

# Health Technology Assessment



## HTA-projekt Akutkirurgi vid TIA

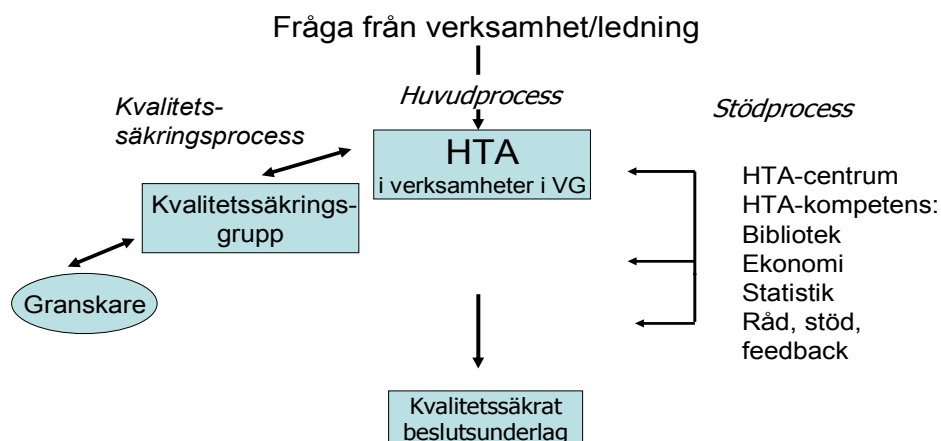
# HTA-centrum



## Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment – en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende.

- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader



Christina Bergh, professor, HTA-chef  
HTA-centrum

## Innehållsförteckning

VAD ÄR HTA? .....	1
INNEHÅLLSFÖRTECKNING .....	2
UTLÅTANDE OCH SAMMANFATTANDE BEDÖMNING FRÅN HTA OCH KVALITETSSÄKRINGSGRUPPEN .....	3
PROJEKTETS NAMN OCH DELTAGARE .....	5
AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD .....	6
AKTUELL TEKNOLOGI.....	10
EVIDENSPRÖVNING.....	12
ETISKA ASPEKTER.....	13
ORGANISATIONEN .....	14
EKONOMI.....	15
OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR .....	16
SAMMANFATTNING.....	17
BILAGOR.....	19

# Utlåtande och sammanfattande bedömning från HTA och Kvalitetssäkringsgruppen

## Akut handläggning av symtomgivande karotisstenos

HTA Kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrande skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker, ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA-utvärdering har genomförts på begäran av Johan Gelin, Verksamhetschef, Kärlkirurgi, Område 5, SU/S.

HTA-rapporten har tagits fram av en arbetsgrupp som består av Johan Gelin, Verksamhetschef, Kärlkirurgi, Lars Karlström, Överläkare, Kärlkirurgi, Lars Rosengren, Verksamhetschef, Neurologi, och Katarina Jood, Specialistläkare, Neurologi. Samtliga vid Område 5, SU/S.

Stödpersoner från HTA-centrum: Docent Ola Samuelsson, projektledare, universitetslektor Lennart Jivegård, bibliotekarie Ulla Wikberg-Adania och bibliotekarie Therese Svanberg,

Granskning av HTA-rapporten: Rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Vilborg Sigurdadottir, Med.dr, och Karin Ringnér, Chefläkare Primärvården, Göteborg. Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2009-04-01

### Frågeställning:

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim) jämfört med senare trombendartärektomi av arteria carotis interna (CEA)?

### PICO:

- P = Patienter (kvinnor och män över 18 år) med symtomgivande karotisstenos, "transient ischemic attacks", amaurosis fugax, "ischemic stroke", "retinal stroke/ischemic event".
- I = CEA ("Carotid endarterectomy") inom 48 timmar (från symtomdebut till operation).
- C = CEA efter 48 timmar.
- O = 1: (Frihet från) "any stroke" eller död inom 30 dagar  
2: (Frihet från) ipsilateral "ischemic stroke" under studiernas hela uppföljningstid  
3: Komplikationer

## Resultatet av HTA-processen:

### Metod och målgrupp:

Patienter som insjuknar i en TIA eller ett "minor stroke" har en hög risk att inom de närmaste timmarna och dygnet insjukna i ett "major stroke". En TIA eller ett "minor stroke" skall därför uppfattas som en cerebrovaskulär varningshändelse som förebådar ett insjuknande i ett "major stroke". Hos de patienter där den bakomliggande orsaken till dessa symptom är en karotisstenos är operation med trombendartärektomi av arteria carotis interna ett behandlingsalternativ.

### Evidensläge för studerad patientnytta:

Litteratursökningen identifierade fem observationsstudier som redovisar resultat av akut karotiskirurgi inom 24-48 timmar efter symtomdebut jämfört med resultat vid senare operation. Ingen av studierna visar någon signifikant skillnad i stroke eller i någon annan perioperativ komplikation mellan de bägge operationsgrupperna (tidig vs sen kirurgi). Studierna är alla relativt små med låg extern och intern validitet. Evidensgraden för värdet av operation inom mindre än 48 timmar blir därför Grad 4, dvs. det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

#### Etiska aspekter:

Det är tveksamt att införa en behandling i rutinsjukvård för vilken det vetenskapliga underlaget för patientnyttan är otillräckligt.

#### Ekonomiska aspekter

Om 100 stroke förhindras per år i VGR blir den årliga totala besparingen för samhället 73 miljoner SEK. Detta skall vägas mot ökade kostnader för ytterligare drygt 400 operationer/år, förstärkta jourlinjer, samt kostnader för utbildning och information av vårdpersonal och den allmänna befolkningen.

#### **HTA-centrum sammanfattning och bedömning av utredningen**

Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag med avseende om akut operation av symtomgivande karotisstenos är effektivare än nuvarande rekommenderade behandlingsregimer.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppens Göteborg 2009-04-01

Christina Bergh

Ordförande

Litteraturlista: enligt redovisning i HTA:n

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus

Åsa Axelsson

Lennart Jivegård

Anders Larsson

Ola Samuelsson

Maria Skogby

Henrik Sjövall

Therese Svanberg

Annika Strandell

## Statement from the Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden

### Urgent or late carotid endarterectomy in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of the Western Region in Sweden (Region Västra Götaland, VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, level of evidence, efficacy, risks, and economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

Associate professor Johan Gelin, MD, PhD, and Head of the Department of Vascular Surgery, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden requested the present HTA.

A working group under the chairmanship of associate professor Lars Karlström, MD, PhD, Department of Vascular Surgery, produced the HTA report. The other members of the working group were associate professor Johan Gelin, Ph.D, Department of Vascular Surgery, professor Lars Rosengren, MD, PhD, Head of the Department of Neurology, and Dr. Katarina Jood, MD, Ph.D (?), Department of Neurology. All at Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden

The participants from the HTA centre were Ola Samuelsson MD, PhD, Lennerat Jivegård, MD, PhD, Ulla Wikberg-Adania, information specialist, and Therese Svanberg, information specialist. Vilborg Sigurdardottir, MD, PhD and Karin Ringnér, MD have critically appraised the report.

#### Question at issue:

Is overall survival better, and is stroke incidence lower, in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery if carotid endarterectomy (CEA) is performed urgently, i.e. within 48 hours, in comparison to later CEA?

#### PICO:

P = Adult patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery, i.e. with transient ischemic attack (TIA), amaurosis fugax, ischemic stroke, or retinal stroke/ischemic event.

I = CEA (Carotid endarterectomy) within 48 hours after initial presenting symptoms.

C = CEA (Carotid endarterectomy) not earlier than 48 hours after initial presenting symptoms.

O = 1: Any stroke or death within 30 days.  
2: Ipsilateral ischemic stroke during the whole follow-up of study  
3: Peri- and postoperative complications of any kind

### Summary of the health technology assessment:

#### Method and patient category:

Patients with a TIA or a "minor stroke" are at high risk to suffer a "major stroke" within the next couple of hours and days. A TIA or a "minor stroke" should therefore be regarded as a warning signal for a "major stroke". In patients in whom the underlying cause for these ischemic warning events is a significant stenosis of the internal carotid artery surgery (CEA) is a therapeutic alternative. The effects on stroke and peri- and postoperative complications of urgent in comparison to later CEA have been evaluated in this HTA-report.

#### Level of evidence:

The systematic literatures search identified five observational studies, which reported the outcome of urgent CEA performed within 48 hours of initial symptoms in comparison to later surgical intervention. None of the studies found any significant difference between urgent and late CEA in the incidence of stroke, or in any kind of perioperative complication. The studies are all of relative small sample size with both low external and internal validity. The scientific documentation of the potential beneficial effect of urgent CEA is insufficient (Level of evidence 4).

Ethical aspects:

The introduction of a new surgical interventional regimen into routine clinical care, for which the scientific documentation is insufficient, must be seriously questioned.

