraden av hjerneslag og er i dag det mest brukte skåringssystemet, både i klinisk sammenheng og i studier. Skåringen krever opplæring og klinisk erfaring, og egner seg derfor ikke så godt i prehospital setting. Studier har vist at det er meget sjelden en finner okklusjon i store kar hos pasienter med NIHSS <10. 97 % av pasientene med storkarokklusjon hadde symptomer tilsvarende NIHSS > 10 poeng, 95 % hadde NIHSS > 12 poeng og 75 % prosent hadde NIHSS >14 poeng. Median NIHSS skår ved storkarokklusjon var 16-18 poeng (39). Det er utarbeidet flere enklere tester beregnet for prehospital bruk (64). FAST (Face-Arm-Speech-Time/Test) er utviklet for raskt å identifisere et hjerneslag (tabell 8) og er en av de enkleste og best validerte testene (65, 66). På engelsk kan T'en i FAST noen steder stå for *test* og andre steder for *time*. I den norske utgaven kan T'en stå for *tid, tale eller test*. Pasienter med ensidig ansiktsslammelse (facialisparese) og/eller Armparese, og/eller forstyrrelse av Språk/Tale, vil ofte være kandidater for trombolytisk behandling.

Tabell 8. FAST*-regelen (fra slag.no/Hjerneslag/FAST-RASKT)

FAST	Hva sjekkes	Hvordan sjekke for slag	Symptom på slag
F = Fjes	Ansiktsslammelse	Be personen smile eller le.	Smiler skjevt
A = Arm	Lammelse i Arm	Be personen om å løfte begge hendene.	Kan ikke hold armen løftet
S = Språk	Språkforyrrelse	Be personen si en enkel setning, som "sola skinner i dag"	Finner ikke ord
T = Tale	Taleforstyrrelse	Sjekk om personen snakker utydelig.	Utydelig tale

*FAST: Face-Arm-Speech-Time/Test – Fjes-Arm-Språk-Tale (eller Tid/Test)) er en enkel test utviklet for publikum og helsepersonell for å avsløre hjerneslag.

I en dansk pilotstudie ved Aarhus Universitetssykehus som inkluderte 152 pasienter før intervensjonen og 321 pasienter etter intervensjonen (67), ble det gitt systematisk opplæring av AMK-medarbeidere for bedre å kunne identifisere pasienter med storkarsokklusjon («*Big Stroke*» prosjektet) og frakte disse pasientene direkte til intervensjonssenter. Klinisk symptombilde som skulle gi mistanke var blikkdeviasjon, våken pasient, parese i arm og talevansker. Pre-hospital og in-hospital forsinkelse (delay) ble målt, og resultatene viste en reduksjon på gjennomsnittlig 40 minutter fra symptomdebut til prosedyrestart (lyskepunksjon) etter iverksetting av prosjektet. «Prehospital delay» ble redusert med ca. 10 minutter, mens «in-hospital delay» ble redusert med hele 45 minutter for pasientene som gikk til trombektomi. Pasientrelaterte utfallsmål ble også forbedret. Erfaringene fra prosjektet medførte at opplæring

av AMK-medarbeidere ble satt i system i Helseregion Midt-Jylland, og selekterte pasienter går nå direkte til intervensjonssenteret i Aarhus på bakgrunn av den prehospital vurderingen (50).

Det er utviklet mobile enheter for ambulanse og helikopter utstyrt med blant annet CT skanner for tidlig diagnostikk av hjerneslag (68). Kliniske studier er utført blant annet i Tyskland (69), og det pågår for tiden en norsk studie. Metoden muliggjør oppstart av blodproppløsende behandling før pasienten fraktes til sykehus. Det er foreløpig usikkert om metoden vil egne seg for bruk i Norge. Bestillerforum RHF har gitt Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en fullstendig metodevurdering om mobile CT-enheter for tidlig diagnostikk av akutt hjerneslag. Diagnostiske metoder som biomarkører, ultralyd etc., som kan skille trombe fra blødning i en prehospital sammenheng, er per i dag ikke i klinisk bruk i Norge følge fagmiljøet. Det ville være av stor betydning om den prehospital vurderingen kunne bli mer presis med tanke på å selektere pasienter med mistanke om storkarsokklusjon, og på bakgrunn av dette sørge for at pasientene blir transportert til det sykehus som er mest hensiktsmessig for et best mulig behandlingsresultat.

Ressursbehov

- ✓ Opplæring av ambulanse- og legevaktpersonell i å diagnostisere og vurdere pasienter med slag
- ✓ Gode og effektive samhandlingsrutiner og utstyr.

Transport av pasient til og mellom sykehus

Pasienttransport i Norge foregår med ambulanse i form av bil, båt, helikopter eller fly. Ikke sjelden kan det være nødvendig å kombinere ulike transportmidler. Ambulansetjenesten er et viktig bindeledd mellom publikum/ førstehjelpere, nødmeldetjeneste, primærhelsetjeneste, avanserte prehospitaltjenester, andre nødetater og akutt sykehus siden det er de som oftest transporterer pasienten til sykehus.

Norge har i store deler av landet et spredt befolkningsmønster og lange avstander fra befolkede områder til sykehus. Dette gjelder spesielt i Nord-Norge, men også i indre deler av Østlandet (Figur 14). Transport av pasient til eller mellom sykehus innenfor de stramme tidsrammer det her er snakk om, kan by på store utfordringer. I dag er det ikke etablert krav til responstider for ambulansetjenesten, men det ventes at en monitorering av tidsfaktorer vil bli etablert på nasjonalt nivå. Nasjonal Kompetanse-tjeneste for Traumatologi har anbefalt at det bør etableres nasjonale, enhetlige krav til responstider for ambulanse samt at prehospital tjeneste og akuttmottak bør benytte samme kriterier for å fastsette hastegrad (23).

I rapporten fra en arbeidsgruppe som ble nedsatt av RHFene i 2007, «Organisering av behandlingen av alvorlig skadde pasienter – Traumesystem» (22) er det anført at luftambulansetjenesten i prinsippet har god dekning i hele Norge og stort sett vil kunne betjene de fleste hendelsesstedene innen rimelig tid, enten ved at de møter

ambulansse på vei til sykehus eller ved å være første respondent på hendelsessted (Figur 14). Men realiteten vil ikke sjelden være at luftambulansen ikke kan rykke ut. Faktorer som manglende flyvær vil i seg selv være en begrensning for endovaskulær slagbehandling, på samme måte som for eksempel et sub-optimalt vaktssystem ved intervensjonssenteret.

Som ledd i arbeidet med traumerapporten fra 2007 ble det utført en undersøkelse av tidsaspektet ved bruk av ambulansse i dårlig vær når luftambulansen ikke kan brukes (22). Alle ledere for ambulanssetjenesten i AMK-distriktene ble tilsendt et spørreskjema og fulgt opp med telefonintervju. I de fleste AMK-distriktene (13 av 20) var responstiden (tid fra AMK mottar melding til enheten ankommer hendelsessted) mellom 30 og 59 minutter fra ambulansesentralen til de mest perifere hendelsesstedene. Det var bare i to AMK-distrikter (Helse Midt) det var kortere responstid enn 30 minutter i de mest avsidesliggende områdene. I Helse Øst var det ingen områder der dette tar mer enn 60 minutter. I de andre helseregionene var responstiden mer enn 60 minutter i til sammen fem AMK-distrikter. Når det gjaldt maksimum reisetid fra hendelsessted til nærmeste sykehus, så var den mindre enn to timer i bare seks av AMK-distriktene. Reisetiden var mer enn 4 timer i 2 av 5 distrikter i Helse Nord, og det tok mer enn 5 timer i 3 av AMK-distriktene fra melding ble utløst til pasienten kom til sykehus. Kun i to av distriktene (ett i Helse Øst og ett i Helse Vest) tok det mindre enn 2 timer fra melding om ulykke til pasient ankom sykehus fra de mest perifere områdene i respektive AMK-distrikter.

Responstidene indikerer at man med dagens system ikke er i stand til å gi lik behandling i alle deler av Norge. I størstedelen av Nord-Norge og spesielt i Finnmark, men også i store deler av Sør-Norge er det svært lange avstander fra periferien til nærmeste sykehus (Figur 14). I Finnmark dreier det seg om opptil 30-40 mil fra et hendelsessted på tettsteder som Berlevåg og Båtsfjord til Kirkenes sykehus. På flere steder lengre sør er det også avstander på 20 mil - noe som representerer 2 1/2-3 timers kjøretid. En pasient med alvorlig hjerneslag har derfor mye bedre sjanse til å få adekvat behandling i sentrale strøk, enn i periferien.

Rapporten fra 2007 konkluderte med at overføring av overordnet ansvar for ambulanssetjenesten til de regionale foretakene har medført bedre og mer helhetlig organisering av spesialisttjenesten og en bedre ambulanssetjeneste (22). Samtidig har ambulanssetjenesten på relativt kort tid utviklet seg fra ren transporttjeneste til helsetjeneste, men preges likevel fortsatt av varierende utdannelsesnivå. Det påpekes mangel på nasjonale faglige standarder, selv om enkelte ambulanssetjenester også har svært gode internkontroll-systemer. I den siste rapporten fra 2015 påpekes det at større legevaktdistrikter med lengre responstider i tillegg til økt press på ambulanssetjenesten gir større fare for samtidighetskonflikter (23). Implementering av endovaskulær behandling ved akutt hjerneinfarkt vil i tillegg stille ambulanssepersonell og prehospitale tjenester overfor vanskelige valg med hensyn til om pasienten skal fraktes direkte til intervensjonssenter eller via et primært slagensenter. Dette vil

stille ekstra store krav til melde- og samhandlingsrutiner mellom publikum/ førstehjelpere, nødmeldetjeneste, primærhelsetjeneste, avanserte prehospitale tjenester, andre nødetater, akuttpsykehus og intervensjonscenter. Det påpekes også at det mangler et felles nasjonalt system for prehospital triage.

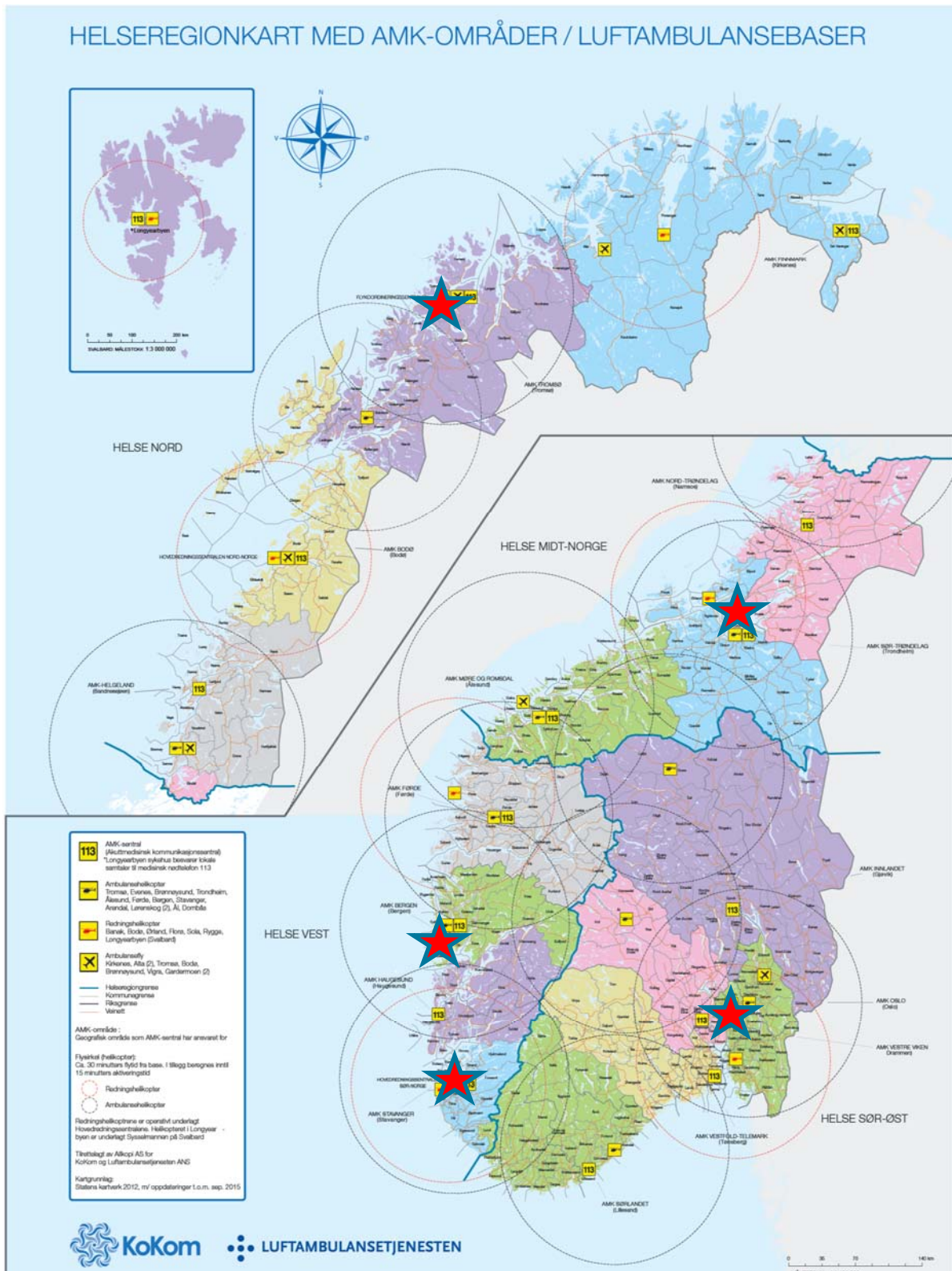
Det er per i dag ikke et formalisert samarbeid mellom helseregionene når det gjelder akutt slagbehandling. I praksis foregår en viss grad av pasienttransport til naboregioner av pasienter som er aktuelle for endovaskulær behandling (Vedlegg 5), men dette er ikke forankret på et overordnet nivå og beror i stor grad på personlige vurderinger og initiativ. Enkelte sykehus som for eksempel Tynset, har en egen avtale med St. Olav for sine slagpasienter.

Samlet sett er det liten tvil om at innføring av endovaskulær behandling ved akutt hjerneinfarkt på nasjonalt nivå, vil medføre behov for en utbygging og styrking av ambulansetjenesten. De organisatoriske merkostnadene dette vil medføre, må sees i sammenheng med andre akuttmedisinske tilstander der tiden er en kritisk faktor, som for eksempel akutt hjerteinfarkt eller alvorlige traumer som følge av ulykker.

Ressursbehov

- ✓ En tilstrekkelig utbygget og velfungerende ambulansetjeneste som kan frakte pasienter til intervensjonscenter innenfor et tidsrom på 4 (-5) timer, alternativt bygge opp behandlingstilbud der det nå er lang reisevei.
- ✓ Behov for å ha med anestesilege under transport må vurderes individuelt.
- ✓ Gode og effektive samhandlingsrutiner og -utstyr.
- ✓ Etablering av samarbeidsrutiner og -avtaler mellom helseregionene og eventuelt også over landegrensler.

Figur 14. Kart over luftambulansetjenesten (<http://www.luftambulanse.no/sites/default/files/LAT-kart-2015.pdf>)



Sykehus I – Primært slagsenter

Akuttmottak og klinisk vurdering

Ved ankomst undersøkes vitale funksjoner, respirasjon og sirkulasjon, og en kort standardisert nevrologisk undersøkelse gjennomføres (NIHSS og GCS), intravenøs tilgang etableres hvis det ikke er gjort under transport. Indikasjon for trombolyse vurderes på bakgrunn av klinikk og bildediagnostikk (4). Den vanligste kontraindikasjon for trombolyse er antikoagulasjonsbehandling eller økt blødningsrisiko av annen årsak. Eventuell indikasjon for trombektomi vurderes i samråd med intervensjonssenter.