Economical aspects

The total annual cost of 100 strokes in Western Region in Sweden is 73 million Swedish crowns.

The annual cost of a specialized Neurovascular unit at Sahlgrenska Hospital, including costs for work-up and intervention, has been estimated to be around 40 million Swedish crowns.

The costs for a comprehensive educational campaign for the public and for people working in the health care system have not been estimated.

Concluding remarks

The scientific documentation of the potential beneficial effects of urgent carotid endarterectomy in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery is insufficient.

On behalf of HTA-centrum Göteborg, Sweden, 2009-04-09

Christina Bergh, Professor, MD.  
Head of HTA-centre

HTA-centrum:

Eva Alopaeus  
Åsa Axelsson  
Lennart Jivegård

Anders Larsson  
Ola Samuelsson  
Maria Skogby

Henrik Sjövall  
Therese Svanberg  
Annika Strandell

# Projektets namn och deltagare

## Akutkirurgi vid TIA

**Frågan ställd av:** Johan Gelin, Verksamhetschef, Kärlkirurgi, Område 5, SU/S

**Ytterligare frågeställare:** Lars Karlström, överläkare, Kärlkirurgi, Område 5 SU/S  
Projektsamordnare.

**Samordnare:** Karlström, Lars

**Medarbetare:** Lars Rosengren, Johan Gelin, Katarina Jood

**Övriga medverkande från HTA-centrum:**

Ola Samuelsson, Docent, HTA-centrum

Lennart Jivegård, Universitetslektor, HTA-centrum

Ulla Wikberg-Adania, Bibliotekarie

Therese Svanberg, Bibliotekarie

**Externa granskare:**

Vilborg Sigurdardottir, Med Dr, Kardiologi, Område 6, SU/S

Karin Rignér, Chefläkare Primärvården, Lillhagsparken, Hisings Backa

# AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD

## 2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad:

- a) [x] Risk för förtida död.
- b) [x ] Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c) [x] Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

Patienter med symptomgivande karotisstenos har en generaliserad arterioskleros. De har därigenom en klart förhöjd risk att avlida i komplikationer till kardiovaskulär sjukdom. Specifikt har de en förhöjd risk att drabbas av stroke, som i sin tur är förenat med en ökad mortalitet eller funktionsnedsättande komplikationer med risk för bestående invaliditet och hjälpberoende.

## 3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

De sjukdomstillstånd som är aktuella i denna utvärdering är "transitorisk ischemisk attack", TIA, och "minor stroke". De är tillstånd som uppkommer vid övergående eller mindre omfattande ischemi (= syrebrist) i hjärnan, vilken i sin tur orsakas av nedsatt cirkulation till någon av dess delar. En bakomliggande orsak till detta kan vara en förträngning av en halspulsåder, en s.k. karotisstenos. Vanligen är förträngningen av artärens lumen då mer än 70 %, en s.k. signifikant karotisstenos.

Stroke är en gemensam term för infarkter (ischemiska stroke) och blödningar i hjärnan. En grov indelning av stroke baseras på storleken av hjärnskadan och de indelas i "major stroke" och "minor stroke". Patienter med TIA drabbas av en övergående syrebrist med tillfälliga symtom, men utvecklar inte någon infarkt. Patienter med ett manifest "major stroke" ingår inte den kategori som kan bli aktuella för akut operation.

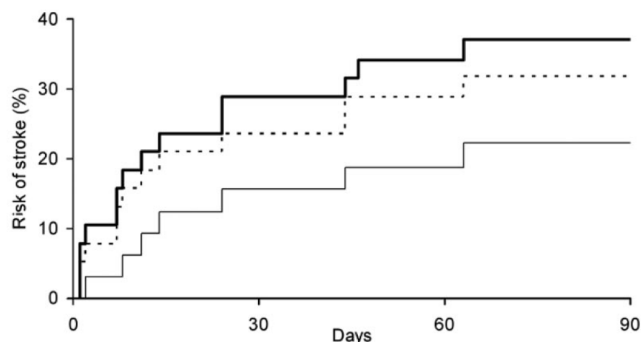
Stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken i landet och utgör den vanligaste orsakerna till förvärvat neurologiskt handikapp hos vuxna.

Insjuknande i stroke ökar påtagligt med stigande ålder.

Stroke är en av våra stora folksjukdomar med minst 30 000 insjuknanden årligen (Nationella riktlinjerna för strokesjukvård, 2005). 85 % av alla stroke beror på cerebrala infarkter. Detta motsvarar en årlig incidens om 280/100 000 (dvs. ca. 3 fall per 1000 individer). Av dessa utgörs 110/100 000 av s.k. "minor stroke", med ringa neurologiskt handikapp (dvs. ca. 1 per 1000). Minst 10 000 personer insjuknar dessutom varje år i TIA, vilket motsvarar en incidens om 110/100 000. Sannolikt kan det föreligga ett betydande mörkertal då många patienter upplever sina symptom som beskedliga och övergående och därför inte söker.

Den sammantagna årliga incidensen för TIA och "minor stroke" är således 220/100 000, (dvs. ca. 2 per 1000). Av alla dessa TIA och "minor stroke" anser man att ca 15 % beror på en stenos i en halspulsåder (a. carotis interna), i sin tur orsakad av atheroskleros (33/100 000).

"Minor stroke" och TIA är båda varningssignaler för att snart insjukna med nya cerebrala ischemiska symtom, som då ofta är ett "major stroke" med mer omfattande neurologiska funktionsbortfall. Vid ett "minor stroke" eller TIA orsakade av karotisstenos (med över 70 % stenosgrad) är risken för att insjukna i ett "major stroke" 10 % inom 2 dygn, 15 % inom 7 dagar, 29 % vid 1 månad och 38 % vid 3 månader om ingen behandling ges (Fairhead et al, Neurology 2005;65:371-375, Naylor. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35:383-391, Rothwell Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35:255-263)



Risken att insjukna i stroke hos patienter med en TIA eller ett "minor stroke" och en karotisstenos över 70% i relation till tidpunkten för debutsymtom (tjock linje). Från Fairhead et al, Neurology 2005;65:371-375

Prevalensen av symtomgivande karotisstenos är inte känd.

#### **4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård?**

Nyttan av karotiskirurgi vid symtomgivande karotisstenos ( $\geq 70\%$  stenosgrad) har visats i två stora randomiserade studier, European Carotid Surgery Trial (ECST) och North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Studierna publicerades 1991. Båda studierna visade att operation (inom ett par veckor upp till 120 dagar efter symtomdebut) var överlägsen den då tillgängliga konservativa medicinska behandlingen att förebygga återinsjunkande i stroke. Enligt internationella riktlinjer rekommenderas därför idag att patienter med symtomgivande karotisstenos ska opereras inom 14 dagar.

Vårdkedjan i VGR för patienter med symtomgivande karotisstenos har beskrivits i en processkartläggning av kvalitetschef Eva Brändström, i samarbete med kärlkirurgen Lars Karlström, neurologen Lars Rosengren m fl. (Bilaga 4). Enligt en händelseanalys gjord 2007 riskerar många patienter att drabbas av stroke och/eller avlida under den tid de får vänta på operativ behandling (Händelseanalys; Remisshantering i TIA-patientens vårdkedja –från primärvård till specialistsjukvård. Ärendenummer i MedControl SU06-7739).

Den nuvarande handläggningen framgår nedan (se 4b och 4c). Vården utförs av Neurologkliniken och den Kärlkirurgiska kliniken. Patienterna vårdas under ca 3 dygn på Kärlkirurgisk vårdavdelning i samband med operationen.

Mediantiden från symtomdebut ("minor stroke" eller TIA) till operation var år 2007 i VGR 26 dygn. Av denna tid utgjorde ca 14 dagar den tid som ligger mellan patienten känt sina initiala symtom till dess han/hon remitterats till Neurologisk enhet (se 4b och 4c). Ca 150 patienter opereras för närvarande per år i VGR. Av dessa drabbas 3 % (4-5 patienter) av stroke/död inom 30 dagar.

## 4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

Antal karotis-operationer under 2003-2007 i VGR var följande:

	2003	2004	2005	2006	2007
Borås lasarett	12	8	20	21	23
Sahlgrenska sjukhuset	72	95	121	125	127
Sammanlagt:	84	103	141	146	150

År 2008 började även SKAS att operera. NU-sjukvården utför inga operationer.

Från och med 2008-05-12 introducerades en ny version av SWEDVASC, det svenska nationella kärlregistret. Data finns nu fram till 081202. Antal karotis-operationer i VGR under tiden 080512-081202 (dvs. ca 7 månader) var följande:

Borås lasarett	12
Kärnsjukhuset Skövde	21*
Sahlgrenska sjukhuset	71
Total	104

\* varav en del med icke-symtomgivande karotisstenos.

## 4b. Patientens normala väg genom vården.

Patientens normala väg genom vården framgår av bilagd processkartläggning (Bilaga 4).

Patienten söker oftast på vårdcentral eller på akutmottagning, varifrån remiss skickas till specialist (neurolog/kärlkirurg). Han/hon kallas till neurologmottagningen för att under en dag genomgå en utredning bestående av ultraljud av halskärl, transkraniell doppler, MR/MRA, bedömning av neurolog och kärlkirurg, och avslutningsvis en sammanfattande diskussion på karotisrond. Vid karotisronden beslutas om operation ska utföras och prioriteringsnivån avgörs. En kärlkoordinator deltar i denna rond och planerar in patienten för operation. Den består i avlägsnandet av placket i karotis-bifurkationen (s.k. trombendartäktomi av a. carotis interna eller "carotid endarterectomy", CEA).

Det finns fyra välavgränsade delar av vårdkedjan från symtom till behandling:

- 1) Tid från symtomdebut till dess att patienten söker läkare (Externtid – del 1).
- 2) Tid från läkarbesök (på vårdcentral, akutmottagning mm) till dess remiss inkommit till neurolog/kärlkirurg (Externtid – del 2).
- 3) Tid från remissens ankomstdatum till beslut om operation (Utredningstid).
- 4) Tid från beslut om operation till operation (Kirurgtid)

Kommentarer:

- 1) Debutsymptomen/varningssignalerna är ofta så diskreta och kortvariga att patienter sannolikt många gånger ignorerar dem.
- 2) Kunskapen hos befolkning och sjukvårdspersonal (sjukvårdsupplysning, mottagande läkare etc.) om risken att insjukna i ett "major stroke" efter ett "minor stroke" eller en TIA, och hur snabbt detta kan ske efter symtomdebuten, är troligen mycket bristfällig. Detta kan ha lett till att människor har drabbats av ett "major stroke" till följd av en för långsam handläggning.
- 3) Inkluderar remisshantering och utredning på Kliniskt fysiologisk laboratorium, röntgenundersökningar, gemensam bedömning av Kärlkirurg/Neurolog.
- 4) Väntetiden är beroende av tillgång till operationskapacitet.

#### **4c. Faktisk väntetid till utredning/ behandling i dagar.**

Alla patienter med symtomgivande karotisstenos registreras på SU i ett lokalt register. En analys av detta visar att:

År 2003 var mediantiden från symtomdebut till operation (total tid) 125 dagar. Av dessa var 32 dagar externtid (= tiden mellan symtomdebut till remiss), 33 dagar var utredningstid (= tiden mellan remiss till beslut) och 48 dagar kirurgtid (= tiden mellan beslut till operation).

År 2007 var mediantiderna 26 dagar (total tid), 11 dagar externtid, 3 dagar utredningstid och 4 dagar kirurgtid.

Under tiden 080512-081202 (data från SWEDVASC, det svenska nationella kärlregistret) var på SU den totala tiden från debutsymtom till operation uppdelat på operationsindikation följande:

Indikation	Medel (dagar)	Median (dagar)	Antal patienter
Amaurosis fugax/Retinal stroke	66	22	18
TIA	9	9	20
Crescendo – TIA	6	6	1
Lindrigt slaganfall:	20	14	26
Invalidiserade slaganfall	35	38	6
Totalt	29	13	71*

\* hos de 21 patienter som opererades inom 7 dagar inträffade ingen peri- eller postoperativ neurologisk komplikation.

## AKTUELL TEKNOLOGI

### **5a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.**

Profylaktiskt trombendartäktomi av arteria carotis interna inom mindre än 48 timmar efter symtomdebut av atherosklerotisk karotisstenos.

### **5b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde. Max 1 A4**

En TIA eller ett "minor stroke" är en varningssignal som förebådar ett insjuknande i ett "major stroke". 15 % av alla patienter med en TIA eller ett "minor stroke" har ett atherosklerotiskt plack med stenosering i a. carotis. De resterande 85 % av patienterna med en TIA eller ett "minor stroke" har annan genes till insjuknandet och är inte aktuella för operativ åtgärd.

Operation av en symtomgivande karotisstenos avser att förhindra ett nytt insjuknande genom att avlägsna embolikällan, dvs. det atherosklerotiska placket i kärlet.

Bakgrunden till denna HTA-rapport finns utförligt beskriven i Läkartidningen 2008 med titeln "Symtomgivande karotisstenos måste handläggas akut" (Karlström L och medförfattare. Läkartidningen 2008;105:287-291).

Under 1960 -1980-talen fann man i vissa operationsserier av patienter som åtgärdats för karotisstenos en mycket hög komplikationsfrekvens efter akut, tidig karotiskirurgi. Detta ledde till en generell rekommendation att, oavsett patientens symtomatologi och tillstånd, vänta med operation i minst 6 veckor efter den första ischemiska händelsen. Senare analyser visade att komplikationerna framförallt drabbade de patienter som vid operationstillfället redan hade en manifest stor hjärninfarkt. Däremot var komplikationsfrekvensen låg hos de vars symtom debuterat med en TIA eller ett "minor stroke".

På grund av osäkerheten kring komplikationsfrekvensen startades två stora randomiserade studier, European Carotid Surgery Trial (ECST), och North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Båda dessa studier publicerades 1991 och visade oberoende av varandra att operation var effektiv att förhindra stroke och bättre än den medicinska behandling man då hade att erbjuda.

Post-hoc analyser (eftergranskningar) av dessa studier indikerade att operation var effektivare i att förhindra ett insjuknande i stroke ju tidigare operationen utfördes efter symtomdebuten. Sålunda resulterade beräkningar baserat på dessa förutsättningar att om operation utfördes redan inom 2-3 veckor efter symtomdebuten skulle man bara behöva operera fem patienter för att förhindra ett nytt stroke under 5 år s.k. "numbers needed to treat", NNT, Om operation däremot utfördes först efter 12 veckor skulle man behöva operera 125 patienter för att förhindra ett nytt stroke under kommande 5 årsperiod.

Prospektiva observationsstudier har visat att tiden mellan symtomdebut, i form av en TIA eller ett "minor stroke", och ett nytt insjuknande i stroke är kortare än vad man tidigare känt till. Tio procent återinsjuknar redan inom 2 dygn och 15 % inom en vecka (se punkt 3). Om den per- och postoperativa komplikationsrisken är låg, eller endast måttligt förhöjd, skulle det teoretiskt sett vara effektivt att operera redan inom 48 timmar efter symtomdebuten för att förhindra ett nytt stroke. Beräkningar har utförts som anger att vinsten i så fall skulle vara betydande även vid en måttligt förhöjd postoperativ komplikationsrisk (Naylor. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35:383-391). Förutsättningen för att förhindra dessa stroke-insjuknanden är att patienten kommer till den opererande enheten omedelbart efter symtomdebut. Detta innebär att patienternas sökmönster och remissförfarandet inom vården måste ändras så att de söker sjukvård och utreds i direkt anslutning till sina initiala symtom.

Om 15 % av alla TIA och "minor stroke" orsakas av ett atherosklerotiskt plack i karotisbifurkationen (se punkt 3) skulle 530 patienter i VGR årligen vara i behov av kärlkirurgisk behandling i form av CEA (Uppdrag strokesjukvården SU: Trombolys och behandling av carotisstenoser. Lars Rosengren 2008-09-17, reviderad 2009-01-21, Bilaga 5). Med nuvarande handläggningstider riskerar många av de patienter som har haft varningssymptom insjukna i stroke innan de kan komma till operation. Enligt

beräkningar, som baserats på risken för tidigt återinsjuknande (se ovan; Fairhead et al, 2005) förhindrar vi idag med dagens operationsvolym och handläggningstider uppskattningsvis 20-30 stroke per år vid operation 13 dygn efter symtomdebut. Kunde tiden till operation kortas till 48 timmar för dessa patienter skulle ytterligare 20 stroke förhindras. Om-olympen dessutom ökade med ytterligare ca. 400 ingrepp inom 48 timmar skulle teoretiskt ytterligare ca. 100 stroke kunna förhindras i VGR varje år.

Ett effektivare omhändertagande med nyttjande av aktuell operationsteknologi skulle framförallt fokusera på att förkorta handläggningstiden från symtomdebut till operation från nuvarande 13 dygn i genomsnitt ned till 48 timmar, samt fördubbla antalet patienter som kommer till kirurgi. Det skulle kräva en förkortning av alla delmoment i hela vårdkedjan, från första symtom till operation (se punkt 4b och 4c), och skulle innebära en massiv informationskampanj.

### **5c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening**

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim) jämfört med senare trombektomi av arteria carotis interna?