Det er vist at klare prosedyrer for varsling og håndtering av pasienten i akuttmottak (trombolysealarm), god kommunikasjon med vakthavende lege som har ansvar for akuttbehandling inkludert trombolyse og avtaler med røntgenavdeling og laboratorietjenesten, reduserer tidsbruk for akutt diagnostikk og utredning i sykehuset (70, 71). Alle sykehus bør i samarbeid med AMK-sentralen innføre trombolysealarm til et trombolyseteam som venter i akuttmottak og som har rekvirert og forberedt CT undersøkelse uten ventetid. Det er vist at dette reduserer «door to needle time» med over 30 minutter. «Door to needle time» er fra februar 2016 blitt en nasjonal kvalitetsindikator som alle sykehus blir målt på.

Laboratorieprøver

En generell blodstatus som minimum inkluderer hemoglobin, trombocytter, INR, blodsukker, elektrolytter, kreatinin og evt. blødningsstatus må tas ved ankomst sykehuset. Det er ønskelig, men ikke avgjørende, at nyrefunksjonen er kjent før intravenøs røntgenkontrast gis. Det vil i tillegg være ønskelig med blodbank og biokjemisk/farmakologisk avdeling for monitorering og rådgivning vedrørende blødnings- og hemostaseforhold.

Bilediagnostikk

Pasienter med symptomer på akutt hjerneslag skal umiddelbart undersøkes med CT eller eventuelt MR av hodet. Spesielt gjelder dette pasienter som er aktuelle for trombolyse.

CT caput uten kontrast: skiller i tidlig fase mellom infarkt og blødning, og kan (men ofte først etter noen timer) avdekke større infarkter og av og til også lokalisere tilstopping/blodpropp i større arterier. Undersøkelsen har vært ansett som tilstrekkelig for diagnostikk i akuttfasen ved hjerneblødning hvis ikke underliggende aneurisme mistenkes. Undersøkelsen er rask, billig og tilgjengelig ved alle lokalsykehus. Total tidsbruk inkludert forflytting av pasient vil være ca. 5 minutter og etterarbeid for radiolog ca. 5 minutter, forutsatt at trombolysealarm er innført. Det er få kontraindikasjoner, og i praksis vil det ytterst sjelden foreligge grunn til å vise tilbakeholdenhet.

CT angiografi av hals og hode: undersøkelsen framstiller forandringer i karvegg (for eksempel forsnevninger i halspulsåre), blodpropp i hjernen og kan også i noen grad gi inntrykk av kollateral sirkulasjon. Angiografi bør utføres i tillegg til eller i kombinasjon med CT ved akutt hjerneinfarkt, og vi har fått opplyst at det i de nye retningslinjene for slagbehandling, vil bli anbefalt å utføre CT angiografi ved alle hjerneblødninger uansett årsak. Unntak kan være pasienter der informasjon fra en slik angiografi vurderes til ikke å ha betydning for valg av behandling i akuttfasen. Tidsbruk er ca. 10 minutter, forutsatt at pasient har fått veneflon i mottak, samt etterarbeid for radiolog 10-20 minutter. Ved kontraindikasjoner som kjent kontrastallergi eller alvorlig nyresvikt, vil MR av hode og hals være alternativ undersøkelsesmetode. Undersøkelsen utføres av vakthavende radiolog, som kan ha behov for bistand i tolkningen fra nevreradiolog og/eller intervensjonsradiolog ved intervensjonsenter. Dette forutsetter at intervensjonsenteret har online tilgang på røntgenbildene. Denne tjenesten fungerer godt i Helse Midt-Norge, der St. Olavs hospital har online tilgang på røntgenbilder fra alle sykehus, og det fungerer også bra i Helse Vest. Det er etablert online tilgang fra hjemmearbeidsstasjon radiologene for å kunne løse akutte problemstillinger på hjemmевakt. Erfaringen fra fagmiljøene er at dette fungerer meget godt. I de andre helseregionene er det i varierende grad etablert gode teleradiologiske løsninger. CT angiografi kan utføres ved de fleste primære slagenhetene. Vi har ikke gode data for hvor stor andel som per i dag kan gjøre en CT angiografi. De siste årene er CT teknologien blitt betydelig forbedret, med mulighet for utvidet diagnostikk som er raskere og praktisk lettere å gjennomføre. Det vil si kortere scantid, bedre bildekvalitet og mer automatisert etterbehandling av bildene. Utvidet diagnostikk omfatter i denne sammenheng CT angiografi av hals og hode og CT perfusjon. Sistnevnte er per i dag stort sett ikke tilgjengelig på lokalsykehus i Norge, og nytten av dette for valg av behandling ved akutt hjerneslag er også omdiskutert og ennå ikke avklart.

MR (angiografi, diffusjon, perfusjon): er langt mer følsom for tidlige infarktforandringer enn CT i tidlig fase. Diffusjonserier viser hos 95 % infarktforandringer allerede etter 1 time og er viktigste sekvens ved hjerneslag. Undersøkelsen gir også bedre fremstilling av lillehjerne og hjernestamme, er bedre for kartlegging av små infarkter og gir mer presis kartlegging av skadet hjernevev. MR perfusjon gir samme informasjon som CT perfusjon, men dekker hele hjernen. MR medfører langt større tidsbruk (ca. 25 minutter) enn CT, og den forutsetter at pasienten kan ligge helt i ro. En god del pasienter kan ikke ta MR pga. metallimplantater i kroppen, for eksempel pacemaker, og slike forhold er ofte ikke avklart i akuttfasen. MR brukes vanligvis ikke som rutineundersøkelse, men enkelte intervensjonsentra, bl.a. Rikshospitalet, bruker dette nokså rutinemessig før trombektomi. Vi har ikke gode data for hvor mange primære slagentra som per i dag kan utføre MR med adekvat slagprotokoll.

Trombolyse

Behandling med intravenøs trombolyse med r-tPA (alteplase) skal gis så snart som mulig og helst innen 3 timer (opp til 4 1/2 timer) etter sykdomsstart (13). Selv om intravenøs trombolyse virker dårlig på store tromber, skal det i henhold til dagens retningslinjer, gis der det er mulig.

Ressursbehov

- ✓ Lege og sykepleier med erfaring i å vurdere og håndtere pasienter med hjerneslag.
- ✓ Etablering av trombolysealarm og trombolyseteam.
- ✓ Laboratorietjenester for blodanalyser, gjerne også blodbank og biokjemisk/farmakologisk avdeling som kan overvåke blødnings- og hemostaseforhold.
- ✓ Radiologisk avdeling med minimum CT, helst også CT angio og/eller MR eller alternativt mulighet for rask overflytting til annet sykehus for adekvat diagnostikk der dette vil ha betydning for valg av behandling i akuttfasen.
- ✓ Radiolog, med mulighet for å konferere nevreradiolog ved behov.
- ✓ Mulighet for on-line overføring av bilder til intervensjonscenter.
- ✓ Lege og sykepleier med erfaring i å gi trombolytisk behandling.

Klargjøring for transport

Pasienten må stabiliseres og det må tas stilling til om det er spesielle transportbehov, for eksempel om pasienten har, eller kan tenkes å få, behov for anestesileges kompetanse under transport. Se avsnitt om transport ovenfor.

Sykehus II – Intervensjonscenter

Akuttmottak og klinisk vurdering

Ny klinisk vurdering ved kvalifisert slaglege inkludert NIHSS og GCS for ny skåring av pasientens funksjons- og bevissthetsnivå. Blodprøver hvis ikke tatt ved primært slagsenter. Det er rimelig å anta at etablerte fast-tracks / trombektomi-alarm, vil bidra til å korte ned tiden fra symptomdebut til behandling iverksettes, på samme måte som ved trombolyse.

Bilediagnostikk

De fleste studier har brukt CT og CT angiografi som seleksjonskriterium. En god del har bruk CT perfusjon i tillegg, men ikke som inklusjonskriterium. Få studier har brukt MR. Foreløpig er det ikke avklart hvordan CT perfusjon og MR bør brukes i seleksjon av pasienter for trombektomi (46, 72).

CT angiografi: se ovenfor

CT perfusjon: se ovenfor

MR (angiografi, diffusjon, perfusjon): se ovenfor

Behov for ny eller supplerende bildediagnostikk vurderes individuelt og de forskjellige intervensjonssentra har noe ulik praksis:

- Ved St. Olavs Hospital har de en protokoll som krever CT angiografi og gjentatt CT etter overflytting. CT perfusjon eller MR gjøres ikke som rutineundersøkelse (73).
- Ved OUS gjøres fortrinnsvis MR på alle pasienter (74).
- Ved Stavanger Universitetssykehus gjøres CT av hode og CT perfusjon- og angiografi (kontrast) på alle potensielle trombolyse-/intervensjonskandidater, og det oppfattes som nyttig. MR gjøres i tvilstilfelle og rutinemessig ved wake-up stroke (75).
- Ved Haukeland Universitetssykehus har de ikke CT perfusjon som rutine i dag, men trenden går mot å gjøre CT angiografi + perfusjon. MR brukes i tvilstilfelle (76).
- Universitetssykehuset i Nord-Norge: ingen opplysninger mottatt etter gjentatte forespørslar.

Trombektomi

Endelig indikasjon avgjøres ved tverrfaglig vurdering av slaglege, nevreradiolog, intervensjonsradiolog og anestesilog. Trombektomi må utføres så raskt som mulig, helst innen 4 1/2 time, senest etter 6 timer fra symptomdebut. Selve prosedyren utføres av nevrintervensjonsradiolog eller intervensjonsradiolog med nødvendig erfaring. Nevroanestesi-kompetanse er nødvendig ved behov for generell anestesi. Nevrokirurgisk beredskap angis som nødvendig for bl.a. evakuering av blødninger, innlegging av trykkmålere etc. i noen av de retningslinjer vi har sett på. Nødvendigheten av dette er imidlertid omdiskutert, og vi har fått opplyst at erfaringen er at det svært sjelden er behov for nevrokirurgisk intervensjon (77).

Trombektomi-team

Sammensetning av det multidisiplinære teamet som utfører selve intervensjonen kan variere noe.

Ved Stavanger Universitetssykehus er det i den såkalte «Stavangermodellen» (77) lagt opp til et team satt sammen av:

- 1 nevrolog/slaglege
- 1 nevreradiolog
- 2 intervensjonsradiologer (to er valgt for å øke erfaringsgrunnlaget for hver av intervensjonsradiologene, men ikke nødvendig)
- 2 radiografer
- 1 anestesilege
- 1 anestesisykepleier

Beredskapstid for hele teamet er innen 30 minutter.

Etter trombektomi

Overvåkning på nevroovervåkingsavdeling eller intensiv første postoperative døgn for «Hjerneovervåking» (tett klinisk oppfølging, vurdere intraarteriell BT-monitøring og regulere gjennomsnittlig arteriestrykk (MAP), oppfølging av hemodynamikk m.m.)

Ressursbehov

- ✓ Kvalifisert slaglege/nevrolog og sykepleier i akuttmottak
- ✓ Etablering av trombektomialarm og trombektomiteam
- ✓ Nevroradiolog
- ✓ Radiograf
- ✓ Online tilgjengelighet for bilder fra primære slagsentra, mulighet for opplasting av bilder til hjemmestasjon tolking av bilder ved hjemmevakt.
- ✓ Trombektomiteam:
 - 1 Nevrolog/slaglege
 - 1 Nevroradiolog
 - 1 Intervensjonsradiolog
 - 2 Radiografer
 - 1 Anestesilege
 - 1 Anestesisykepleier
 - Nevrokirurgisk beredskap
- ✓ Overvåkning første døgn:
 - Anestesilege og anestesisykepleiere med nevroanestesiologisk kompetanse

Rehabilitering

Overføring til kvalifisert slagenhet etter ca. ett døgn. Vi går ikke inn på denne fasen av behandlingen.

Ressursbehov

- ✓ *Slagenhet*

Hva sier andre metodevurderinger og retningslinjer?

EUnetHTA-metodevurderingen

Den europeiske metodevurderingen vi har benyttet for vurdering av effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen er en såkalt «rapid assessment» (15). Dette innebærer at den ikke inneholder vurdering av organisatoriske aspekter (og heller ikke økonomiske eller etiske), slik en full metodevurdering gjør. Dog har EUnetHTA-samarbeidet inkludert to spørsmål om hvorvidt organisatoriske forhold i dette tilfellet er viktige eller ikke (se EUnetHTA-rapporten side 106). Videre er det gjort en kort generell betraktning knyttet konsekvenser ved å innføre metoden.

EUnetHTA-rapporten påpeker at innføring av trombektomi har vesentlige implikasjoner for slagbehandlingssentra eller enheter og triage-beslutninger som gjøres på akuttmottak. Ideelt sett burde prosedyren startes umiddelbart etter hjerneinfarkt på høyspesialiserte slagsentra av spesialister med kompetanse i intervensjonelle neuroradiologiske teknikker. Det trengs også rask tilgang til bildediagnostikk for å kunne identifisere de aktuelle pasientene med store karokklusjoner. For å tilfredsstille disse kriteriene trengs et meget effektivt pasientforløp og organisering av slagspesialiserte sentra som ikke er lett tilgjengelig i mange områder.

Metodevurderingen fra Region Skåne

Metodevurderingen har gjort en kartlegging av organiseringen av behandlingen i regionen og estimert behov dersom de skal dekke antall trombektomier de anslår skal utføres i fremtiden. Beskrivelsen av hvordan dette skal gjøres er spesifikt tilpasset organisering av slagbehandlingen i den sørlige helseregionen i Sverige (Sødra sjukvårdsregionen) hvor det i dag blir utført 125 trombektomier per år, men regner med en økning til 185 per år. Detaljert utredning er beskrevet side 28-30 i den svenske rapporten (28). Det dreier seg om de samme forholdene og utfordringene som i Norge. Disse er knyttet til problemer med for lang avstand til akuttstusykehus og slagsentere, behov for koordinering for mest mulig effektivt behandlingsforløp, behov for tilstrekkelig ekspertise og beredskap 24/7, utstyr og lokaler, transport, kommunikasjon og IT, samt videre oppfølging etter trombektomi-inngrepet.

TLV-metodevurderingen

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) er i ferd med å utarbeide del 2 av sin metodevurdering om trombektomi (5), som fokuserer på organisatoriske aspekter. Denne delen er planlagt publisert innen sommeren 2016. Metodevurderingen fra TLV skal benyttes i revideringen av de svenske nasjonale retningslinjene, som utarbeides av Socialstyrelsen.

Nye retningslinjer fra Danmark om organisering av trombektomi

Reviderte retningslinjer som er for tiden til høring i Danmark (50) sier følgende vedrørende organisering:

«EVT af AIS kræver et tværfagligt samarbejde med følgende eksperter:

- neurologi med fokus på AIS/intensiv neurologi
- neurointerventions afdeling med erfaring i endovaskulære teknikker
- neuroanæstesi med erfaring i den logistik, som EVT kræver
- neurointensiv afdeling
- blodbank / biokemisk-farmakologisk afdeling til monitorering og rådgivning
- vedrørende blødnings- og hæmostaseforhold
- ambulancetjeneste og præhospital medicin

Behandlingen er kritisk tidsafhængig. Behandlingen kræver en organisation, der til stadighed optimerer logistikken i alle led og dermed arbejder på at nedsætte tiden fra debut til rekanalisation. Dette kræver et vist volumen, og det foreslås, at man gennemføre minimum 30 EVT procedurer årligt per center. Tilbud om EVT skal være landsdækkende og tilgængeligt hele døgnet.»

Nye retningslinjer fra England (NICE)

I februar ble oppdaterte retningslinjer publisert av NICE (51). «Selection of patients for mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke should be done by clinicians experienced in the use of thrombolysis for stroke and in interpretation of relevant imaging. The procedure should only be carried out by appropriately trained specialists with regular experience in in-tracranial endovascular interventions, with appropriate facilities and neuroscience support».