### **5d. Ange PICO**

P = Patienter (kvinnor och män över 18 år) med symtomgivande karotisstenos, "transient ischemic attacks", amaurosis fugax, "ischemic stroke", "retinal stroke/ischemic event".

I = "Carotid endarterectomy", CEA, inom 48 timmar (från symtomdebut till operation).  
(CEA innebär att förträngningen i karotisartären avlägsnas operativt)

C = CEA efter 48 timmar.

O = 1: (Frihet från) "any stroke" eller död inom 30 dagar  
2: (Frihet från) ipsilateral "ischemic stroke" under studiernas hela uppföljningstid  
3: Komplikationer

Någon typ av kontroll.

Ingen begränsning till minsta antal patienter.

Språk: Svenska, danska, norska, engelska, franska, tyska, ryska.

### **5e. Ämnesord**

Endarterectomy, Carotid  
Ischemic Attack, Transient  
Stroke

Karotiskirurgi  
TIA  
Stroke

## EVIDENSPRÖVNING

### **6. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum**

Biblioteket utförde under december 2008 sökningar i PubMed, Cochrane och ett antal HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor. Sökningen uppdaterades i mars 2009. Sammanlagt identifierades 1023 artiklar. 993 kunde sorteras bort varav de flesta på titelnivå.

5 artiklar har granskats enligt mall och utgör underlag för rapporten.

Sökstrategier, databaser, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3. I bilagan ingår även referenslistor.

Sökning samt bortsortering av abstracts och en första omgång artiklar genomfördes av två bibliotekarier och en projektledare vid HTA-centrum.

### **6 a-e. Redovisas av biblioteket, bilaga 3**

#### **7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin.**

Prospektiva studier har visat att risken att insjukna i ett "major stroke" efter en cerebrovaskulär varningshändelse (TIA eller "minor stroke") är hög och att den är störst de närmaste timmarna och dygnet efter den första varningshändelsen (se 3).

Den systematiska litteratursökningen fann fem observationsstudier som redovisar resultat av akut karotiskirurgi inom 24-48 timmar efter symtomdebut. Ingen studie var en randomiserad, kontrollerad interventionsstudie. Tre av studierna jämför sitt operationsresultat av tidig kirurgi med det vid senare operation. Endast en av studierna redovisar resultat 30 dagar efter kirurgi. De övriga fyra studierna rapporterar bara perioperativa komplikationer. En av studierna redovisar även återinsjuknanden i väntan på operation (Rantner 2005). Samtliga studier är relativt små och har ett lågt bevisvärde med låg extern och intern validitet.

Ingen av studierna fann någon signifikant skillnad i stroke eller någon annan perioperativ komplikation mellan de bägge operationsgrupperna (tidig vs sen kirurgi). Studierna är alla små och deras resultat måste tolkas med stor försiktighet. Evidensgraden för värdet av operation inom mindre än 48 timmar blir därför Grad 4, dvs. det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

#### **7b. Inkluderade artiklar - bilaga 1**

#### **7c. Exkluderade artiklar - bilaga 2**

### **8. Pågående vetenskapliga studier?**

Inga

## **9. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

- a)  Socialstyrelsen
- b)  Specialistföreningar
- c)  Sektorsråd
- d)  Annat

*Vilken specialistförening eller sektorsråd?*

Strokerådet i VGR

## **ETISKA ASPEKTER**

### **10a. Etiska konsekvenser**

Är det etiskt försvarbart att erbjuda tidig operation av symtomgivande karotisstenos då det vetenskapliga underlaget för nyttan av operation inom 48 timmar jämfört med sen operation är otillräckligt men den peri- och postoperativa komplikationsfrekvensen förefaller vara lika låg vid båda behandlingsstrategierna?

En omfattande informationskampanj till befolkningen och ett omfattande utbildningsprogram för sjukvårdens olika instanser skulle kunna leda till en ökad oro hos många individer för att insjukna i en manifesterad hjärnskada. Är detta motiverat då den förväntade nyttan av tidig operation gäller en begränsad och selekterad patientgrupp som bedöms vara särskilt lämplig för snabb åtgärd?

Projektgruppen anser att svaren på båda dessa frågor är ja.

### **10b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?**

Ja.

Många servicefunktioner och vårdinstanser måste ändra sina rutiner vid omhändertagandet av TIA/"minor stroke". Detta gäller Sjukvårdsupplysning, Vårdcentraler, Ambulanssjukvård, Sjukhusens akutmottagningar, Medicinska akutavdelningar, Neurologiska kliniker, Klinisk fysiologiska enheter, Röntgenavdelningar, Kärlkirurgiska enheter och Operationsavdelningar. En ökad efterfrågan på rådgivning, undersökning, transport och vård av patienter med misstänkt TIA/"minor stroke" riskerar därför att tränga undan flertalet olika patientkategorier på flera ställen i vårdkedjan. Då operationskapaciteten på sjukhusens operationsavdelningar måste ökas för att klara av fler operationer kan konkurrens om denna kapacitet uppstå.

## ORGANISATIONEN

### **11a. När kan den nya teknologin börja användas?**

Den helt avgörande faktorn för hur snabbt patienter med symtomgivande karotisstenos kan komma till akut, tidig operation är hur effektivt informationen om att omedelbart söka sjukhusvård vid dessa symtom kan spridas bland befolkning och vårdpersonal. Utan en markant effektivisering av vårdkedjan kan inte målet att operera alla patienter med TIA eller "minor stroke" inom 48 timmar uppnås. Ett förslag på åtgärder för att öka hastigheten genom vårdkedjan finns framtaget i händelseanalysen från 2008. (Händelseanalys; Remisshantering i TIA-patientens vårdkedja – från primärvård till specialistsjukvård. Ärendenummer i MedControl SU06-7739).

Akut operation kan redan idag utföras i ökande omfattning.

### **11b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?**

Nej

### **11c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**

Ja, stora konsekvenser för flera personalkategorier och kliniker.

- 1) Befolkning och sjukvårdspersonal måste upplysas och utbildas genom en massiv informationskampanj.
- 2) Remissförfarandet måste ersättas med akut transport till specialistklinik.
- 3) Ambulanssjukvården kommer att belastas med ökade akuttransporter.
- 4) Jourhavande personal på akutmottagningar måste ändra sina prioriteringsrutiner.
- 5) Utredningen av patienten måste förenklas.
- 6) Belastningen av akuta operationer på operationsavdelningar kommer att öka.

För att klara delar av detta har inrättande av en Neurovaskulär interventionsenhet på SU föreslagits (Uppdrag strokesjukvården SU: Trombolys och behandling av carotisstenoser. Lars Rosengren 2008-09-17, reviderad 2009-01-21, Bilaga 5).

### **12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?**

Ja.

Se 10b och 11c.

## EKONOMI

### **13. Nuvarande kostnader?**

Den genomsnittliga samhällskostnaden till följd av ett stroke i Sverige är beräknat till 730 000 SEK/år. Den övervägande delen av denna kostnad betingas av direkta kostnader för medicinsk vård, rehabilitering och icke-medicinska kostnader för hjälp i hemmet och på sjukhem. Överlevnaden för en patient med stroke är i medeltal 3 år

### **14. Förväntade kostnader med nya teknologin?**

Om ytterligare 100 stroke förhindras per år i VGR blir den årliga besparingen 73 miljoner SEK. Detta skall vägas mot ökade kostnader för ytterligare ca. 400 operationer/år, förstärkta jourlinjer, samt kostnader för utbildning och information.

### **15. Totala kostnadsförändringar?**

Kostnaderna för förstärkta jourlinjer etc. och för utbildning av olika vårdpersonal samt för en omfattande informationskampanj (se 12) är inte beräknade. Den slutliga nettokostnaden/ nettobesparingen kan därför inte anges.

I utredningen "Uppdrag strokesjukvården SU Trombolys och behandling av karotisstenoser" (Lars Rosengren 2008-09-17, reviderad 2009-01-21, Bilaga 5) beräknades de ekonomiska konsekvenserna för ett urakut omhändertagande på en Neurovaskulär interventionsenhet med utredning och åtföljande eventuell intervention av alla patienter med cerebral infarkt och av 80 % av alla patienter med misstänkt TIA/"minor" stroke i VGR, vilket även inkluderade akut karotiskirurgi. Den totala kostnaden för SU för ett akut omhändertagande av patienter med cerebral infarkt /TIA beräknades till 32 miljoner SEK per år, samtidigt som minskningen i den totala strokerelaterade kostnaden för 200 färre stroke i 2009 års prisnivå beräknades till 146 miljoner SEK, dvs. för 100 färre stroke innebär det en minskad samhällskostnad på 73 miljoner kronor.

### **16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? (verksamhet/område/sjukhus)**

Nej.

### **17. Finns hälsoekonomiska analyser?**

Nej, inte mer än de ekonomiska konsekvenser som är redovisade i "Uppdrag strokesjukvården SU Trombolys och behandling av karotisstenoser", Lars Rosengren 2008-09-17, reviderad 2009-01-21, Bilaga 5

## OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR

### **18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?**

1. Uppföljningsstudier av hög vetenskaplig kvalitet och randomiserade, kontrollerade studier som jämför karotiskirurgi inom 48 timmar med senare operation saknas (se nedan punkt 19).
2. Kunskapen är fortfarande begränsad avseende om komplikationsrisken skiljer sig vid tidig operation vid "minor" stroke jämfört med den vid tidig operation vid TIA.

### **19. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?**

Ja. Två typer av studier kan diskuteras:

- 1) Uppföljningsstudie via register av resultaten av akut insatt medicinsk och kirurgisk behandling, med noggrann prospektiv uppföljning i SWEDVASC och Strokeregistret. Förutsättningen för detta är att Strokeregistret kompletteras med ett TIA-register och att återinsjuknanden registreras.
- 2) En randomiserad studie som jämför akut operation inom 48 timmar efter symtomdebut med operation inom 2-14 dagar efter symtomdebut med samtidigt tidigt insatt modern medicinsk förebyggande behandling skulle vara värdefull. En randomiserad studie skulle kräva ett relativt stort antal patienter och därmed med nödvändighet bli en internationell, multicenterstudie. Att organisera och genomföra en sådan studie skulle kräva ett omfattande och resurskrävande arbete och resultaten dröja flera år.

Mot bakgrund av dagens kunskaper och resurser ter sig uppföljningsstudier enl punkt 19:1 enklast att genomföra.

# SAMMANFATTNING

## 20. Sammanfattning

- Metod och målgrupp:

Patienter som insjuknar i en TIA eller ett "minor stroke" har en hög risk att inom de närmaste timmarna och dygnen insjukna i ett "major stroke". En TIA eller ett "minor stroke" skall därför uppfattas som en cerebrovaskulär varningshändelse som förebådar ett insjuknande i ett "major stroke". Hos de patienter där den bakomliggande orsaken till dessa symtom är en karotisstenos är operation ett behandlingsalternativ.

- Frågeställning :

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim) jämfört med senare trombektomi av arteria carotis interna?

- P I C O:

P = Patienter (kvinnor och män över 18 år) med symtomgivande karotisstenos, "transient ischemic attacks", amaurosis fugax, "ischemic stroke", "retinal stroke/ischemic event".

I = "Carotid endarterectomy", CEA, inom 48 timmar (från symtomdebut till operation).

C = CEA efter 48 timmar.

O = 1: (Frihet från) "any stroke" eller död inom 30 dagar

2: (Frihet från) ipsilateral "ischemic stroke" under studiernas hela uppföljningstid

3: Komplikationer

- Studerad patientnytta och risker:

Litteratursökningen identifierade fem observationsstudier som redovisar resultat av akut karotiskirurgi inom 24-48 timmar efter symtomdebut jämfört med resultat vid senare operation. Ingen av studierna visar någon signifikant skillnad i stroke eller i någon annan perioperativ komplikation mellan de bägge operationsgrupperna (tidig vs sen kirurgi). Studierna är alla relativt små med låg extern och intern validitet. Evidensgraden för värdet av operation inom mindre än 48 timmar blir därför Grad 4, dvs. det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Då litteraturgenomgången inte ger stöd för en ökad komplikationsfrekvens vid operation inom 48 timmar anser projektgruppen, med hänsyn till den dokumenterade höga risken att insjukna i ett invalidiserande stroke, att det ändå finns skäl att operera patienter med karotisstenos och cerebrovaskulär varningshändelse akut. En förutsättning är dock att en sådan verksamhet sker inom ramen för ett forskningsprojekt med noggrann prospektiv uppföljning.

- Etiska frågeställningar:

Är det etiskt försvarbart att avstå från att operera en patient med symtomgivande karotisstenos inom 48 timmar efter symtomdebut?

Är det etiskt försvarbart att erbjuda tidig operation av symtomgivande karotisstenos då det vetenskapliga underlaget för nyttan av operation inom 48 timmar jämfört med sen operation är otillräckligt men den peri- och postoperativa komplikationsfrekvensen förefaller vara lika låg vid båda behandlingsstrategierna?

Är det etiskt försvarbart att starta en omfattande informationskampanj till befolkningen och ett omfattande utbildningsprogram för sjukvårdens olika instanser då en sådan skulle kunna leda till en ökad oro hos många individer för att insjukna i en manifest hjärnskada? Är detta motiverat då den förväntade nyttan av tidig operation gäller en begränsad och selekterad patientgrupp som bedöms vara särskilt lämplig för snabb åtgärd?

- Ekonomiska aspekter

Om 100 stroke förhindras per år i VGR blir den årliga totala besparingen för samhället 73 miljoner SEK. Detta skall vägas mot ökade kostnader för ytterligare ca.400 operationer/år, förstärkta jourlinjer, samt kostnader för utbildning och information.

- Samlad bedömning av evidensläget

Evidensläget är otillräckligt avseende den eventuella nyttan av akut, tidig karotiskirurgi (Evidensgrad 4).

## Bilagor

Bilaga 1	Inkluderade artiklar
Bilaga 2	Exkluderade artiklar
Bilaga 3	Litteratursökningsprocessen
Bilaga 4	Karotisstenos Processkartläggning
Bilaga 5	Uppdrag stroke

## Redovisa inkluderade artiklar

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1

### Utfallsmått: Frihet från stroke

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Nr 1. Aleksic , 2007, Tyskland	Retrospektiv studie, 130 konsekutiva patienter som genomgått CEA pga symptomatisk (62%TIA, 38%stroke) $\geq 70\%$ ICA stenosis. CEA utfördes snarast möjligt efter genomförd utredning. Timing av CEA i förhållande till symtomdebut beroende av när patienterna remitteras. Patienter med mRS $\geq 5$ exkluderades. Resultat för CEA inom 2 dygn och inom 2 v presenteras.	”Overall neurological complication rate” för CEA inom 2 dygn 1/40 (2.5%) och vid CEA inom 2 v 7/90 (7.8%). Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (p=0.25).	Metod för att värdera komplikation sparsamt beskriven. ”neurological examination postoperatively”  Stenosis mätt enligt ECST eller NASCET?	Lågt
Nr 3. Brandl, 2001, Tyskland	Retrospektiv studie, utgår från konsekutiva symptomatiska (n=233) och asymtomatiska (n=212) patienter som genomgått CEA. 16 av de symptomatiska patienterna selekterades för akut op inom 24 tim efter symtomdebut pga av 7 stroke in evolution (n=7), och crescendo TIA (=9). 2 av dessa hade ICA ocklusion, 14 $\geq 50\%$ ICA stenosis (NASCET).	2/16 (12.5%) symptomprogression /ny stroke 24 tim efter op i akut-op-gruppen. Alla levde vid uppföljning efter 2-44 mån. Jämför med 7/217 (3.2%) ”major stroke perioperativt ” och 0.9% mortalitet vid ”elektiv” CEA hos symptomatiska patienter. Statistisk analys av resultaten analys ej utförd.	Endast vitala och kardiopulmonellt stabila patienter selekterades för akut CEA. Patienter med tecken på färsk infarkt (CT eller MR) eller barriärskada exkluderades.	Lågt
Nr 4. Dorigo, 2007, Italien	Retrospektiv studie, utgår från 3336 konsekutiva patienter som genomgått CEA pga av ICA stenosis. 70 av dessa op akut inom 24 tim efter symtom debut. Jämförs avseende mortalitet och neurologisk morbiditet 30 dagar postop med ett slumpvis urval av 352 symptomatiska patienter som op i ”lugnt skede”.	30-dagars kumulativ ”disabling stroke” och död 1.4% akut-op- gruppen jmf med 0.3% i kontrollgruppen (n.s). Kumulativ död och/ eller neurologisk komplikation under hela uppföljningen (medel 24 mån) 5.4% akut op, 0.3% kontroll (p<0.01).	Akut-op-gruppen signifikant mer hjärtsjuk och mer diabetes jmf med kontroller.  Medvetandepåverkan, uttalat neurologisk bortfall, MCA ocklusion och/eller infarkt>1 cm på CT kontraindikation för akut CEA.	Lågt