Helseøkonomisk evaluering

Metode

Generelt

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor både kostnader og konsekvenser av helsetiltak undersøkes. Helsegevinster kan uttrykkes enten i «naturlige enheter» som for eksempel antall leveår, unngått dødsfall, forbedring av funksjon målt ved mRS, reduksjon i blodtrykk, eller som kvalitetsjusterte leveår («quality-adjusted life-years», QALYs). Hvis naturlige enheter brukes for å måle helseeffekter, kalles evalueringen for en kostnadseffektivitetsanalyse («cost-effectiveness analysis», CEA). I en CEA beregner man kostnad per klinisk effektenheter, for eksempel vunnet leveår, redusert sykkelighet, symptomreduksjon eller unngåtte hendelser (for eksempel hoftebrudd). Dersom helseeffekter er uttrykt i QALYs, kalles analysen en kostnad-per-QALY analyse (cost-utility analysis, CUA). Helsedirektoratets veileder i økonomisk evaluering av helse-tiltak anbefaler CUA som analyse og QALYs som mål for helsegevinst (78).

I dette prosjektet har vi valgt å bruke en CUA for å estimere helseøkonomiske konsekvenser av å innføre trombektomi ved akutt hjerneslag for pasienter som ikke har effekt av eller ikke kan få intravenøs trombolyse. Denne publiseres i del 2 av denne metodevurderingen.

Vi har valgt å dele den helseøkonomiske analysen i to deler da en kostnadseffektivitetsanalyse basert på utarbeidelse av egen modell for norske forhold. I denne første delen presenterer vi:

- Systematisk gjennomgang av tilgjengelige publikasjoner om helseøkonomiske evalueringer av trombektomi ved akutt hjerneslag
- Kostnader knyttet til trombektomi ved akutt hjerneslag

Den helseøkonomiske delen som inneholder en modellbasert kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) samt budsjettmessige konsekvenser ved å innføre mekanisk trombektomi som rutinebehandling ved akutt hjerneslag ferdigstilles innen sommeren 2016.

Litteratursøk etter helseøkonomiske evalueringer

Forskningsbibliotekar Sari Susanna Ormstad (SSO) utarbeidet og utførte søk etter økonomiske evalueringer for mekanisk trombektomi for akutt hjerneinfarkt i følgende databaser:

- The Cochrane Library: Health Technology Assessment Database (HTA) og NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- CRD databaser: Health Technology Assessment Database (HTA) og NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
- Ovid Embase
- PubMed

Vi søkte etter alle typer økonomiske analyser. Søket ble avsluttet 22. oktober 2015. Fullstendig oversikt over søkestrategiene finnes i vedlegg 2. To prosjektmedarbeidere (ASS og ÅS) gikk gjennom abstrakter og titler uavhengig av hverandre, og vurderte de selekterte studiene i fulltekst. I tilfeller der det oppsto uenigheter rundt hvilke studier som skulle inkluderes eller ikke ble disse diskutert og løst mellom de to medarbeiderne.

Vi har valgt å inkludere kun fullstendige kostnadseffektivitetsanalyser av typen CUA (Cost-Utility Analyser), det vil si studier som vurderer både kostnader og helsemessige konsekvenser av trombektomi i form av kvalitetsjusterte leveår (QALY). I tillegg har vi kun inkludert de studiene som baserer seg på effektdata fra de fem siste publiserte studiene, og som hovedsakelig omfatter den rekanaliseringsteknikken som brukes mest i dag, med såkalte stent retrievere.

I denne rapporten omtaler vi ikke alle inkluderte publikasjoner, men oppsummerer og omtaler de vi anser som mest relevante.

Kostnader

Vi har søkt gjennom ulike offentlig tilgjengelige dokumenter inkludert Innsatsstyrt finansiering 2015 (79) og Helsedirektoratets Kodeverk for medisinske, kirurgiske og radiologiske prosedyrer (NCMP, NCSP og NCRP) (80), samt kontaktet de regionale slagsentre som utfører trombektomi for å få estimater av kostnader knyttet til trombektomi.

Vi kontaktet blant andre Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) ved Oslo universitetssykehus med forespørsel om kostnader ved mekaniske trombektomier. KRN presenterte prosedyrens kalkulerte gjennomsnittskostnad for 2015 som en pakkepris, der trombektomi er hovedprosedyren. Pakkeprisen bygger på registreringer av medisinske forbruksvarer og interne kalkyler der KRNs kostnader er fordelt til de enkelte diagnostiske prosedyrer og intervensjoner med

gjennomsnittlig medgått prosedyretid som fordelingsnøkkel. Pakkeprisen gjelder personellutgifter, kostnader for medisinske forbruksvarer ved prosedyren, kostnader for bruk av det radiologiske utstyr (vedlikehold og avskrivning) og del av felleskostnader internt i KRN (kontor, teknisk drift, forskning og utvikling). Utgifter knyttet til anestesi-, kirurgi -, transport - og eventuelt pleiekostnader er ikke inkludert i pakkeprisen, siden disse elementene ikke er en del av KRNs kostnader (81). Av den grunn har vi omregnet KRN-personellutgifter slik at estimatet reflekterer arbeidsbruk for hele teamet som utfører trombektomi. Sammensetningen av teamet og tidsbruk i vår beregning er basert på den såkalte Stavangermodellen (82). I tillegg til pakkepris for trombektomi har vi mottatt kostandsestimater for bilddiagnostikk fra Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, OUS.

Estimater for pasienttransport har vi fått fra Akuttklinikken ved Oslo universitetssykehus (83) og Luftambulansetjenesten (84).

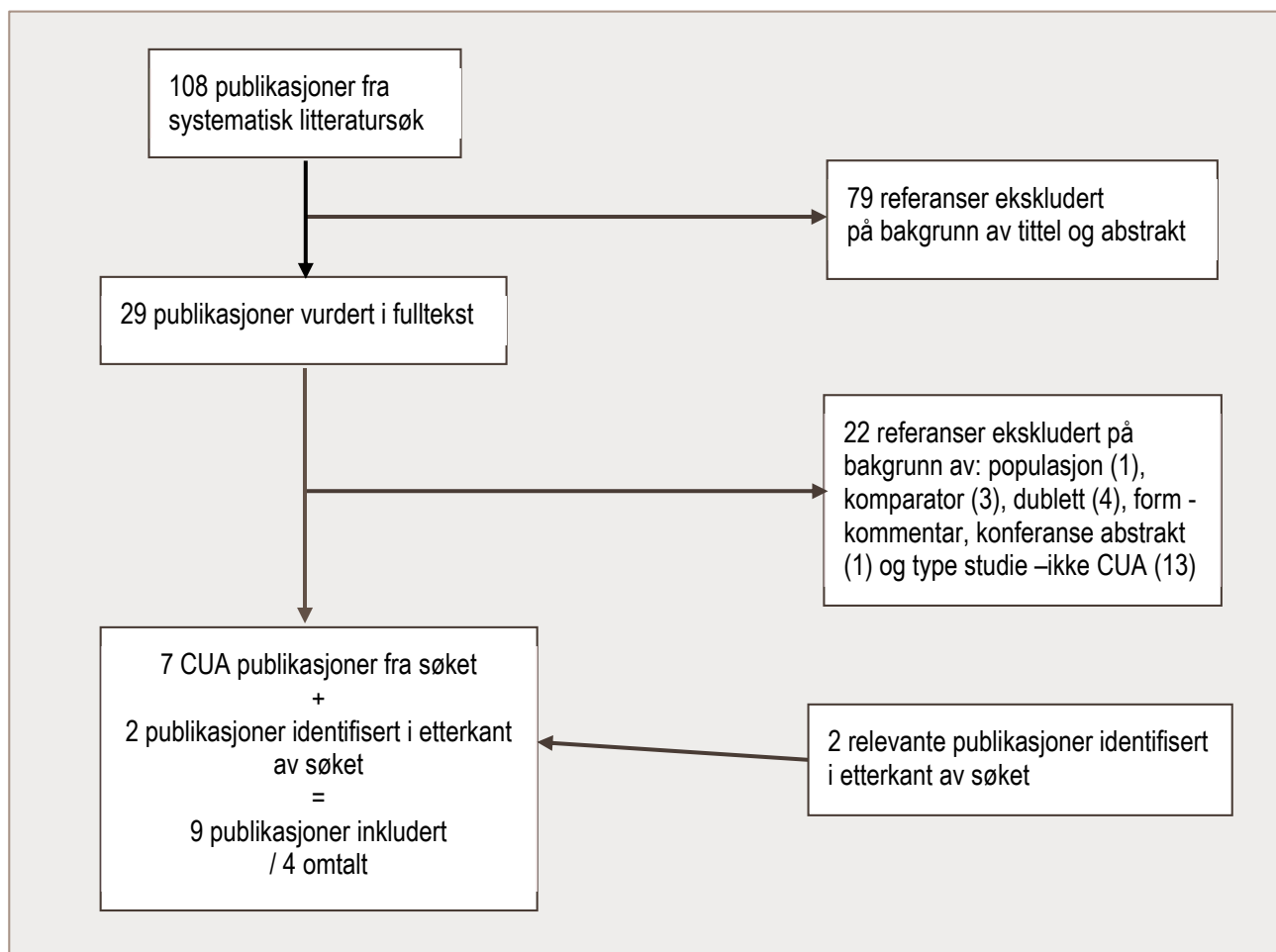
Resultater

Resultater fra litteratursøket

Inkludert litteratur

Litteratursøket etter økonomiske analyser resulterte i 108 treff. To prosjektmedarbeidere (ÅS og ASS) gikk gjennom abstrakter og titler uavhengig av hverandre. De valgte ut 29 publikasjoner til gjennomgang i fulltekst, og av disse ble sju inkludert til slutt. Litteraturgjennomgangen og utvelgelsesprosessen er oppsummert i figur 16.

Figur 16. Resultater fra søk etter økonomiske evalueringer av trombektomi



Etter avsluttet litteratursøk identifiserte vi i tillegg to nylig publiserte publikasjoner fra Sverige: en analyse fra TLV- Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (5) og en rapport på oppdrag fra Skånes universitetssjukhus og Region Skånes Koncernråd för prioriteringar (28). Etter en samlet vurdering av dokumentasjonen besluttet vi å kvalitetsvurdere og omtale fire publikasjoner. Disse er nemlig basert på effektdata fra de nyeste studiene (se kapittel «Effekt og sikkerhet») som er basert på den metoden som benyttes i dag (stent retrievers). Vi anser disse som mest relevante og sammenlignbare med norske forhold.

Beskrivelse av inkluderte studier

Ganesalingam et al. 2015

I denne studien fra Storbritannia er det utført en kostnadseffektivitetsanalyse (85) basert på en Markov modell med livtidsperspektivet (20 år) og med helseeffekt målt som kvalitetsjusterte leveår – QALY (quality-adjusted life year). To behandlingsstrategier ble vurdert: intravenøs trombolyse alene og mekanisk trombektomi kombinert med trombolyse brukt som innledende behandling. Modellen inkluderte effektdata fra de fem sist publiserte randomiserte kontrollerte studiene (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME og REVASCAT) der hovedsakelig stent-retriever

ble brukt. Effekt i form av resultat på modified Rankin Scale (mRS) målt etter 90 dager etter slag avgjorde fordeling av pasienter mellom tre typer helseutfall: selvstendig ($mRS \leq 2$), avhengig ($mRS = 3-5$) eller død ($mRS = 6$). Den direkte kostnaden knyttet til mekanisk trombektomi var estimert til 8 365 britiske pund tilsvarende ca. 104 000 norske kroner (valutakurs: 1 pund=12,4 norske kroner (86)). Usikkerheten var undersøkt ved hjelp av en-veis og probabilistisk sensitivitetsanalyser. Analysen ble utført i et helsetjenesteperspektiv. Resultatene viste at trombolyse fulgt av mekanisk trombektomi var mer kostbart enn trombolyse alene, men ga bedre effekt i form av flere kvalitetsjustert leveår. Merkostnader per QALY var 7 061 britiske pund (tilsvarende 87 556 norske kroner). Probabilistisk sensitivitetsanalyse viste at det var 100 % sannsynlig at trombektomi var kostnadseffektiv ved den minimale betalingsviljen som brukes i Storbritannia. Enveis sensitivitetsanalysen viste at resultatene var sensitive for kostnadene forbundet med trombektomi og også for nytteverdien for pasienter med score: $mRS \leq 2$.

Leppert et al. 2015

I denne studien fra USA er det utført en kostnadseffektivitetsanalyse i et samfunns-perspektiv (87). Analysen er basert på effektdata fra den randomiserte kontrollerte studien fra Nederland, MR CLEAN (the Multicentre Randomized Clinical Trail of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). To behandlingsstrategier ble vurdert: intravenøs trombolyse alene og mekanisk trombektomi kombinert med trombolyse brukt som innledende behandling. Helseeffekten var målt som QALY. Den direkte kostnaden knyttet til mekanisk trombektomi var estimert til 14 405 amerikanske dollar tilsvarende ca. 127 200 norske kroner (valutakurs: 1 dollar = 8,83 norske kroner). Usikkerheten var undersøkt ved hjelp av en-veis og probabilistisk sensitivitetsanalyser.

Resultatene viste at trombektomi som tilleggsterapi etter trombolyse var forbundet med økning i kvalitetsjustert livslengde på 0,7 QALY og en merkostnad av \$ 9 911 (87 714 norske kroner (86)), tilsvarende \$ 14 137 (ca. 125 000 norske kroner (86)) per QALY. En-veis sensitivitetsanalysen viste at resultatene påvirkes av endringer i estimatene for effekt, det vil si sannsynlighet for at pasienter scorer 3-5 på mRS (pasienter avhengig av hjelp), merkostnader knyttet til trombektomi og langtidskostnader for pasienter avhengig av hjelp. Probabilistisk sensitivitetsanalyse viste at med 97,6 % sannsynlighet er trombektomi som tilleggsbehandling til trombolyse sammenlignet med trombolyse alene enten en kostnadseffektiv (mer kostbar men også mer effektiv) eller en dominant strategi (mindre kostbar og mer effektiv), forutsatt en betalingsvilje for kostnadseffektiviteten på \$ 50 000 (441 500 norske kroner) per QALY.

TLV-metodevurderingen

Kostnadseffektivitetsanalysen fra TLV er en del av en helseøkonomisk utredning av trombektomi som behandling ved akutt, alvorlig hjerneslag (TLV 2015). Denne rap-

porten er også basert på resultater fra de fem RCTene, MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME og REVASCAT (studiene er beskrevet i kapittelet «Effekt og sikkerhet»). To behandlingsstrategier ble vurdert: intravenøs trombolyse alene og mekanisk trombektomi som tilleggshandling til intravenøs trombolyse. Gjennomsnittsalderen til pasienter inkludert i modellen var 67 år, i tråd med den i de kliniske studiene. Modellen fulgte pasienter i et livsløpsperspektiv med QALY som mål for helseeffekter. Gjennomsnittlige direkte merkostnader knyttet til trombektomi i tillegg til trombolyse er 78 400 svenske kroner (tilsvarende ca. 80 000 norske kroner (86)). Det ble gjort en rekke sensitivitetsanalyser.

Hovedresultatene viser at merkostnad per QALY var 45 000 svenske kroner (ca. 46 000 norske kroner). Resultatene var påvirket av endringer i effektestimaterne. Pasientene på nivå 0-4 på mRS (relativt godt funksjonsnivå) ble flyttet i modellen til et dårligere funksjonsnivå etter intervensjonen. Hvis slike endringer fant sted for henholdsvis fem og ti prosent av pasientene, økte kostnadene tilsvarende til 103 260 og 351 000 svenske kroner per QALY vunnet. Tre forskjellige sensitivitetsanalyser ble gjort der gjennomsnittsalderen økte med henholdsvis fem, ti og femten år. Resultatene ble 66 100, 97 000 og 141 900 svenske kroner vunnet per QALY.

Sensitivitetsanalyse med endrede behandlingkostnader ble også utført. En reduksjon i kostnader med 20 % resulterte i 29 400 svenske kroner per QALY, mens en kostnadsøkning på 20 % ga 60 500 svenske kroner vunnet per QALY. En sensitivitetsanalyse for å se om resultatene ble påvirket ved at modellens tidshorisont ble forkortet med fem år ble også gjort, og dette resulterte i 57 800 svenske kroner per QALY vunnet.

På bakgrunn av de helseøkonomiske analysene, var konklusjonen at det er meget sannsynlig at trombektomi er en kostnadseffektiv behandlingsmetode.