## Redovisa inkluderade artiklar

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1

### Utfallsmått: Frihet från stroke

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Nr 6. Rantner 2005, Österrike	Retrospektiv studie, 104 patienter som genomgått CEA efter ischemisk stroke. Syftet att jämföra resultat för CEA inom och mer än 4 v efter ischemisk stroke. 7 pat selekterades dock för akut op inom 24 tim pga av ökande neurologiska symtom och/eller tromb i ICA. Resultat för dessa rapporterades separat.	Inga perioperativa komplikationer observerades i akut-op-gruppen. Vid CEA inom 28 dagar drabbades 1/29 (3.4%) av ny stroke perioperativt, och vid CEA efter 28 dagar 3/62 (4.8%)		Lågt
Nr 7. Sbarigia, 2006, Italien	Multicenter, observationsstudie. Konsekutiva patienter med symtomatisk ICA stenosis genomgår CEA snarast efter genomförd utredning (n=96) och registreras prospektivt. Timing i förhållande till symtomdebut beroende när patienten inkommer till sjukhus.	4 poängs förbättring i NIHSS vid utskrivning används som utfallsmått. För patienter op < 24 tim uppvisar 23/53 (62%) förbättring och för patienter op >24 tim efter symtomdebut uppvisar 14/43 (38%) förbättring. Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.	Tveksamt utfallsmått. Är beroende av utgångsstatus (pat med NIHSS<4 kan per definition ej förbättras även om de blir helt symtomfria)	Lågt

## Bilaga 2

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

nr	Studie	Anledning till exklusion
2	Bond R, 2003	Felaktigt tidsintervall. Meta-analys.
5	McPherson CM, 2001	Annan intervention. Ingen kontrollgrupp.
8	Sbarigia E, 2003	Felaktigt och överlappande tidsintervall.
9	Schneider C, 1999	Inte klart specificerade tidsintervall för interventionen
10	Tretter MJ, 1999	Oklart om tidig intervention.
11	Welsh S, 2004	Felaktigt tidsintervall.
12	Weis-Muller BT, 2008	Felaktigt patientmaterial
13	Weiss-Muller BT, 2007	Felaktigt patientmaterial
*	Gorlitzer M, 2009	För långt tidsintervall i interventionsgruppen med "tidig CEA"

Artikeln av Gorlitzer et al. identifierades vid en uppdaterad litteratursökning 2009-03-16.

**Bilaga 3, Litteratursökningsprocessen****PICO**

P (Patient)	Patienter (kvinnor och män över 18 år) med symtomgivande karotisstenos, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, ischemic stroke, retinal stroke/ischemic events
I (Intervention)	Carotid endarterectomy inom 48 timmar (från symtomdebut till operation)
C (Comparison)	Carotid endarterectomy efter 48 timmar
O (Outcome)	1: (Frihet från) any stroke eller död inom 30 dagar 2: (Frihet från) ipsilateral ischemic stroke under follow-up 3: Komplikationer

**Fokuserad fråga**

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim) jämfört med senare operation?

**6a) SÖKSTRATEGI**

**Pubmed** fritextsökning 2008-12-19

(transient ischemic attack OR transient cerebral ischemia OR transient cerebral ischemias OR TIA) OR (AF OR amaurosis fugax OR "transient blindness") OR ((minor stroke) OR brain ischemia OR brain infarction OR (ischemic stroke)) OR (retinal ischemic events OR retinal ischemic event OR retinal stroke OR eye stroke OR retinal artery occlusion))

AND

(carotid stenosis OR carotid stenoses OR carotid artery narrowing OR carotid artery narrowings OR carotid artery plaque OR "carotid plaque" OR carotid artery stenosis OR carotid ulcer OR carotid ulcers)

AND

(carotid endarterectomy OR carotid endarterectomies) OR ("Carotid Stenosis/surgery"[Mesh]) OR (cerebral revascularization)

AND

(timely OR timing OR time OR time factors OR emergency OR acute OR immediate OR delay OR interval OR high-risk period OR risk period OR early OR recent OR recently)

AND

(death OR deaths OR mortality OR stroke OR strokes OR brain vascular accident OR brain vascular accidents OR cerebrovascular apoplexy OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular accidents OR risks OR risk OR risk factors OR adverse events OR adverse effects OR complications OR treatment outcome))

AND

(control OR controlled OR controls OR compare OR compared OR comparison OR comparative OR comparator OR reference OR standard OR matched OR match OR matching OR "systematic review" OR meta-analysis OR metaanalysis OR systematic[sb] OR evaluation OR multi-centre OR retrospective OR cohort OR register OR observation OR observational OR follow-up OR population-based OR clinical trial))

NOT

(Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp])

### **758 träffar**

Genomgång av litteraturlistor och related articles i PubMed 2008-01-19

### **14 träffar**

Sökningen uppdaterades 2009-03-18

### **35 träffar**

### **Cochrane**

Carotid endarterectomy OR carotid endarterectomies

30 Cochrane reviews

32 Other reviews

15 Technology assessments

85 Economic evaluation

### **162 träffar**

### **Andra HTA-resurser**

NHS (Dare, HTA)

### **54 träffar**

### **b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:**

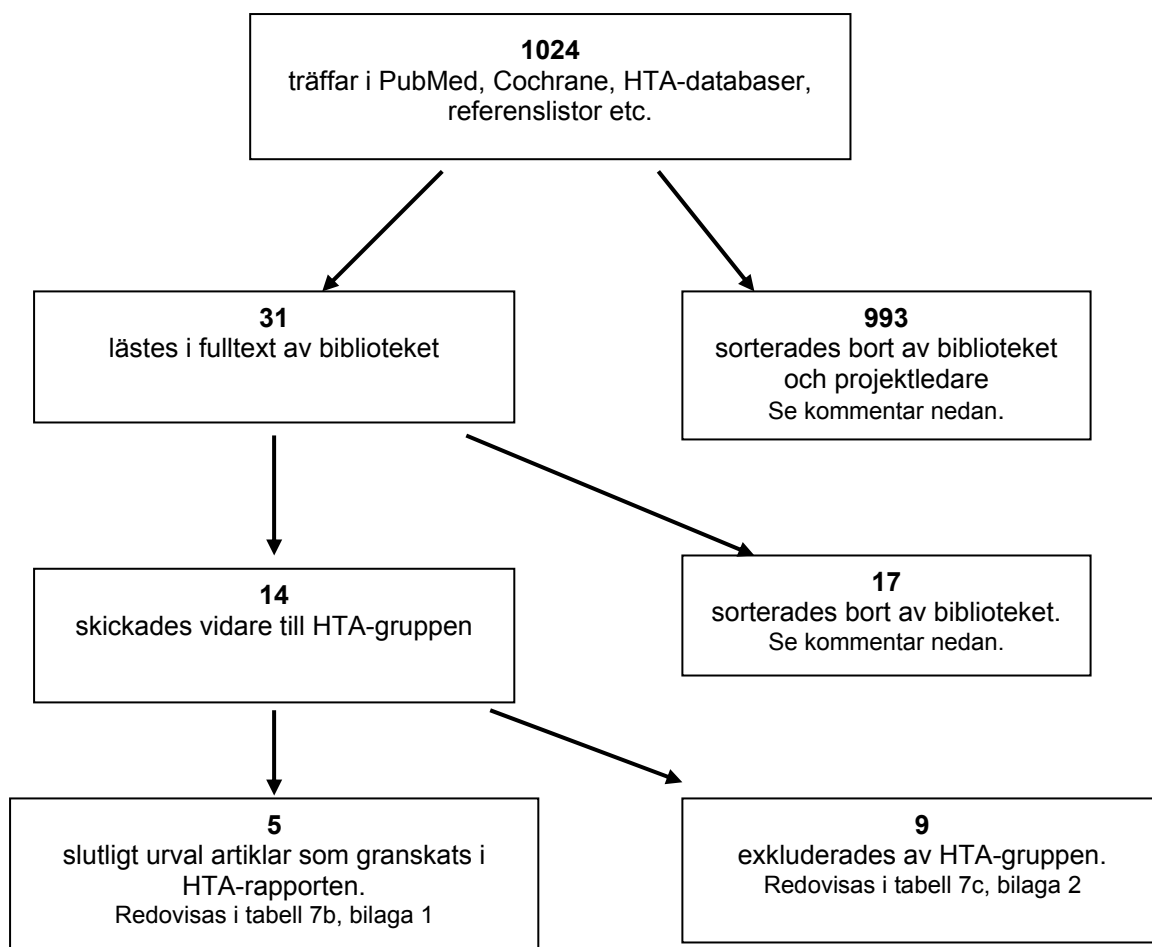
Någon form av kontrollgrupp ska finnas.

Ingen begränsning till minsta antal patienter.

### **c) Limitering:**

Publiceringsår: 1990 och framåt

Språk: Engelska, franska, tyska, ryska, svenska, norska, danska

**d) Urvalsprocessen:**

993 träffar sorterades bort av 2 bibliotekarier och 1 projektledare, de allra flesta (656) på titelnivå. Övriga har lästs som abstracts, och 31 även i fulltext av biblioteket.

**Kommentar till bortsortering/exkludering:**

Patient/problem:	5
Intervention:	51
Comparison:	2
Outcome:	1
Fel studietyp/metod:	135
Bortsortering på titelnivå	656
Övrigt (Fel ämne, dubletter, etc)	160

**1010**

## e) Litteraturförteckning

### Inkluderade artiklar

1. **Aleksic M**, Reuger MA, Sobesky J, Heckenkamp J, Jacobs AH, Brunkwall J. Immediate CEA for symptomatic carotid disease preferably performed under local anaesthesia is safe. *Vasa* 2007 Aug; 36(3): 185-90. Erratum in *Vasa*, 2008 Feb; 37(1):95. Jacobs, A H [added].
3. **Brandl R**, Brauer RB, Maurer PC. Urgent carotid endarterectomy for stroke in evolution. *Vasa*. 2001 May; 30(2):115-21.
4. **Dorigo W**, Pulli R, Barbanti E, Azas L, Troisi N, Pratesi G, Alessio Innocenti A, Pratesi C. Carotid endarterectomy in patients with acute neurological symptoms: a case-control study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Jun;6(3):369-73. Epub 2007 Feb 9.
6. **Rantner B**, Pavelka M, Posch L, Schmidauer C, Fraedrich G. Carotid endarterectomy after ischemic stroke - is there a justification for delayed surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Jul;30(1):36-40.
7. **Sbarigia E**, Toni D, Speziale F, Acconcia MC, Fiorani P. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Sep;32(3):229-35. Epub 2006 Jun 12.

### Exkluderade artiklar

2. **Bond R**. Rerkasem, K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2290-301. Epub 2003 Aug 14. Review.
5. **McPherson CM**, Woo D, Cohen PL, Pancioli, AM, Kissela BM, Carrozzella JA, Tomsick, TA, Zuccarello M. Early carotid endarterectomy for critical carotid artery stenosis after thrombolysis therapy in acute ischemic stroke in the middle cerebral artery. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2075-80
8. **Sbarigia E**, Toni D, Speziale F, Falcou A, Sacchatti ML, Panico MA, Fiorelli M, Argentino C, Ducasse E, Fiorani P. Emergency and early carotid endarterectomy in patients with acute ischemic stroke selected with a predefined protocol. A prospective pilot study. *Int Angiol*. 2003 Dec;22(4):426-30.
9. **Schneider C**, Johansen K, Königstein R, Metzner C, Oettinger W. Emergency carotid thromboendarterectomy: safe and effective. *World J Surg*. 1999 Nov;23(11):1163-7.
10. **Tretter, MJ Jr**, Hertzner, NR, Mascha EJ, O'Hara PJ, Krajewski LP, Beven EG. Perioperative risk and late outcome of nonelective carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1999 Oct;30(4):618-31.
11. **Welsh S**, Mead G, Chant H, Picton A, O'Neill PA, McCollum CN. Early carotid surgery in acute stroke: a multicentre randomised pilot study. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(3):200-5. Epub 2004 Jul 23.

**12. Weis-Müller BT**, Huber R, Spivak-Dats A, Turowski B, Siebler M, Sandmann W. Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging. *J Vasc Surg.* 2008 Apr;47(4):752-9; discussion 759. Epub 2008 Feb 14.

**13. Weis-Müller BT**, Huber R, Spivak-Dats A, Turowski B, Siebler M, Sandmann W. [Indication for emergent revascularization of acute carotid occlusion] *Chirurg.* 2007 Nov; 78(11):1041-8. German.

**14. Gorlitzer M**, Froeschl A, Puschnig D, Locker E, Skyllouriotis P, Meinhart J, Kaucky M, Grabenwoeger M. Is the urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological symptoms a safe procedure? **Interact Cardiovasc Thorac Surg.** 2009 Feb 10. [Epub ahead of print]

### Övrig litteratur

**Beneficial** effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991; 325(7):445-53.

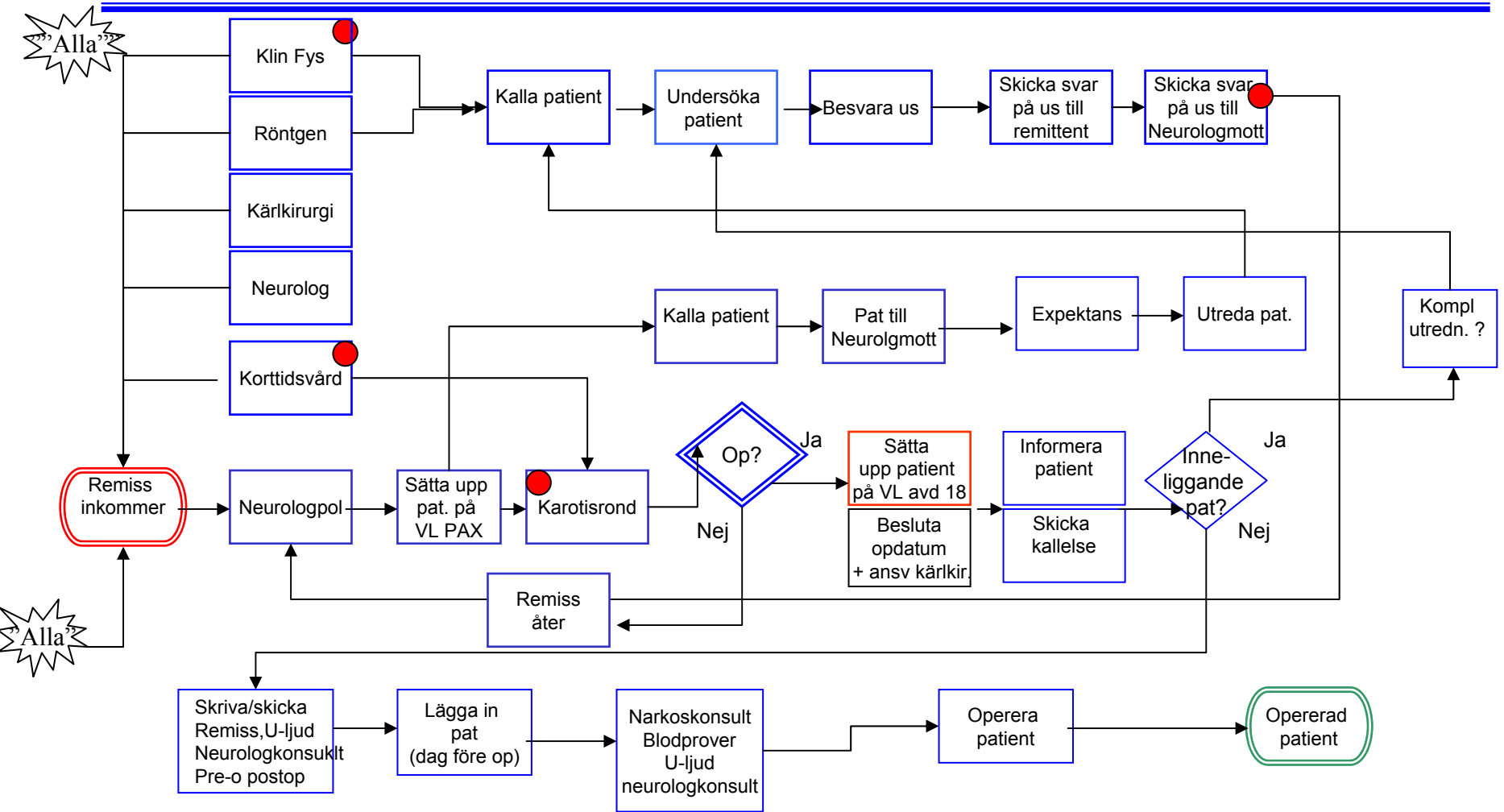
**Karlström L**, Fagerberg B, Rosengren L. Symtomgivande karotisstenos måste handläggas akut: endarterektomi kan förhindra invalidiserad stroke. *Läkartidningen.* 2008; 105(5):287-91.