Skåne-metodevurderingen

Den helseøkonomiske analysen er utført som del av en HTA-rapport fra Universitetet i Lund på oppdrag fra Skånes universitetssjukhus og Region Skånes Koncernråd för prioriteringar er basert på en Markov modell (28). To behandlingsstrategier ble vurdert: akutt trombektomi med stent-retriever som tillegg til standardbehandling inkluderende intravenøs trombolyse og standardbehandling med trombolyse alene. Kohorter i modellen var definert av alder og funksjonsnivå vurderte ved mRS-resultat 3 måneder etter første hjerneslag. I modellen brukte forfatterne data fra de 5 nyeste RCTene, samt data om forventet livslengde fra Riksstroke, det nasjonale svenske registeret. Analysene var utført i et samfunnsperspektiv. Både direkte kostnader for spesialisthelsetjenesten, kommunale kostnader knyttet til pleie og omsorg og produksjonstap for pasienter i arbeidsfør alder var tatt med i analysen. Tidsperspektivet var 25 år.

Den helseøkonomiske evalueringen viser at trombektomi i tillegg til standardbehandling sammenlignet med standard behandling med bare trombolyse er kostnadsbesparende fra et samfunnsperspektiv. Hovedanalysen viste at beregnet gjennomsnittlig kostnadsbesparelse for kommunal omsorg var rundt 500 000 svenske kroner, mens gjennomsnittlig kostnader for helsevesenet, inkludert nytt hjerneslag var ca. 120 000 svenske kroner. Med et begrenset spesialisthelsetjeneste perspektiv som bare tar hensyn til kostnadene ved sykehusbasert omsorg, ble kostnadene knyttet til trombektomi vurdert til under 160 000 svenske kroner per QALY.

Konklusjonen var at trombektomi i tillegg til standardbehandling kan anses kostnadseffektivt med et moderat kostnad per QALY, selv når kostnadsbesparelser i kommunal omsorg ikke er tatt hensyn til.

Kostnader

Kostnader knyttet til selve behandlingen

I denne delen av rapporten presenterer vi direkte merkostnader for spesialisthelsetjenesten ved å utføre trombektomi, det vil si merkostnader utover standardbehandling av pasienter med akutt hjerneinfarkt med intravenøs trombolyse alene, eller en annen behandling når trombolyse er kontraindisert. Kostnadene knyttet til primære tiltak i akuttmottak som er felles for alle behandlingsalternativer (trombolyse og/eller trombektomi) slik som transport til sykehus, blodprøver, rask nevrologisk status, CT av hodet og CT angiografi, er ikke tatt med i beregningen fordi de gjelder alle pasienter med mistanke om hjerneinfarkt som ankommer akutt mottak.

Pakkeprisen mottatt fra KRN er fordelt på personellutgifter (vedlegg 5), kostnader for medisinske forbruksvarer ved prosedyren, kostnader for bruk av radiologisk utstyr og fordelte felleskostnader internt i KRN. Siden personellutgiftene i pakkeprisen omfatter kun radiologer og radiografer, besluttet vi å omregne personellutgiftene slik at estimatet skulle reflektere tidsbruk for hele teamet som er involvert ved trombektomi (tabell 9 og tabell 10). Basert på Stavangermodellen består trombektomitteamet av to intervensjonsradiologer, en nevreradiolog, en nevrolog, to radiografer, en anestesilege og en anestesisykepleier (77). Videre, antar vi at selve prosedyren tar totalt ca. 2 timer (88).

Tabell 9. Enhetskostnader brukt ved kostnadsberegning

Kostnadsbeskrivelse	Norske kroner	Kilde
Medisinske forbruksvarer, medikamenter	47 700 (15 000 – 156 000)	KRN ved OUS HF (ref.)
Vedlikehold og avskrivning røntgenutstyr	4 100	KRN ved OUS HF (ref.)
Fordelte felleskostnader KRN	1 050	KRN ved OUS HF (ref.)
Arbeidskostnader per time, Intervensjonsnevrolog*	1 167	Haukeland universitetssjukehus (ref Liv Åse)
Arbeidskostnader per time, Nevroradiolog*	1 167	Antagelse

Arbeidskostnader per time, Neurolog*	1 167	Antagelse
Arbeidskostnader per time, Radiograf*	564	Haukeland universitetssjuehus (ref Liv Åse)
Arbeidskostnader per time, Anestesilege*	1 066	Haukeland universitetssjuehus (ref Liv Åse)
Arbeidskostnader per time, Anestesisykepleier*	541	Haukeland universitetssjuehus (ref Liv Åse)
Samlede kostnader personell	14 806	Beregnet, se tabell xxx
Prosedyre kostnader	67 656 (34 956 – 175 956)	

*inkludert pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger

Tabell 10. Personellkostnader ved mekanisk trombektomi

Kompetanse/Fag	Arbeidskostnader/time	Antall tilstede	Antall timer	Arbeids kostnad
Intervensjonsradiolog	1 167	2	2	4 668
Nevroradiolog	1 167	1	2	2 334
Neurolog	1 167	1	2	2 334
Radiograf	564	2	2	2 256
Anestesi lege	1 066	1	2	2 132
Anestesi sykepleier	541	1	2	1 082
Totalt				14 806

Beregningene basert på pakkepris fra KRN og gjennomsnittlige arbeidskostnader viser at mekanisk trombektomi koster ca. 68 000 norske kroner for en gjennomsnittlig pasient. Pasientene er heterogene og kostnadene ved trombektomi vil variere. I pakkeprisen er det ikke differensiert mellom stent forbruk eller ikke-stent forbruk, men det inngår i utgifter for forbruksmateriell (katetere, spesialkatetere, stenter og medikamenter), og som utgjør en stor andel av totalkostnadene for prosedyren (89).

Transportkostnader

Som tidligere nevnt er kostnader knyttet til primærtransport av pasienter til sykehus ikke tatt med, dette fordi disse kostnadene er felles for alle pasienter med akutt hjerneinfarkt. For pasienter som først behandles på primært slagsenter og vurderes som aktuelle kandidater for mekanisk trombektomi, vil det være aktuelt med raskest mulig transport til et av de fem regionale slagsentra som per i dag utfører prosedyren. Disse kostnadene bør tas med i beregning av de totale kostnader knyttet til mekanisk trombektomi.

Transporttiden er avgjørende for valg av type transport. Selv om det ikke er krav til responstid, anbefales det generelt for ambulansetransport 25 minutter i grisgrendt område og 12 minutter i tettbebygget strøk. Luftambulansen skal nå 90% av befolkningen innen 50 minutter, det vil i praksis si 30 minutter i flytid (89). Ved enkelte tilfeller vil helikopteret starte fra sin base, for så å hente pasienten ett annet sted og videre frakte pasienten til et intervensjonssenter, som kan være et annet sted enn

helikopterets base. Da vil hele logistikken ta mer tid, totalt ca. 3-4 timer (90). Gjennomsnittspris per tur med vanlig ambulanse er ca. 3 700 norske kroner (estimatet gjelder Oslo og Akershus) (83). Ambulansefly flyr ca. 450 km/time og helikopter flyr ca. 250 km/time. Timepris for luftambulanse ligger mellom 8 000 og 15 000 norske kroner (84). Ambulansefly er avhengig av en flyplass for å kunne lette/lande og pasienten må transporteres til og fra flyplassen, men er mindre væravhengige enn ambulanshelikopter. Helikopter er imidlertid langt mer fleksible i forhold til landingsmuligheter.

Vi mangler data om hvor stor andel pasienter som må transporteres og hvordan behovet for de ulike transportmidler vil fordele seg. Men om man gjør en forenklet beregning og antar at: i) ambulansetransport til et senter som utfører trombektomi er aktuelt for halvparten av pasientene, ii) gjennomsnittstid per tur med luftambulanse tar 2 timer og gjennomsnittspris per time er 11 500 norske kroner, og iii) transporttype er fordelt jevnt mellom vanlig ambulanse og luftambulanse, betyr det at en gjennomsnittlig pris per tur er 13 350 norske kroner, og at en gjennomsnittlig kostnad fordelt på alle pasienter som får trombektomi er 6 675 norske kroner.

Kostnader knyttet til tillegg bildediagnostikk

Kostnader til diagnostiske bilder som er felles for alle pasienter med akutt hjerneinfarkt inngår ikke i beregningen av direkte kostnader til trombektomi. Der er derimot aktuelt med supplerende eller gjentatt bildediagnostikk ved vurdering av pasienter til behandling med trombektomi og til vurdering av behandlingseffekt. Dette bør tas i betraktning ved vurdering av direkte kostnader ved trombektomi.

Som beskrevet nærmere i kapittelet om organisering, er det foreløpig ikke klart hvordan CT perfusjon og MR bør brukes i prosessen for seleksjon av pasienter til trombektomi. De forskjellige intervensjonssentra har noe ulik praksis vedrørende dette (se kapitelet om organisering). Behov for ny eller supplerende bildediagnostikk vurderes individuelt. Vi har fått kostnadsestimater til bildediagnostikk beregnet ved Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) ved OUS, som presenteres i tabell 11. Kostnadene omfatter personellutgifter, medisinske forbruksvarer, bruk av radiologisk utstyr (vedlikehold og avskrivning) og fordelte felleskostnader i KRN (81).

Tabell 11. Kostnader for bildediagnostikk

Kostnadsbeskrivelse	Norske kroner	Kilde
CT Caput	1 800	KRN ved OUS HF (ref.)
CT Angio	2 700	KRN ved OUS HF (ref.)
CT Perfusjon	3 950	KRN ved OUS HF (ref.)
MR Caput	5 250	KRN ved OUS HF (ref.)
MR Caput Angio	6 125	KRN ved OUS HF (ref.)
MR Caput Perfusjon	6 450	KRN ved OUS HF (ref.)

På grunn av ulik praksis det er utfordrende å estimere bruk av tillegg diagnostikk for en gjennomsnittlig pasient. Basert på det og de tilgjengelige kostnadsestimatene, har

vi valgt å anta at en gjennomsnittlig trombektomi pasient forbruker bildediagnostikk for 10 000 kroner mer enn ved standardbehandling med trombolyse.

Totale merkostnader ved trombektomi

Merkostnadene ved trombektomi for en gjennomsnittlig pasient i akutfasen inkludert prosedyrekostander, bildediagnostikk og transport beregner vi til ca. 84 331 kroner (spenn: 51 631 – 192 631 kroner).

Etikk

Bakgrunn

Denne metodevurderingen inngår i grunnlagsdokumentasjonen for en beslutning om innføring av endovaskulær behandling (mekanisk trombektomi) som en del av akutt hjerneslagbehandling i Norge. Nivået for denne beslutningen er de regionale helseforetakenes beslutningsforum (Beslutningsforum RHF). Selve den kliniske behandlingsbeslutningen er begrenset av gjeldende lovverk, prioriteringsforskriftene og medisinskfaglige anbefalinger. Beslutningen i forhold til den enkelte pasient bør også være styrt og informert av pasientens ønsker og preferanser så langt det er mulig. Beslutningene vil kunne påvirkes av blant annet politiske føringer, verdisyn, opinion, økonomi og innspill fra ulike interessenter.

Nye behandlingsmetoder kan utfordre moralske normer og verdier, og kan ha til dels betydelige konsekvenser og ringvirkninger for ressursbruk og ressursfordeling i helsevesenet. Målet med å ha med et kapittel om etikk i en metodevurdering er å synliggjøre, informere og drøfte etiske aspekter ved innføring av den metoden som vurderes. Å vurdere etiske aspekter i en metodevurdering er særlig aktuelt når det foreligger usikkerhet, uenighet, motstridende interesser eller en mulighet for at ulike ståsted og verdisyn vil påvirke tolkningen av resultater og dermed beslutningstaking vedrørende innføring av metoden (20).

I følge faggruppen som er tilknyttet dette prosjektet er det i dette kapitlet særskilt viktig å belyse følgende utfordringer:

- Lik tilgang til behandlingen uavhengig av bosted
- Spørsmålet om hvilke pasienter som bør få tilbud om trombektomi ut fra hensyn til alder, komorbiditet etc.
- Pasientens autonomi og medbestemmelse når de selv mangler beslutningskompetanse
- Behovet for å prioritere i forhold til alternativ ressursbruk og eksisterende behandlingstilbud.

Tilnærming for å belyse etiske problemstillinger

For å belyse etiske aspekter har vi tatt utgangspunkt i spørsmålene fra Kunnskaps-senterets «Sjekkliste for etiske vurderinger» vist i vedlegg 3 (20). I tillegg har vi konsultert andre aktuelle metodevurderinger, inklusive EUnetHTA-rapporten (5, 15, 28) som har tatt for seg etiske konsekvenser forbundet med innføring av trombektomi.

Hvilke etiske prinsipper utfordres av innføring av metoden?

Det rådende menneskesyn i vårt samfunn er at hvert enkelt menneske har et egenverd og at en skal vise respekt for en persons integritet og verdighet, uavhengig av hvilken nytte dette gir. En har rett til å bli behandlet likt, uavhengig av kjønn, sosial tilhørighet, bosted og etnisitet. Dette prinsippet er nedfelt i internasjonale konvensjoner om menneskerettigheter som Norge er forpliktet til å følge og som går foran norsk rett (jfr. menneskerettsloven § 2 jfr. § 3) (91).

Prinsippene om å gjøre vel og ikke skade og rettferdighet står sentralt i helsetjenesten. Respekten for pasientens autonomi og verdighet er også vesentlige prinsipper, som er kommet til innen medisinsk og helsefaglig etikk de siste tiårene (92), ofte kalt en prinsippbasert medisinsk etikk. Denne tar opp i seg elementer fra både pliktetikk og konsekvensetikk, som begge har hatt stor betydning for helsefagenes profesjonsetikk. Lover, menneskerettigheter og prinsippene om selvbestemmelse, velgjørenhet, ikke-skade, og utøve rettferdighet kan gis ut fra både pliktetiske og konsekvensetiske begrunnelser. Begge disse to tilnærmingene vil være opptatt av konsekvensene av handlingen, rettferdighet for alle og at ingen kan utøve sin frihet ubegrenset på bekostning av andre. Ingen av tilnærmingene vil for eksempel forsvare at enkeltpersoner kan kreve svært dyr behandling med liten effekt.

Nytteprinsipper - om å gjøre godt og ikke skade

Sett ut i fra et nytteperspektiv foreligger det god evidens for at trombektomi som tillegg til standardbehandling ved akutt hjerneinfarkt gir en bedre behandling for noen selekterte pasienter. Det er godt dokumentert at behandlingen kan begrense skade og minske risiko for nedsatt funksjon og død hos en betydelig andel av pasienter som har okklusjon av de store blodkarene som forsyner hjernen, forutsatt at behandlingen gis i tide og i henhold til gjeldende retningslinjer. Behandlingen gjør at flere (190 per 1 000 behandlede ifølge de fem nyeste RCTene) lever et selvstendig liv tre måneder etter behandlingen. Det er en behandlingseffekt som mangler sidestykke innen akutt slagbehandling. Det synes heller ikke som trombektomi er forbundet med en større risiko for alvorlige uønskede hendelser eller bivirkninger enn standard behandling.

For den enkelte er gevinsten ved å kunne leve et selvstendig liv stor. Følgetilstandene etter et alvorlig hjerneslag påvirker ikke bare den som er rammet, men også de

pårørende, som ofte blir tungt belastet. På gruppenivå vil også effektiv slagbehandling være kostnadsbesparende både for helse- og omsorgstjenesten og samfunnet som helhet.

Rettferdighetsprinsippet

Alle som rammes av hjerneinfarkt, uavhengig av hvor de bor i landet, bør få tilgang til den behandling som er anbefalt. I dag er tilgangen på endovaskulær behandling ved akutt hjerneslag begrenset, hvilket utfordrer rettferdighetsprinsippet. Effekten er helt avhengig av at behandlingen igangsettes senest innen seks timer etter symptomdebut, og individer som befinner seg geografisk langt fra et behandlingssenter risikerer å ikke kunne få behandling. Antall helsepersonell med kompetanse til å gjennomføre denne type behandling er begrenset, og slik det er i dag, er det ikke mulig å utføre trombektomi gjennom hele døgnet ved alle intervensjonssentrene. Pasienter som ankommer på visse tider av døgnet kan derfor risikere å ikke bli behandlet. De samme problemene er beskrevet i metodevurderingen fra Region Skåne (28).

De nye RCTene viser ingen forskjell i behandlingseffekt mellom kvinner og menn (15). I studiene er andelen eldre pasienter (over 80 år) lavere enn andelen yngre, men resultatene taler ikke for at høy alder i seg selv er en kontraindikasjon dersom pasientene har hatt høyt funksjonsnivå innen hjerneslaget inntraff. De fleste pasienter som har fått trombektomi har likevel vært under 80 år.

Menneskeverd, -autonomi og -rettigheter

Respekten for menneskeverdet og plikten til å redde liv står sentralt for helsepersonell. Menneskeverdet kan krenkes dersom det gis behandling som oppfattes som hensiktsløs, eller i motsatt fall dersom vi ikke gir en behandling som oppfattes som meningsfull.

Hovedregelen i norsk helselovgivning er at helsehjelp bare kan gis med pasientens samtykke (93). For at samtykket skal være gyldig, må pasienten ha fått nødvendig informasjon om sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen. Et viktig unntak er helsepersonell-loven som omhandler plikten til å yte påtrengende nødvendig helsehjelp, den såkalte «øyeblikkelig hjelp-paragrafen» (94). Denne bestemmelsen medfører bl.a. at livreddende behandling som hovedregel må gis i akutte situasjoner, det vil si en alvorlig og tidsavgrenset situasjon, uavhengig av pasientens ønske. Et annet viktig unntak fra hovedregelen om samtykke, er der pasienten mangler samtykkekompetanse. I slike situasjoner blir helsepersonells vurderinger av pasientens beste, eventuelle forhåndserklæringer og annen relevant informasjon om pasientens ønsker, for eksempel fra pårørende, spesielt viktig. Pårørende får også en utvidet rett til informasjon og medvirkning i slike situasjoner.

Å vurdere hvilken behandling som er til «pasientens beste» kan ikke bare bygge på faglige vurderinger om diagnose og prognose. Det krever også kjennskap til pasientens verdier og livssyn og også at helsepersonellet har et bevisst forhold til egne holdninger til lidelse og død. Helsepersonell som skal ta behandlingsbeslutninger må også ha kjennskap til gjeldende lovverk og rettsgrunnlag, og spesielt hva som gjelder når pasienten mangler samtykkekompetanse, det vil si at pasienten åpenbart ikke er i stand til å forstå hva samtykket omfatter på grunn av fysiske eller psykiske forstyrrelser, kognitiv svikt eller psykisk utviklingshemming. Dette vil ofte være tilfelle ved et akutt hjerneslag.

Som ved mange andre akutte, alvorlige sykdommer som kan påvirke bevisstheden og krever akutte tiltak, kan det oppstå vanskelige valg og etiske dilemma når man skal beslutte om det skal iverksettes et behandlingstiltak eller ikke, særlig der utfallet av behandlingen er svært usikkert. Spesielt krevende blir det dersom ingen pårørende som har kjennskap til pasientens holdninger og preferanser til aktiv behandling i en slik situasjon er tilgjengelige. Man kan heller ikke argumentere med at inngrepet er livreddende siden dødeligheten ikke er vist å være vesentlig forskjellig i gruppen som har fått utført trombektomi i tillegg til standard behandling, sammenlignet med gruppen som har fått standardbehandling alene. En reell bekymring kan også være at man kan komme til å redde pasienten til et liv pasienten selv ikke vil betrakte som meningsfullt, enten fordi livet før hjerneslaget ikke ble opplevd som leveverdig eller fordi følgene etter det aktuelle hjerneslaget vil gjøre livskvaliteten svært dårlig. Dette stiller store krav til riktig indikasjonsstilling og seleksjon av pasienter. I Norge er ordninger av typen «livstestamente» lite brukt, og det er heller ikke juridisk bindende for helsepersonell (95). På den annen side kan det argumenteres for at pasienter som ikke selv er i stand til å ta en informert beslutning ikke må bli utelukket fra et tilbud om en behandling som kan være dem til stor nytte, samtidig som risikoen ikke forventes å være større enn om de ikke blir behandlet.

Beslutningsansvar

De siste årene har tverrfaglig samarbeid og pasientens og pårørendes rolle fått større plass i beslutningsprosessen. Dette blir i de aller fleste sammenhenger sett på som et framskritt. Men det kan også medføre at faglig integritet og autoritet utfordres. Det kan være utløst av uenighet mellom profesjoner eller mellom ulike spesialister innen samme profesjon, men også mellom helsepersonell og pasienter eller pårørende.

Indikasjonsstillingen for denne type behandling må vurderes av et erfarent tverrfaglig team ut i fra diagnostiske kriterier, alvorlighetsgrad, forventet prognose og antatt risiko ved inngrepet. Alle disse faktorer er med på å anslå en nytte/risiko-profil og gir grunnlag for selve behandlingsbeslutningen. I tillegg kommer hensynet til pasientens ønsker og preferanser dersom man kjenner disse. Utfyllende og kunnskapsbaserte retningslinjer sammen med klinisk vurdering og skjønn må ligge til grunn for seleksjon av pasienter.

Ressurser og prioritering

Endovaskulær behandling ved akutt hjerneslag er i seg selv ikke svært kostnadskrevende og må anses som kostnadseffektiv. Men organisatorisk tilrettelegging slik at behandlingstilbudet blir tilgjengelig i hele landet, vil medføre relativt høye kostnader i form av investeringer i nødvendig utstyr, etablering av nødvendig kompetanse og personell, løpende utgifter til drift, tilrettelegging av prehospitale tjenester og en eventuell utbygging av flere intervensjonssentra. Dette vil gi prioriteringsutfordringer, og både det å velge å innføre eller å ikke innføre denne metoden kan gi uheldige konsekvenser sett i et etisk perspektiv.

De forskningsresultatene om effekt og sikkerhet som foreligger viser at etablering av et nasjonalt dekkende tilbud for endovaskulær behandling ved akutt hjerneinfarkt, kan gi en klar helsegevinst for en begrenset, men ikke ubetydelig andel i utgangspunktet relativt friske pasienter, som rammes av hjerneslag forårsaket av okklusjon i de store blodkarene og som ikke har hatt effekt eller ikke kan motta dagens standardbehandling med trombolyse. Pasientene som er inkludert i studiene er behandlet i etablerte, større intervensjonssentra. Det mangler fortsatt forskningsgrunnlag om effekt og sikkerhet ved bruk av metoden på andre pasientgrupper, eller i andre settinger, men det er ikke usannsynlig at indikasjonsstillingen kan bli utvidet når man får flere forskningsresultater og mer erfaring med metoden. Indirekte medfører den positive behandlingseffekten også en gevinst for pårørende og for helse- og omsorgstjenester i form av reduksjon av utgifter forbundet med alvorlig funksjonsnedsettelse.

Ressursbehovene som en innføring av metoden på nasjonalt nivå vil medføre, kan gå utover andre pasientgrupper og behov i samfunnet, men det kan også medføre en dreining av ressursbruken i en retning som på sikt kan medføre besparelser. De organisatoriske forutsetninger som nødvendigvis må på plass for at dette skal bli et reelt behandlingstilbud for hele landet, kan også utnyttes og være et positivt bidrag i behandlingen av andre pasientgrupper og tilstander.

Fagmiljøet påpeker risikoen for at en etablering av behandlingsmetoden på en måte som medfører betydelig grad av økt sentralisering, kan gå utover det tilbudet som nå er etablert i form av slagenheter på de fleste lokalsykehus. Her tilbys behandling i slagenhet for alle pasienter med akutt hjerneslag, inkludert trombolyse. Dette er godt dokumentert og etablert behandling for flertallet av pasienter med akutt hjerneinfarkt. Dette er også påpekt i begge de svenske metodevurderingene.

Et sentralt etisk dilemma i diskusjonen rundt innføring og etablering av trombektomi som del av akuttbehandlingen ved hjerneinfarkt, blir altså hvordan man best mulig kan ivareta de pasienter som vil være best tjent med raskest mulig trombolytisk behandling alene, og samtidig kunne gi de som kan ha nytte av mer høspspe-

sialisert og avansert behandling som trombektomi et reelt behandlingstilbud. Der-
som denne behandlingsmetoden besluttet innført, må planleggingen av hvordan
dette skal organiseres legge vekt på begge disse hensyn og legge til rette for en god
og effektiv behandling nær pasientene, men også sikre et forsvarlig høyspesialisert
tilbud som er tilgjengelig for de som har behov for det.

Diskusjon

Resultatene må tolkes i lys av at det var forskjeller mellom studiene. Ulike typer av utstyr var benyttet til selve uthenting av tromben, og det var brukt ulike metoder for seleksjon av pasientene som skulle få trombektomi både med hensyn til bildediagnostikk og klinisk vurdering. Ikke alle pasientene hadde fått trombolyse på forhånd, stort sett på grunn av ulike kontraindikasjoner. Det var tydelige forskjeller mellom de tre første studiene (MR RESCUE-, IMS III-, SYNTHESIS Expansion-studiene) og de fem nyeste (MR CLEAN-, EXTEND IA-, REVASCAT-, SWIFT PRIME- og ESCAPE-studiene) som har benyttet siste-generasjons stenter. Det er viktig å påpeke at det utelukkende er siste-generasjons stent-retrievere, som benyttes i Norge. Nylig publiserte metaanalyser av disse bekrefter våre funn (37, 96).

EUnetHTA-rapporten gir lite informasjon om pasientene som er inkludert. Goyal og medarbeidere har gjort en grundig gjennomgang av de fem nyeste studiene vedrørende grupper av pasienter, fordeling av disse mellom intervensjons- og kontrollgruppene, samt sett etter mulige forskjeller i effektstørrelse mellom de ulike gruppene (96). Effektstørrelsene er jevnt fordelt mellom undergrupper av pasienter, som for eksempel mellom de som hadde fått trombolyse og de som ikke hadde fått trombolyse i forhold til mRS score, mellom ulike aldersgrupper, mellom ulike typer okklusjoner, og er uavhengig av geografisk beliggenhet.

Tiden det tar fra symptomdebut til blodforsyningen gjenopprettes, er helt avgjørende for resultatet av all reperfusjonsbehandling ved akutt hjerneinfarkt. De ulike RCTene var gjennomført på ulike sentra, og vi må regne med at det er til dels betydelige ulikheter i organisering av behandlingsskjeden og selve behandlingen, fasiliteter og også i kompetanse- og erfaring hos de som var involvert i behandlingsskjeden eller som utførte selve prosedyren. Gjennomsnitt- eller median tid fra symptomdebut til pasienten fikk behandling var mindre enn 6 timer i syv av de åtte studiene.

I utgangspunktet var det identifisert 15 CE-merkede utstyr i EUnetHTA-rapporten (15). Selv om to studier inkluderer "ikke-benevnt" utstyr, antar forfatterne at det meste av dokumentasjonen i rapporten er knyttet til bruk av de fem produktene Merci Retriever (clot-retriever), Penumbra System® (aspirasjonsutstyr) samt Solitaire™ FR, Solitaire™ 2 og Trevo® (stent retrievers).

Fem av åtte studier inkludert i denne metodevurderingen var avbrutt tidligere enn planlagt, fordi de ikke var etisk forsvarlig å ikke tilby behandling som viste gode resultater.

Vi har forsøkt å estimere merkostnadene ved å utføre trombektomi ved akutt hjerne- slag sammenlignet med standardbehandlingen. Hovedelementene i kostnadsestimatet vi har beregnet kommer fra Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) ved OUS og kostnadene kan avvike ved andre helseforetak. Vi mener estimatene mottatt fra KRN presenterer et nyansert bilde av prisnivåer for ulike prosedyrer og kan brukes på tvers av HFene og dermed kan tjene som et anslag i estimatene. Gjennom ordningen for Insatsstyrt finansiering blir trombektomi kodet med prosedyrekode AAE11B (tidligere kodeverk AAL99) (97). Denne prosedyrekoden i kombinasjon med diagnosekode I63.0 eller I63.1 (hjerneinfarkt forårsaket av trombose/emboli i pre-cerebrale arterier) gir DRG kode 1B: Annen intrakraniell vaskulær operasjon med kostnadsvekt 7,318 som i 2016 tilsvarer bevilgning på 307 749 norske kroner (79). Dette estimatet er imidlertid ikke sammenligningsbar med vårt anslag for merkostnader knyttet til selve behandlingen med trombektomi, siden DRG - estimatet omfatter hele forløpet per opphold (inkludert alle prosedyrer og alle liggedøgn).

Pakkeprisen på prosedyren er basert på eksisterende kapasitet ved OUS, og kostnader knyttet til etablering av et nytt senter er ikke tatt med i beregningene. Kostnader for opprettelse av trombektomi-tilbud ved et nytt senter vil være avhengig av eksisterende kompetanse og infrastruktur ved det aktuelle slagsenteret. I tillegg vil det komme blant annet kostnader knyttet til opplæring, kompetanseheving, kvalitetsmonitorering og intervensjonsvakt (90).

Kostnadene ved trombektomi kan variere fra prosedyre til prosedyre. I pakkeprisen mottatt fra KRN er det ikke differensiert mellom stent forbruk eller ikke-stent forbruk. Selv om gjennomsnittlige kostnader er beregnet til 84 331 kroner, vil kostnadene variere opp mot 193 000 kroner ved enkelte inngrep.

Tidsperspektivet i beregningene av direkte merkostnader er kort – fra vurdering av om pasienten er aktuell for trombektomi til pasienten er operert. Endret liggetid etterfølgende trombektomi i forhold til liggetid ved standard behandling er ikke inkludert. Den vil trolig være lavere for pasienter som får positiv effekt av trombektomi og lengre hvis ikke så er tilfelle. Potensielle besparelser for disse pasientene forårsaket av redusert rehabiliterings- og sykehjemsbehov er heller ikke inkludert i beregningene.

I praksis vil ikke alle pasienter som vurderes til trombektomi, tilfredsstillende kriteriene for behandling. Ved Rikshospitalet var det i 2015 flere pasienter som ble vurdert og ikke fikk behandlingen, enn de som ble vurdert og ble behandlet med trombektomi. En del pasienter transporteres til intervensjonssentra uten å bli behandlet. Tilleggs-kostnader knyttet til bildediagnostikk og unødvendig transport av pasienter som til slutt ikke blir behandlet, er ikke inkludert i beregningene.

Hvordan den enkelte helseregion skal løse disse utfordringene, kan ikke besvares i denne rapporten. En utredning av dette vil kreve en nøye gjennomgang av lokale forhold med kartlegging av tilgjengelige ressurser og ressursbehov. Ansvaret for dette må ligge hos den nasjonale og regionale helseforvaltning. Ulike samarbeidsmodeller mellom helseregionene og med våre naboland hører også med i en slik utredning.

Konklusjon

Tilgjengelig dokumentasjon tyder på at mekanisk trombektomi for å behandle selekterte pasienter rammet av hjerneslag i de store hjernearterier har gunstig effekt med hensyn til sykkelighet og funksjon, samt helserelatert livskvalitet, men det er ingen sikker forskjell med hensyn til dødelighet. Det er muligens økt risiko for hjerneblødning med trombektomi (symptomatiske og asymptomatiske samlet sett), men det er ingen sikker forskjell med hensyn til de alvorlige symptomgivende hjerneblødningene. Risiko for å få et nytt hjerneinfarkt innen 90 dager er muligens høyere med trombektomi, men det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å bekrefte dette. Det foreligger heller ikke nok forskningsdokumentasjon for å kunne konkludere noe definitivt vedrørende uønskede hendelser.

På grunn av befolkningsmønster, topografi og værforhold vil Norge ha spesielle organisatoriske utfordringer ved en eventuell innføring av dette behandlingstilbudet for hele befolkningen. All behandling som skal gjenopprette blodsirkulasjonen til hjernen ved et akutt hjerneinfarkt haster. Det foreligger på mange måter motstridende interesser mellom behovet for å organisere trombolysebehandling og generell slagbehandling så nær pasientene som mulig i en desentralisert modell, og behovet for å sentralisere høyspesialisert behandling som trombektomi. Det ligger flere utfordringer i det å skulle imøtekomme begge disse hensyn på en måte som sikrer befolkningen et likeverdig og effektivt behandlingstilbud ved akutt hjerneslag. Dagens organisering med de nåværende fem intervensjonssentra (Tromsø, Trondheim, Bergen, Stavanger og Oslo) oppfyller ikke dette. Det synes nødvendig å etablere flere intervensjonssentra, eventuelt i samarbeid med andre intervensjonsradiologiske miljøer. Kravene til kompetanse og erfaring for de som skal utføre behandlingen må ivaretas på en forsvarlig måte. Videreutdanning, hospiteringsordninger, etablering av nasjonale standarder og kvalitetsregistre er tiltak som kan bidra til å sikre dette. Det vil også være nødvendig å bygge ut og organisere de prehospitale tjenestene slik at aktuelle pasienter kan fraktes til et intervensjonssenter innen det anbefalte tidsvindu. Metoden er i rask utvikling og det bør tas høyde for at antallet pasienter som er aktuelle for denne behandlingen kan øke i løpet av de neste årene.

Merkostnader ved trombektomi som tilleggsbehandling til trombolyse for en gjennomsnittlig pasient i akutfase anslås til ca. 84 300 norske kroner (spenn: 51 631 – 192 631 norske kroner) dersom det ikke tas hensyn til kostnadene knyttet til de organisatoriske forutsetningene som må på plass.

De etiske utfordringene er i hovedsak knyttet til innføring av trombektomi som rutinemessig tilbud i Norge er først og fremst knyttet til utfordringen ved å kunne gi alle norske pasienter lik tilgang til behandlingen uavhengig av bosted, pasientens autonomi og medbestemmelse når de mangler beslutningskompetanse.

Kunnskapshull

Basert på tilgjengelig dokumentasjon om mekanisk trombektomi ved akutt hjerne-
slag har vi identifisert følgende kunnskapshull vedrørende effekt og sikkerhet ved
metoden:

- Mekanisk trombektomi hos pasienter med okklusjon i bakre kretsløp (arteria basilaris)
- Mekanisk trombektomi med eller uten forutgående intravenøs trombololyse
- Mekanisk trombektomi hos pasienter som har kontraindikasjon mot intravenøs trombololyse, f. eks. på grunn av pågående antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller nye orale antikoagulantia (NOAC)
- Tidsvindu for mekanisk trombektomi utover 6 timer

Referanser

1. Norsk hjerneslagregister. Norsk hjerneslagregister Årsrapport for 2014. Nasjonalt sekretariat for Norsk hjerneslagregister, Seksjon for medisinske kvalitetsregistre, St. Olavs Hospital HF. Tilgjengelig fra: <http://www.stolav.no/no/HF/s/i/MRS/Norsk-hjerneslagregister/Nyheter/Arssrapport-2014/135060/>.
2. World Health Organization W. The Atlas of Heart Disease and Stroke, 2016. . 2016.
3. World Health Organization W. The top 10 causes of death, 2014. . 2014.
4. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Hjerneslag - akutt håndtering. 2016.
5. Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk utvärdering av trombektomi för behandling av akut svår ischemisk stroke. 2015.
6. Coffey CE, CJL.; Starkstein, S.; Robinson, R. . Stroke - the American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Neuropsychiatry. .2000.
7. Dobkin BH. Impairments, disabilities, and bases for neurological rehabilitation after stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 1997;6(4):221-226.
8. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. Brain Lang 2011;118(1-2):40-50.
9. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. Lancet Neurol 2005;4(11):752-759.
10. Coulthard E, Singh-Curry V, Husain M. Treatment of attention deficits in neurological disorders. Curr Opin Neurol 2006;19(6):613-618.
11. Lim C, Alexander MP. Stroke and episodic memory disorders. Neuropsychologia 2009;47(14):3045-3058.
12. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1997;28(8):1585-1589.
13. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag>.

14. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41(10):2254-2258.
15. EUnetHTA;. Mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Tilgjengelig fra: http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/news-attachments/wp5-sb16_mechanical_thrombectomy_devices_for_acute_ischaemic_stroke.pdf.
16. Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke* 2015;46(3):909-914.
17. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-215.
18. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA Stroke Trial Investigators. *Stroke* 1999;30(11):2347-2354.
19. Mahoney FL BD. Functional Evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965;14(2):61-65.
20. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. 4. reviderte utg. . Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2015.
21. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328(7454):1490.
22. Arbeidsgruppe nedsatt av de regionale helseforetakene (RHF). Organisering av behandlingen av alvorlig skadde pasienter - Traumesystem. 2007.
23. Nasjonal kompetansetjeneste for traumatologi N-T. Nasjonal traumeplan – Traumesystem i Norge 2015. 2015.
24. Luftambulansetjenesten;. Luftambulansetjenesten.[Lest 18.12.2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.luftambulanse.no/http://www.luftambulanse.no/sites/default/files/LAT-kart-2015.pdf>.
25. NOU. NOU 2015:17. 2015.
26. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal helse- og sykehusplan (2016-2019) Meld. St. 11 (2015-2016) Tabell 12.1. Helse- og omsorgsdepartementet. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-11-20152016/id2462047/>.
27. Store medisinske leksikon. Hjerneslag. 2016.
28. Andsberg G NB, Ullberg T, Undrén P. Trombektomi med stent retrievers vid akut ischemisk stroke. Region Skåne, Skånes universitetssjukvård, Staben för forskning och utbildning, Enheten för HTA 2015.

29. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):914-923.
30. 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. *N Engl J Med* 2013;368(10):893-903.
31. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):904-913.
32. 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. *N Engl J Med* 2015;372(1):11-20.
33. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Parsons MW, et al. Endovascular thrombectomy reduces length of stay and treatment costs within 3 months of stroke. *International Journal of Stroke* 2015;10:3.
34. 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. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296-2306.
35. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2285-2295.
36. Goyal M, ; Demchuk, A.M.; Menon, B.K.; Eesa, M.; Rempel, J.L.; Thornton, J. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019-1030.
37. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2016;353:i1754.
38. Asplund KMD, Sukhova MM, Wester PMD, Stegmayr BP, on behalf of the Riksstroke C. Diagnostic Procedures, Treatments, and Outcomes in Stroke Patients Admitted to Different Types of Hospitals. *Stroke* 2015;46(3):806-812.
39. Cooray C, Fekete K, Mikulik R, Lees KR, Wahlgren N, Ahmed N. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. *Int J Stroke* 2015;10(6):822-829.
40. Hansen CK, Christensen A, Ovesen C, Havsteen I, Christensen H. Stroke severity and incidence of acute large vessel occlusions in patients with hyperacute cerebral ischemia: results from a prospective cohort study based on CT-angiography (CTA). *Int J Stroke* 2015;10(3):336-342.
41. Lees KR. Implications of thrombectomy trial results for stroke management systems. *Int J Stroke* 2015;10(5):651-652.
42. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, Jannes J, Kleinig TJ. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study. *Stroke* 2016.

43. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(6):567-574.
44. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* 2015;78(4):584-593.
45. Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, et al. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2016;73(2):190-196.
46. Hacke W. The Results of the Recent Thrombectomy Trials May Influence Stroke Care Delivery: Are You Ready? *International Journal of Stroke* 2015;10(5):646-650.
47. ESMINT;. UEMS Standards of Practice in Interventional Neuroradiology – INR. Tilgjengelig fra: http://www.esmint.eu/sites/default/files/uploads/user/6/UEMS_Standard_sOfPractice_INR.pdf.
48. ESMINT, Lavine S, Cockroft K, Hoh B, Bambakidis N, Khalessi A, et al. Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document. *The eJournal of the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy* 2016;EJMINT Editorial, 2016: 1607000288 (18th February 2016).
49. ESO;. ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. . Tilgjengelig fra: http://2014.strokeupdate.org/sites/default/files/Consensus_thrombectomy_ESO_Karolinska_ESMINT_ESNR_final.pdf.
50. Andersen G. Personlig meddelelse fra Professor Grethe Andersen, Aarhus Universitetssykehus. 2016.
51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE interventional procedure guidance [IPG548] Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. 2016.
52. Fjetland L, Roy S, Kurz KD, Larsen JP, Kurz MW. Endovascular acute stroke treatment performed by vascular interventional radiologists: is it safe and efficacious? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(5):1029-1035.
53. Behzadi G. Personlig kommunikasjon, foreløpig upubliserte data. 2016.
54. Hagen TP. Helseøkonomisk forskningsprogram HERO-rapport 2009:6. 2013.
55. Raknes GM, T.; Hunskår, S. Reiseavstand og bruk av legevakt. *Tidsskr Nor Legefor* 2014;134(22):2151–2155.
56. Swanson JA, N.; Hagen, T. . Dødelighet og avstander til akuttmedisinske tjenester – en eksplorerende analyse. Oslo. 2015.
57. Swanson JA, N.; Hagen T. . Kommunale akutte døgnenheter, legeberedskap og avstander. Oslo. 2015.

58. Sairanen T. Acute stroke care and TIA management in Finland. . Presentasjon på Nordic Stroke Conference, Malmø, august 2015.; 2015.
59. Lahr MM, Luijckx GJ, Vroomen PC, van der Zee DJ, Buskens E. Proportion of patients treated with thrombolysis in a centralized versus a decentralized acute stroke care setting. *Stroke* 2012;43(5):1336-1340.
60. Prabhakaran S, O'Neill K, Stein-Spencer L, Walter J, Alberts MJ. Prehospital triage to primary stroke centers and rate of stroke thrombolysis. *JAMA Neurol* 2013;70(9):1126-1132.
61. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Dewey H. Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke* 2007;38(2):361-366.
62. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, et al. Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37(4):963-966.
63. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Overvåkning og Glasgow Coma Scale 2016.
64. Purruicker JCH, C.; Engelbrecht, A.; Bruckner, T.; Popp, E.; Poli, S. . Comparison of stroke recognition and stroke severity scores for stroke detection in a single cohort. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):1021-1028.
65. Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, von Euler M. Face Arm Speech Time Test use in the prehospital setting, better in the ambulance than in the emergency medical communication center. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(3):212-216.
66. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34(1):71-76.
67. Mohamad N. Improving logistics for acute ischaemic stroke treatment: Reducing system de-lay before revascularisation therapy by reorganisation of the prehospital visita-tion and centralization of stroke care 2015.
68. Mednytt (Kunnskapscenteret i Folkehelseinstituttet). Slagambulanse –mobile enheter med CT for tidlig diagnostikk og behandling ved hjerneslag (Mednytt). Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2016_009%202016%20Slagambulanse%20mobile%20enheter%20med%20CT.pdf.
69. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(5):397-404.
70. Wester P, Radberg J, Lundgren B, Peltonen M. Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA: a prospective, multicenter study. Seek- Medical-Attention-in-Time Study Group. *Stroke* 1999;30(1):40-48.
71. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke* 2001;32(1):63-69.

72. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. American Heart Association/American Stroke Association 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* 2015;46(10):3020-3035.
73. Rohweder G. Personlig meddelelse. 2016.
74. Jacobsen EA. Hjerneinfarkt – endovaskulære behandlingsteknikker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008;128(6):698-702.
75. Kurz MB, M. Personlig meddelelse. 2016.
76. Thomassen L. Personlig meddelelse,. 2016.
77. Kurz M. Personlig kommunikasjon med Martin Kurz, overlege, Nevrologisk avdeling, Stavanger universitetssykehus. 2016.
78. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.
79. Helsedirektoratet. Regelverk Innsatsstyrt finansiering 2016. IS-2417.
80. Helsedirektoratet. Kodeverk for medisinske, kirurgiske og radiologiske prosedyrer (NCMP, NCSP og NCRP). Helsedirektoratet. Helsedirektoratet. [Lest 26.02.2016]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/helsefaglige-kodeverk/kodeverk-for-medisinske-kirurgiske-og-radiologiske-prosedyrer-ncmp-ncsp-og-ncrp>.
81. Andersen JG. Personlig kommunikasjon med Jack Gunnar Andersen, Spesialkonsulent Økonomi, Klinikk for radiologi og Nukleærmedisin, Oslo Universitetssykehus HF. 2016.
82. Kurz M. Stavangermodellen - presentasjon på 1. Nasjonalt møte om hjerneslag og endovaskulær intervensjonsbehandling. Martin Kurz, overlege, Nevrologisk avdeling, Stavanger universitetssykehus 2015.
83. Andersen LKS. Personlig kommunikasjon med Lill Kristin Stark Andersen, økonomirådgiver, Akutt klinikken, Oslo Universitetssykehus HF. 2016.
84. Madsen P. Personlig kommunikasjon med Pål Madsen, Medisinsk rådgiver, Luftambulansetjenesten ANS. 2016.
85. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46(9):2591-2598.
86. Norges Bank. Valutakurser - Norges Bank. Norges Bank. [Oppdatert 02.2016; Lest 10.02.2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.norges-bank.no/Statistikk/Valutakurser/valuta/>.
87. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, Burke JF. Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46(7):1870-1876.

88. Aamodt AH. Personlig kommunikasjon med Anne Hege Aamodt, overlege, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF. 2016.
89. Smith H-J. Personlig kommunikasjon med Hans-Jørgen Smith, Klinikkleder, Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus HF. 2016.
90. Tveiten A. Personlig kommunikasjon med Arnstein Tveiten, overlege ved Sørlandet sykehus. . 2016.
91. Lovdata. Lov om styrking av menneskerettighetenes stilling i norsk rett.
92. Beauchamp T CJ. Principles of Biomedical Ethics.2009.
93. Jusufovic M, Nome T, Skjelland M, Jacobsen EA. Mekanisk embolektomi ved hjerneinfarkt. Tidsskr Nor Legeforen 2014;20:134.
94. Lovdata. Lov om helsepersonell m.v.
95. Skår Å JL, Smedslund G, Bahus MK, Pedersen R, Fure B. Livets slutfase - om å finne passende behandlingsnivå og behandlingsintensitet for alvorlig syke og døende. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18 – 2014 2014.
96. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016.
97. Indredavik B. Personlig kommunikasjon med Bent Indredavik, Faglig leder Norsk hjerneslagregister. 2016.

Vedlegg 1: Sjekkliste for systematiske oversikter

EUnetHTA-metodevurderingen		Yes	Un-clear	No
1.	Is the specific purpose (question to be answered) stated?	x		
Comment:				
2.	Are the comparison groups clearly stated?	x		
Comment:				
3.	Are the sources and search methods used to find evidence (primary studies) on the questions to be answered stated?	x		
Comment:				
4.	Is the search strategy for evidence reasonably comprehensive?	x		
Comment:				
5.	Are explicit criteria used for deciding which studies to include in the review?	x		
Comment:				
6.	Is bias in the selection of articles likely to be avoided?	x		
Comment:				
7.	Are the reasons for excluding studies from the review reported?	x		
Comment:				
8.	Are the criteria used for assessing the quality of the studies reported?	x		
Comment:				
9.	Is the quality of all the studies to be reviewed assessed using appropriate criteria?	x		
Comment:				
10.	Are the methods used to combine the findings of the relevant studies reported?	x		
Comment:				
11.	Are the methods used to combine the findings of the relevant studies appropriate to the questions to be answered by the review?	x		

*Adapted from the Cochrane EPOC group appraisal list for systematic reviews (Grimshaw 2003). (<http://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MF9000E/h09/lectures/kornoer-metaanalyse/EPOC%20checklist.pdf>)

High quality: All or most criteria from the checklist are met. It is very unlikely that the study conclusions are affected.

Medium quality: Some criteria from the checklist are not met. It is unlikely that the study conclusions are affected.

Low quality: Few or no criteria in the checklist are met. It is likely that the study conclusions may be affected.

Vedlegg 2: Søkestrategier for søk etter økonomiske evalueringer

Database: The Cochrane Library:

- Health Technology Assessment Database (HTA Database): Issue 3 of 4, July 2015
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): Issue 2 of 4, April 2015

Dato: 22.10.2015

Antall treff: 12 (HTA Database: 7; NHS EED: 5)

1. stroke*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
2. ((cerebrovascular or (cerebro next vascular) or (cerebral next vascular) or (brain next vascular)) next accident*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3. CVA*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4. (brain near/2 (attack* or infarction*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5. (cerebral near/2 infarction*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6. (cerebrovascular next arrest*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7. ((cerebrovascular or cerebral or brain) next insult*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8. ((brain or cerebral or cerebrovascular) near/2 (ischemi* or ischaemi*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9. (((large next vessel) or (large next artery)) near/2 occlusion*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
11. thrombectom* or embolectom* or (mechanical next thrombolysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12. ((mechanical next clot) next (disruption* or remov*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
13. (stent* near/1 retriev*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14. (clot next retriev*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
15. ((aspiration or suction) next device*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16. (aspiration near/2 thromb*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

17. thromboaspiration or thrombosuction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
18. (mechanical next (revasculari*ation* or recanali*ation* or (thrombus next removal*) or (embolus next removal*))) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)
19. (stent next recanali*ation*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
20. ((mechanical next removal) near/3 (thrombus or embolus)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
21. #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
22. #10 and #21 Publication Year from 2008 to 2015, in Technology Assessments and Economic Evaluations

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (October Week 3 2015; October 21, 2015)

Dato: 22.10.2015

Antall treff: 27

Kommentar: Vi har avgrenset søket med et søkefilter for helseøkonomiske evalueringer. Filteret er basert på SIGN filter for helseøkonomiske studier.

1. brain ischemia/ or hypoxia-ischemia, brain/ or stroke/ or brain infarction/ or cerebral infarction/ or infarction, anterior cerebral artery/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/
2. stroke*.tw.
3. ((cerebrovascular or cerebro vascular or cerebral vascular or brain vascular) adj accident*).tw.
4. CVA*1.tw.
5. (brain adj2 (attack* or infarction*)).tw.
6. (cerebral adj2 infarction*).tw.
7. cerebrovascular arrest*.tw.
8. ((cerebrovascular or cerebral or brain) adj insult*).tw.
9. ((brain or cerebral or cerebrovascular) adj2 (ischemi* or ischaemi*)).tw.
10. ((large vessel or large artery) adj2 occlusion*).tw.
11. or/1-10
12. embolectomy/ or balloon embolectomy/ or thrombectomy/ or mechanical thrombolysis/
13. (thrombectom* or embolectom*).tw.
14. mechanical thrombolysis.tw.
15. (mechanical clot adj (disruption* or remov*)).tw.
16. (stent* adj1 retriev*).tw.
17. clot retriev*.tw.

18. ((aspiration or suction) adj device*).tw.
19. (aspiration adj2 thromb*).tw.
20. (thromboaspiration or thrombosuction).tw.
21. (mechanical adj (revasculari#ation* or recanali#ation* or thrombus removal* or embolus removal*)).tw.
22. stent recanali#ation*.tw.
23. (mechanical removal adj3 (thrombus or embolus)).tw.
24. or/12-23
25. 11 and 24
26. limit 25 to yr="2008 - 2015"
27. Cost-Benefit Analysis/
28. (cost* adj2 (analys* or benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.
29. cba.tw.
30. cea.tw.
31. cua.tw.
32. Economics, Medical/
33. (health economic? or economic evaluation?).tw.
34. Technology Assessment, Biomedical/
35. technology assessment?.tw.
36. 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37. 26 and 36

Database: Ovid Embase 1974 to 2015 October 21

Dato: 22.10.2015

Antall treff: 96

Kommentar: Vi har avgrenset søket med et søkefilter for helseøkonomiske evalueringer. Filteret er basert på SIGN filter for helseøkonomiske studier.

1. cerebrovascular accident/ or brain ischemia/
2. stroke*.tw.
3. ((cerebrovascular or cerebro vascular or cerebral vascular or brain vascular) adj accident*).tw.
4. CVA*1.tw.
5. (brain adj2 (attack* or infarction*)).tw.
6. (cerebral adj2 infarction*).tw.
7. cerebrovascular arrest*.tw.
8. ((cerebrovascular or cerebral or brain) adj insult*).tw.
9. ((brain or cerebral or cerebrovascular) adj2 (ischemi* or ischaemi*)).tw.
10. ((large vessel or large artery) adj2 occlusion*).tw.
11. or/1-10

12. percutaneous thrombectomy/ or mechanical thrombectomy/ or thrombus aspiration/ or thrombectomy/ or embolectomy/ or balloon embolectomy/
13. (thrombectom* or embolectom*).tw.
14. mechanical thrombolysis.tw.
15. (mechanical clot adj (disruption* or remov*).tw.
16. (stent* adj1 retriev*).tw.
17. clot retriev*.tw.
18. ((aspiration or suction) adj device*).tw.
19. (aspiration adj2 thromb*).tw.
20. (thromboaspiration or thrombosuction).tw.
21. (mechanical adj (revasculari#ation* or recanali#ation* or thrombus removal* or embolus removal*).tw.
22. stent recanali#ation*.tw.
23. (mechanical removal adj3 (thrombus or embolus)).tw.
24. or/12-23
25. 11 and 24
26. limit 25 to yr="2008 - 2015"
27. "Cost Benefit Analysis"/
28. "Cost Effectiveness Analysis"/
29. "Cost Minimization Analysis"/
30. "Cost Utility Analysis"/
31. (cost* adj2 (analys* or benefit* or effective* or minim* or utilit*).tw.
32. cba.tw.
33. cea.tw.
34. cua.tw.
35. Economic Evaluation/
36. Health economics/
37. (health economic? or economic evaluation?).tw.
38. 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37
39. 26 and 38

Database: PubMed

Dato: 26.10.2015

Antall treff: 2

Kommentar: Søket i PubMed ble begrenset til publikasjoner som er «Epub ahead of print» for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som ikke var inkludert i Ovid MEDLINE på søketidspunktet.

((((stroke* OR cerebrovascular accident* OR cerebro vascular accident* OR cerebral vascular accident* OR brain vascular accident* OR CVA* OR (brain AND (attack* or infarction*)) OR (cerebral AND infarction*) OR cerebrovascular arrest* OR cerebro-

vascular insult* OR cerebral insult* OR brain insult* OR ((brain OR cerebral or cerebrovascular) AND (ischemi* or ischaemi*)) OR ((large vessel OR large artery) AND occlusion*)) AND (thrombectom* OR embolectom* OR mechanical thrombolysis OR mechanical clot disruption* OR mechanical clot remov* OR (stent* AND retriev*) OR clot retriev* OR aspiration device* OR suction device* OR (aspiration AND thromb*) OR thromboaspiration OR thrombosuction OR mechanical revasculari* OR mechanical recanali* OR mechanical thrombus removal* OR mechanical embolus removal* OR stent recanali* OR (mechanical removal AND (thrombus OR embolus)))) AND ((cost* AND (analys* or benefit* or effective* or minim* or utilit*)) OR cba OR cea OR cua OR health economic* OR economic evaluation* OR technology assessment*)) AND pubstatusaheadofprint)

Vedlegg 3: Sjekkliste for etiske spørsmål

Moralsk relevante spørsmål for bruk i vurdering av helsetiltak:

GENERELLE MORALSKE SPØRSMÅL

- 1 Hva er problemet som helsetiltaket skal løse? Hvem definerer problemet og løsningsalternativer? (Beskriv også alternativene.)
- 2 Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk helsetiltaket? (Inkluder risiko, usikkerhet og områder for uvitenhet som kan knyttes til teknologien.)
- 3 Utfordrer innføring eller bruk av helsetiltaket pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter?
- 4 Følger det moralske forpliktelser med å innføre og bruke helsetiltaket?
- 5 Utfordrer helsetiltaket sosiale verdier, ordninger eller institusjoner?
- 6 Forandrer utstrakt bruk av helsetiltaket vår oppfatning av bestemte personer eller grupper (for eksempel personer med bestemte diagnoser)?
- 7 Virker helsetiltaket støtende i forhold til religiøse, sosiale eller kulturelle overbevisninger?
- 8 Utfordrer helsetiltaket relevante lover?
- 9 Hvordan forholder det aktuelle helsetiltaket seg til generelle kritikker av moderne medisin (for eksempel medikalisering)?
- 10 Finnes det beslektede tiltak som har vist seg å være moralsk kontroversielle?
- 11 Utfordrer eller forandrer helsetiltaket på noen måte forholdet mellom helsepersonell og pasient?
- 12 Hvordan påvirker implementering og bruk av helsetiltaket fordelingen av helsetjenester?
- 13 Hvordan bidrar helsetiltaket til å styrke eller svekke profesjonell selvbestemmelse?
- 14 Kan helsetiltaket skade pasienten?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL ULIKE INTERESSENER

- 15 Hvilke pasientgrupper har nytte av helsetiltaket?
- 16 Er tredjeparter involvert, og hva er i så fall deres interesser?
- 17 Hvilke interesser har de som bruker helsetiltaket?
- 18 Hvilke interesser har produsentene av helsetiltaket? (Industri, universitet)

SPØRSMÅL KNYTTET TIL HELSETILTAKET

- 19 Er moralske utfordringer knyttet til deler av helsetiltaket relevante for helsetiltaket som helhet?
- 20 Hva er karakteristisk for helsetiltaket som vurderes?
- 21 Har helsetiltakets symbolske verdi noen moralsk relevans?

SPØRSMÅL OM MORALSKE ASPEKTER VED METODOLOGISKE VALG

- 22 Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?

- 23 Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til inklusjonen av studier i metodevurderingen?
- 24 Er brukerne i studiene representative for dem som vil bruke helsetiltaket i klinisk praksis?
- 25 Er det moralsk relevante aspekter knyttet til hvordan kunnskapen generaliseres?
- 26 Finnes det forskningsetiske utfordringer knyttet til metodevurderingen?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL Å GJENNOMFØRE EN METODEVURDERING (HTA)

- 27 Hva er grunnen til at dette helsetiltaket vurderes (eventuelt i forhold til andre tiltak)?
- 28 Er metodevurderingen egnet til å belyse alle relevante aspekter ved helsetiltaket?
- 29 Hvilke interesser har de som deltar i vurderingen?
- 30 På hvilket stadium i utviklingen av helsetiltaket blir metodevurderingen gjennomført?
- 31 Finnes det beslektede tiltak som ikke er vurdert?
- 32 Hva er metodevurderingens moralske konsekvenser?

Praktisk fremgangsmåte:

1. Beskriv og analyser helsetiltaket som skal vurderes med hensyn på spesifikke moralske utfordringer:

- Hva er teknologiens funksjon?
- Hva er hensikten med anvendelsen?
- Hva er intensjonene med teknologien på et overordnet plan?
- Hvordan, og av hvem, defineres problemet og denne teknologien som løsning av problemet? Hva er alternativene?
- Kan mulige, ikke tilsiktete anvendelser identifiseres?

Svarene kan få følger for valg av endepunkter og det øvrige arbeidet med vurdering av helse-tiltak. De er relevante i forhold til spørsmål 20–22 og 27.

2. Identifiser berørte parter og interessenter:

- Pasienter
- Pårørende (som kan være involverte med hensyn på oppfølging og compliance)
- Helseprofesjoner (økonomi, status, prestisje)
- Primærhelsetjeneste
- Sekundærhelsetjeneste
- Sosialtjeneste
- Andre pasientgrupper
- Tredjepersoner (familiemedlemmer, donorer, fremtidige individer, fremtidige generasjoner, miljø)
- Kunnskapsoppsummerere
- Myndigheter
- Helsebyråkrater
- Industri

Vurder hvordan de berørte partene blir hørt og tatt hensyn til i metodevurderingen og vurder omfanget av litteratursøket med tanke på disse. Vurder egne høringer eller uttalelser og kvalitative undersøkelser med interessenter, eksempelvis pasientinteresseorganisasjoner. Dette er relevant i forhold til spørsmål 15–17.

3. Velg ut spørsmål:

Gjennomgå spørsmålene over og:

- vurder hvilke spørsmål som er relevante for den aktuelle teknologien, og
- gi en begrunnelse for valget av spørsmål (begrunn hvorfor spesifikke spørsmål er valgt bort).

4. Gjennomfør eventuelt et litteratursøk med tanke på å besvare spørsmålene som er valgt ut i punkt 3.

Belys og drøft spørsmålene som er valgt ut på bakgrunn av litteratursøket og høringsuttalelser eller kvalitative undersøkelser fra punkt 2.

5. Oppsummer og sammenfatt prosessen

Vedlegg 4: Oversikt over helseregionene

Oversikt over helseregionene – demografiske data og tall fra Norsk hjerneslagregister

- a) Store norske leksikon
- b) Norsk hjerneslagregister
- c) Opplysning fra faggruppen

HELSE NORD	Totalt	Finnmark	Troms	Nordland
Areal km ²	112 951	48 618	25 877	38 456
Totalt antall innb. ^{a)}	462 237	72 665	154 136	235 436
Befolknings tetthet (Innb. per km ²) ^{a)}		1,5	6,0	6,1
Antall registrerte hjerneslag ^{b)}	1024			
Antall registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år ^{b)}	553			
Trombolyse totalt ^{b)}				
Antall registrerte trombolyser ≤ 80 år ^{b)}	80			
Antall registrerte trombolyser > 80 år ^{b)}				
Trombektomi totalt ^{c)}	2014: 2 2015: 2	NPR*: 1 NPR*: 2 (2 første tertialer)		

HELSE MIDT	Totalt	Møre og Romsdal	Sør-Trøndelag	Nord-Trøndelag
Areal km ²	56 381	15 121	18 848	22 412
Totalt antall innb. ^{a)}	653 290	245 385	278 836	129 069
Befolknings tetthet (Innb. per km ²) ^{a)}	11,6	16,2	14,8	5,8
Antall registrerte hjerneslag ^{b)}	1458			
Antall registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år ^{b)}	756			
Trombolyse totalt ^{b)}				
Antall registrerte trombolyser ≤ 80 år ^{c)}	103			
Antall registrerte trombolyser > 80 år ^{c)}				
Trombektomi totalt ^{c)}	2014: 10 2015: 18	NPR*: 8 NPR*: 14 (2 første tertialer)		

HELSE VEST	Totalt	Sogn og Fjordane	Hordaland	Rogaland
Areal km ²	43 461	18 623	15 460	9 378
Totalt antall innb. a)	969 471	106 194	456 711	404 566
Befolknings tetthet (Innb. per km ²) a)		5,7	29,5	43,1
Antall registrerte hjerneslag b)	1475			
Antall registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år b)	741			
Trombolyse totalt b)				
Antall registrerte trombolyser ≤80 år b)	183			
Antall registrerte trombolyser > 80 år b)				
Trombektomi totalt c)	<u>Haukeland:</u> 2014: 26 2015: 23 <u>Stavanger:</u> 2014: 17 2015: 20	NPR*: 32 NPR*: 26 (2 første tertialer)	NPR*: 22 NPR*: 18 (2 første tertialer)	Merknad fra SUS: Trombektomi blir utført på ca. 3-5% av de ca. 550 akutte slagpasientene som blir innlagt ved SUS per år. (dvs relativt høy andel)

HELSE SØR-ØST	Totalt	Østfold	Akershus	Oslo	Hedmark	Oppland	Buskerud	Vestfold	Telemark	Aust-Agder	Vest-Agder
Areal km ²	111 009	4182	4918	454	27397	25192	14910	2224	15299	9157	7276
Totalt antall innb. a)	2 598 136	262523	509177	548617	188692	183037	247655	223804	166170	104759	163702
Befolknings tetthet (Innb. per km ²) a)	23,4	62,8	103,5	1208,4	6,9	7,3	16,6	100,6	10,9	11,4	22,5
Antall registrerte hjerneslag b)	4452										
Antall registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år b)	2490										
Trombolyse totalt b)											
Antall registrerte trombolyser ≤80 år b)	347										
Trombektomi totalt c)	2014:?? 2015: 88 (195 vurdert)	NPR*: 34 NPR*: 53 (2 første tertialer)									

NPR* data:

Det er innhentet tall for følgende prosedyrekoder i 2014 og de to første tertialer av 2015:

AAL 99 Annet intrakranielt endovaskulært inngrep

AAL 10 Intrakraniell endovaskulær trombolyse

PAE 25 Trombektomi eller embolektomi i a. carotis

PAE 99: Trombektomi eller embolektomi i annen arterie fra aortabuen eller dens grener'

Fra 1/1-2016 er denne koden tatt i bruk:

AAE11B Perkutan trombektomi eller embolektomi i intrakraniell arterie

Vedlegg 5: Oversikt over de enkelte sykehusene i hver helseregion – Grunnlagsdata og data fra Norsk Hjernelagregister

HELSE NORD	Opptaksområde ^{a)}	Registrerte hjerneslag 2014 ^{b)}	Andel pasienter med hjerneslag innlagt innen 4 timer etter symptomdebut 2014 ^{b)}	Antall hjerneinfarkt ≤ 80 år 2014 ^{b)}	Antall pasienter ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Andel registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Registrerte trombeoktomier ^{a)}
INTERVENSJONSSENTER							
Universitetssykehuset i Nord-Norge Tromsø ¹	476 000						2014: 2 2015: 2
PRIMÆRT SLAGSENTER							
Finnmarksykehuset Totalt	75 000	118		63	6		
Hammerfest ²	47 000	62	40,3%	34	3	8,8%	
Kirkenes ¹	28 000	56	19,6%	29	3	10,3%	
Universitetssykehuset i Nord-Norge Totalt	188 000	457		237	31		
Tromsø ¹	124 000	322	44,7%	186	28	15,1%	
Harstad ¹	35 000	85	31,8%	32	3	9,4%	
Narvik ¹	29 000	50	40,0%	19	0	0,0%	
Nordlandssykehuset Totalt	136 000	296		170	34		
Bodø ¹	82 000	187	37,4%	111	23	20,7%	
Vesterålen ¹	30 000	58	50,0%	30	8	26,7%	
Lofoten ¹	24 000	51	51,0%	29	3	10,3%	
Helgelandsykehuset Totalt	77 000	153		83	9		
Mo i Rana ¹	34 000	60	45,0%	34	5	14,7%	
Sandnessjøen ¹	27 000	56	32,1%	32	4	12,5%	
Mosjøen ¹	16 000	37	43,2%	17	4	23,5%	

Opplysninger fra faggruppen:

Slagpasienten innlegges i det store og hele i nærmeste sykehus. Deretter blir noen få sentralisert; Pasienter fra Helgelandsykehuset og Nordlandssykehuset til Bodø, pasienter fra UNN til Tromsø. Summen av (Helgelandsykehuset + Nordlandssykehuset) er omtrent lik summen av (UNN Tromsø + Unn Harstad + UNN Narvik). For Finnmark er det jo svært små tall, også disse innlegges nærmeste sykehus, noen få antakelig sekundært til UNN Tromsø. (Rolf Salvesen)

Enkelte pasienter fra sørlige kystområder på Helgeland kan bli innlagt ved sykehuset i Namsos. Noen få slagpasienter per år har blitt overført til St Olav for vurdering av nevrokirurgi eller trombeoktomi grunnet lang tid og veg til Tromsø. Men det er neppe mer enn 5 pasienter per år. (Bent Indredavik)

HELSE MIDT	Opptaksområde ^{c)}	Registrerte hjerneslag 2014 ^{b)}	Andel pasienter med hjerneslag innlagt innen 4 timer etter symptomdebut 2014 ^{b)}	Antall hjerneinfarkt ≤ 80 år 2014 ^{b)}	Antall pasienter ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Andel registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Registrerte trombektomier ^{d)}
INTERVENSJONSSENTER							
St.Olavs Hospital	701 000						2014: 10 2015: 18
PRIMÆRT SLAGSENTER							
St. Olavs Hospital HF Totalt	306 000	674		367	58		
St.Olavs Hospital ¹	221 000	549	47%	310	58	18,7%	
Orkdal sjukehus ¹	85 000	125	21,6%	57	0*	0%*	
Helse Møre og Romsdal HF Totalt	259 000	477		225	34		
Kristiansund sjukehus ¹	49 000	82	41,5%	39	4	10,3%	
Molde sjukehus ¹	70 000	126	45,2%	75	13	17,3%	
Volda sjukehus ¹	42 000	84	91,6%	40	6	15,0%	
Ålesund sjukehus ¹	98 000	185	38,9%	71	11	15,5%	
Helse Nord-Trøndelag Totalt	136 000	307		164	11		
Sykehuset Levanger (Innherred) ¹	96 000	178	30,9%	98	5	5,1%	
Sykehuset Namsos ¹	40 000	129	28,7%	66	6	9,1%	

Opplysninger fra faggruppen:

Enkelte pasienter fra sørlige kyst områder på Helgeland kan bli innlagt ved sykehuset i Namsos. Noen få slagpasienter per år har blitt overført til St Olav for vurdering av nevrokirurgi eller trombektomi grunnet lang tid og veg til Tromsø. Men det er neppe mer enn 5 pasienter per år. Tynset er etter avtale med Helse Sør-Øst i sin helhet overført til helse Midt når det gjelder slagbehandling. De er en del av Fagnettverket for hjerneslag i Midt-Norge og følger de felles prosedyrene for slagbehandling som er utviklet av dette fagnettverket. (Bent Indredavik)

HELSE VEST	Opptaksområde ^{c)}	Registrerte hjerneslag 2014 ^{b)}	Andel pasienter med hjerneslag innlagt innen 4 timer etter symptomdebut 2014 ^{b)}	Antall hjerneinfarkt ≤ 80 år 2014 ^{b)}	Antall pasienter ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Andel registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Registrerte trombektomier ^{d)}
INTERVENSJONSSENTER							
Haukeland Universitetsykehus ²	858 000						2014: 26 2015: 23
Stavanger Universitetssykehus ¹	350 000						2014: 17 2015: 20
PRIMÆRT SLAGSENTER							
Helse Førde Totalt	110 000	220		99	23		
Førde ¹	65 000	202	50,0%	94	23	24,5%	
Nordfjord ²	25 000	7	71,4%	1	0	0	
Lærdal ²	20 000	11	45,5%	4	0	0	
Helse Bergen Totalt	430 000	415		226	57		
Haukeland ²	400 000	360	45,8%	197	50	25,4%	
Voss ¹	30 000	55	58,2%	29	7	24,1%	
Haraldsplass ¹	140 000	165	41,2%	72	12	16,7%	
Helse Fonna Totalt	178 000	293		135	27		
Haugesund ¹	117 000	193	45,6%	96	19	19,8%	
Stord ²	49 000	56	57,0%	18	3	16,7%	
Odda ¹	12 000	44	43,2%	21	5	23,8%	
Helse Stavanger	350 000	382		209	64		
Stavanger Universitetssykehus ¹	350 000	382	55,5%	209	64	30,6%	

Opplysninger fra faggruppen:

Helse Fonna hører inn under Helse Vest – Ikke Helse Stavanger. I klinisk hverdag tror jeg de sendes begge steder avhengig av problemstilling. Flekkefjord sykehus (Helse Sør-Øst) bruker både Stavanger og Kristiansand, avhengig av problemstilling. Ettersom trombektomi har vært tilbudt i Stavanger og ikke i Kristiansand, har et lite antall pasienter fra Flekkefjord blitt overført til Stavanger. For øvrig er samarbeidet rundt slag forankret mot Kristiansand med felles billedserver, avtale om hjelp i billedtolking og videobasert teleslagløsning. Fra selve Flekkefjord skiller avstanden til Stavanger og Kristiansand lite, men opptaksområdet er asymmetrisk med et større volum sør-østover mot Kristiansand (Kvinesdal, Farsund, Lyngdal). (Arnstein Tveiten)

HELSE SØR-ØST	Opptaksområde ^{a)}	Registrerte hjerneslag 2014 ^{b)}	Andel pasienter med hjerneslag innlagt innen 4 timer etter symptomdebut 2014 ^{b)}	Antall registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år 2014 ^{b)}	Antall registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år behandlet med trombolyse ^{a), b)}	Andel registrerte hjerneinfarkt ≤ 80 år behandlet med trombolyse 2014 ^{b)}	Registrerte trombektomier ^{c)}
INTERVENSJONSSENTER							
Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet	2 759 000						2014: 34 2015: 88 (195 vurdert)
PRIMÆRT SLAGSENTER							
Akershus ² Universitetssykehus	470 000	575	47,8% (N=275)	331	48	14,5%	
Oslo Universitetssykehus totalt	494 000	345					
Ullevål ²	220 000	335**	46,3% (N=155)**	174**	31**	? (N=55**)	
Rikshospitalet ²		10	70% (N=7)	9	3	33,3%	
Lovisenberg sykehus ¹	142 000	202**	34,7%**	102**	10	9,8%**	
Diakonhjemmet sykehus ²	132 000	100**	43% (N=43)**	41**	7**	17,1%**	
Sykehuset Østfold ¹	280 000	563	36,9%	302	40	13,2%	
Vestre Viken totalt	465 000	764		371	76		
Drammen ¹	165 000	280	42,9%	162	40	24,7%	
Bærum ¹	170 000	292	63%	110	22	20,0%	
Ringerike ²	80 000	100	20% (N=20)	60	7	11,7%	
Kongsberg ¹	50 000	92	41,3%	39	7	17,9%	
Sykehuset Innlandet totalt	373 000	723		304	42		
Gjøvik ¹	113 000	248	46%	117	14	12,0%	
Hamar ²	79 000	139	45,3% (N=63)	63	7	11,1%	
Lillehammer ²	70 000	73	43,8% (N=32)	44	8	18,2%	
Elverum ¹	51 000	85	32,9%	61	5	8,2%	
Kongsvinger ¹	42 000	134	42,5%	65	4	6,2%	
Tynset ¹	18 000	44	47,7%	14	4	28,6%	
Sykehuset Vestfold ¹	220 000	407	37,3%	221	28	12,7%	
Sykehuset i Telemark totalt	167 000	289		363	32		
Skien ¹	125 000	238	40,8%	141	28	19,9%	
Notodden ¹	42 000	51	47,1%	22	4	18,2%	
Sørlandet sykehus totalt	290 000	484		272	30		
Kristiansand ¹	160 000	258	39,1%	150	3	18,0%	
Arendal ¹	90 000	174	56,3%	100	23	23,0%	
Flekkefjord ¹	40 000	52	40,4%	22	4	18,2%	

Opplysninger fra faggruppen: Tynset er etter avtale med Helse Sør-Øst i sin helhet overført til Helse Midt når det gjelder slagbehandling. De er en del av Fagnettverket for hjerneslag i Midt-Norge og følger de felles prosedyrene for slagbehandling som er utviklet av dette fagnettverket. (Bent Indredavik)

^{a)} Store Norske Leksikon 2007 (ref)

^{b)} Norsk Hjerneslagregister Årsrapport 2014 (ref)

^{c)} Nasjonal helse- og sykehusplan (2016-2019) Meld. St. 11 (2015-2016) (ref)

^{d)} Opplyst av faggruppen

NB Data fra Norsk Hjerneslagregister gir noe underrapportering, spesielt ved de sykehusene som har lav dekningsgrad (< 70 %) med hensyn til rapportering registeret.

¹ Deknings-grad i Hjerneslagregisteret > 70%

² Deknings-grad i Hjerneslagregisteret < 70% eller ≤ 10 innregistrerte pasienter.

Dekningsgrad er antall registrerte hjerneslag i Norsk hjerneslagregister i forhold til antall hjerneslag i HKR basisregister /NPR, hvor registrene er sammenstilt på individnivå.

Begrunnelse for måltallene: Ved dekningsgrad > 90 % har vi et meget godt grunnlag for å bedømme kvaliteten ved et sykehus. Særlig fordi NPR som vi bedømmer dekningsgrad ut fra har en viss overdiagnostisering av hjerneslag. ¹Dersom dekningsgraden er >70 % vil slagpopulasjonen også være rimelig representativ og gi i et godt grunnlag for vurdering av kvalitetsmålene. Sykehus med over 70 % dekningsgrad, i alt 39 av 51 sykehus, inngår derfor i kvalitetsindikatorfigurene. ² Tolkning er etter vår mening usikker for sykehus med mindre enn 70 % dekningsgrad, eller for sykehus som har ≤ 10 innregistrerte pasienter.

Andel pasienter behandlet med trombolyse er oppgitt for sykehus med hovedansvar for behandlingen (det sykehuset hvor pasienten lå lengst). Selve trombolysebehandlingen kan være utført på et annet sykehus.

*Orkdal sykehus har avtale med St Olavs hospital for overføring av pasienter som er aktuelle for trombolyse.

**Ved Lovisenberg og Diakonhjemmet skjer trombolyse ved annet sykehus (Ullevål), og pasientene blir så senere overflyttet tilbake til disse sykehusene for videre behandling. Trombolysebehandlingen blir derfor registrert på disse sykehusene og ikke ved Ullevål.

Totalt antall trombolyse ≤80 år behandlet ved Ullevål er 55. Av disse er 24 overført til andre sykehus og behandlet videre der, i all hovedsak er dette ved Lovisenberg og Diakonhjemmet. Ved enkelte andre sykehus kan også forekomme enkelte overflyttinger og registreringer, men omfanget er meget lite og påvirker trombolyseandelene i liten grad.

Vedlegg 6: KRN kostnader CT og MR



Oslo universitetssykehus HF
Ullevål sykehus
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Sentralbord: 02770

Notat

Til: Kunnskapscenteret v/
Katrine Bjørnebek Frønsdal
Anna Stoinska-Schneider

Klinikk for radiologi og nukleærmedisin

Kopi:

Fra: Hans-Jørgen Smith, klinikkleder i Klinikk for
radiologi og nukleærmedisin (KRN)

Saksbeh.: Jack G Andersen, spesialkonsulent økonomi

Dato: 25. februar 2016

Sak: **Kostnader CT og MR caput**

Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) er av Kunnskapscenteret forespurt kostnader ved CT og MR caput supplert med angio eller perfusjon.

KRN presenterer prosedyrens kalkulerte gjennomsnittskostnad for 2015 som pakkepriser. Pakkeprisen bygger på interne kalkyler, der KRNs kostnader er fordelt til de enkelte diagnostiske prosedyrer og intervensjoner med gjennomsnittlig medgått prosedyretid som fordelingsnøkkel. DRG eller HELFO takster er ikke relevant i denne sammenheng.

Pakkeprisen er fordelt på personellutgifter, kostnader for medisinske forbruksvarer ved prosedyren, kostnader for bruk av det radiologiske utstyr (vedlikehold og avskrivning), og fordelte felleskostnader internt i KRN (kontor, teknisk drift, forskning og utvikling).

Pasientene er heterogene og kostnadene ved CT/MR, CT/MR angio og CT/MR perfusjon vil derfor variere, hvilket aktualiserer gjennomsnittspriser. KRN har ikke inkludert eventuelle kostnader for anestesibehov under undersøkelsen eller felleskostnader på sykehusnivå.

CT og MR angio og perfusjon kombineres i flere tilfeller, hvilket gjør kategoriseringen av priser vanskelig.

Kostnadselement (priser oppgitt i NOK)	CT Caput	CT angio	CT perfusjon	MR Caput	MR Caput angio	MR perfusjon
Kostnader personell (radiologer - radiografer)	1.050	1.650	2.450	2.400	2.850	3.050
Medisinske forbruksvarer, medikamenter, kontrast	150	150	150	350	350	350
Vedlikehold og Avskrivning røntgenutstyr	350	550	850	2.000	2.350	2.500
Fordelte felleskostnader KRN	250	350	500	500	575	600
SUM	1.800	2.700	3.950	5.250	6.125	6.450

Hovedårsaken til ulike kostnader mellom de ulike prosedyrene er ulikheter i gjennomsnittlig forbrukt tid på CT/MR.

Eventuelle spørsmål ad kalkylene kan reises til Jack G. Andersen.

Mvh,

Hans Jørgen Smith

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no