**MRC** European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; (8752):1235-43.

**Nationella** riktlinjer för strokesjukvård 2005. Medicinskt och hälsoekonomiskt faktadokument. (2006). Stockholm: Socialstyrelsen

**SWEDVASC.** <http://www.karlkirurgi.com/swedvasc.aspx/2008>

# Bilaga 4. Processkartläggning vårdkedjan för Carotispatienter



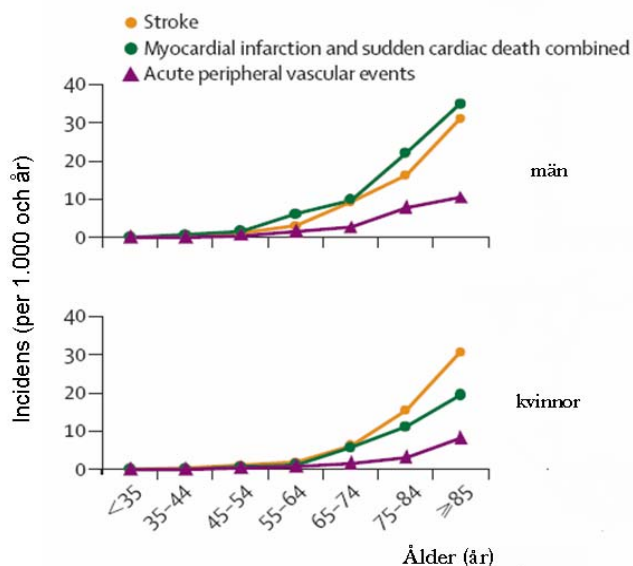
## Uppdrag strokesjukvården SU: Trombolys och behandling av carotisstenoser

Inledning	2
Bakgrund	3
Uppdraget	3
Definitioner	4
Urakut behandlig av ischemiska stroke med trombolys och trombektomi	5
Intravenös trombolys	5
Lokal intraarteriell trombolys och trombektomi	5
Tidsfaktorn	7
Sekundärprofylax innefattande akut carotiskirurgi och farmakologisk intervention	7
Cerebrovaskulära varningshändelser	7
Sekundärprofylax med akut carotiskirurgi	8
Sekundärprofylax med akut farmakologisk intervention	9
Etablerande av en Neurovaskulär interventionsenhet	9
Aktuella volymer	10
Prognos behandlingar	11
Prognos utredningsbehov	12
Prognos slutenvårdsbehov	12
Ekonomiska konsekvenser	13
Personalmässiga konsekvenser	15
Referenser	15

/Lars Rosengren  
BVC Neurosjukvården  
Göteborg 080917  
Reviderad 090121

## Inledning

Akuta vaskulära händelser beroende på åderförkalkning (hjärtinfarkt och stroke) är västvärldens ledande orsaker till förtida död och handikapp. Trots att sjukdomsördan på hjärta och hjärna är lika stora (se figur; Rothwell och medarbetare, 2005) skiljer sig



sjukvårdens förhållningssätt till sjukdomsgrupperna. Vid TIA och stroke finns inte tillräckligt stora resurser för akut/subakut intervention. Patienter med instabil kardiell angina med risk att utveckla hjärtinfarkt läggs akut in på observationsenhet med möjlighet till snabb intervention. Vid hjärnans motsvarighet till instabil angina dvs TIA, där risken för snar utveckling av stroke är hög, sker ingen inläggning på observations/interventionell enhet eftersom sådana saknas inom sjukvården. Och ibland läggs patienten över huvudtaget inte in pga generell platsbrist. I VGR görs c:a 3.000 kardiella interventionsingrepp (PCI + bypasskirurgi) årligen (Social-styrelsens

statistikdatabas) att jämföra med c:a 150 halskärlkirurgiska ingrepp (Swedvasc) och runt 100 intravenösa eller lokala arteriella trombolys/trombektomier vid TIA och stroke. Delvis förklaras skillnaden i behandlingsfrekvens av att möjligheterna till intervention är olika. Men i VG, vad gäller halskärlkirurgi bör ytterligare minst 200 subakuta operationer göras årligen på högriskpatienter, och ytterligare 1250 akuta trombolys-behandlingar vid stroke. En annan orsak till skillnaden i behandlingsfrekvens förklaras av att många patienter med TIA och stroke inte söker tidigt nog i förloppet vilket aktualiserar behovet av informationskampanjer i VGR.

I analogi med hjärtintensivsjukvården behövs en Neurovaskulär interventionsenhet för att effektivt kunna akutbehandla stroke och minska antalet strokeåterinsjuknanden efter TIA och minor stroke. Särskilda resurser för direktinläggning, dygnet-runt övervakning, akut utredning, initiering av farmakologisk sekundärprofylax och behandling med trombolys/trombektomi behövs. TIA-patienter som återinsjuknar i stroke behöver trombolyseras i intervallet 60-90 minuter efter återinsjuknandet. I samverkan med kärlkirurgin akut carotis-TEA inom 24 timmar. På SU behöver enheten samlokaliseras med den befintliga trombolysverksamheten på strokeenheten som planeras i nya vårdbyggnaden. Verksamheten är kopplad FoU och nya kvalitetsregister är under uppbyggnad.

## Bakgrund

Stroke är en av våra stora folksjukdomar med minst 30 000 insjuknanden årligen. Sjukdomen ökar med stigande ålder. Stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken i landet och utgör även en av de vanligaste orsakerna till neurologiskt handikapp hos vuxna. Andelen äldre ökar och i Sverige kommer därför 15 % fler insjukna i stroke om 10 år förutsatt att incidensen förblir oförändrad (Hallström et al, 2008). Stroke är även en vanlig och ökande orsak till svårt neurologiskt handikapp hos yngre. Av dem som insjuknar är 20 % under 65 år vilket ställer speciella krav på omhändertagandet, inte minst rehabiliteringen. Stroke är en av de enskilda sjukdomar som svarar för flest vård dagar på svenska sjukhus och medför även stora behov av insatser från primärvården. Dessutom tillkommer ett mycket stort vård- och resursutnyttjande i kommunala särskilda boendeformer samt kommunal hemtjänst/hemsjukvård. Kostnaderna inom kommunal vård och omsorg beräknas vara cirka 85 % av den totala kostnaden. Närståendeinsatser är då inte inräknade.

Insatser för att förebygga och behandla stroke måste riktas mot olika stadier av sjukdomen:

1. Primärpreventiva åtgärder som riskfaktorprofylax och livsstilspåverkan i hela befolkningen. Informationskampanjer att TIA och stroke är akuta tillstånd som fordrar omedelbar sjukhuskontakt.
2. Urakut behandling av ischemiska stroke med trombolys och trombektomi.
3. Omedelbar sekundärprofylax innefattande akut carotiskirurgi och akut farmakologisk intervention.
4. Omedelbar effektiv och evidensbaserad behandling, vård och rehabilitering på strokevårdsenhet och särskilda rehabiliteringsinsatser med sikte på ökat oberoende, bättre livskvalitet och för yngre även återgång till arbetslivet.
5. Efter den primära sjukhusvistelsen en välfungerande vårdkedja för fortsatt uppföljning och rehabilitering inom primärvård och kommun.

Det givna uppdraget innefattar punkterna 2 och 3.

## Uppdraget

*Sjukhusdirektören Sahlgrenska Universitetssjukhuset har konstaterat att åtgärder måste vidtas för att säkerställa att strokesjukvården vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset bedrivs i enlighet med de nationella riktlinjerna för strokesjukvård. Uppdraget i dess helhet framgår av uppdragshandling. I den läggs också formerna fast för hur arbetet skall bedrivas samt vilka avstämningar som skall ske inför ett genomförande.*

*Med detta som stöd läggs följande uppdrag (2008 02 27):*

- Att göra en uppföljning av trombolysbehandling och behandling av carotisstenoser samt en analys av behovstäckning av dessa terapier.
- Att tydliggöra de ekonomiska och personalmässiga konsekvenserna av uppdraget.

## Definitioner

*Stroke* = akut insättande fokalneurologiska bortfallssymtom med säkerställd eller förmodad vaskulär genes, och som kvarstår mer än 24 timmar. Av dem som drabbas har omkring 85 % hjärninfarkt (cerebral infarkt) och 15 % hjärnblödningar.

*Cerebral blödning* = Beror av att ett kärl i hjärnan eller på dess yta brister. Utgör 15 % av alla stroke.

*Cerebral infarkt* = hjärninfarkt = ischemiskt stroke. Beror av att det uppstår en ”blodpropp” som täpper till en artär helt eller delvis. Varar stoppet för länge dör den del av hjärnan som inte blir syreförsörjd. Svarar för 85 % av alla stroke. Uppdelning i subgrupper sker efter bakomliggande orsak.

- Kardiell emboli: Embolier (”proppar”) bildas i hjärtat och följer med blodströmmen till hjärnan. Kardiella tillstånd som ger embolier är förmaksflimmer, hjärtinfarkt mm. Ca 30 % av alla hjärninfarkter.
- Storkärlssjukdom: Arteriosklerotiska förträngningar i fr a hjärnans tillförande stora kärl (halskärlen) som medför att embolier bildas som följer med blodströmmen till hjärnan. Ca 25 % av alla hjärninfarkter. En större del av dessa beror av carotisstenos.
- Lakunära infarkter (småkärlssjukdom): Lokal kärlockklusion i penetrerande småkärl i hjärnans djupa delar. Infarkten är oftast liten. Ca 20 % av alla hjärninfarkter.
- Cerebral infarkt, ospecificerad: I ca 20 % kan bakomliggande orsak inte säkert fastställas trots genomförd utredning. Bland äldre kan ofta flera tänkbara orsaker finnas, bland de yngre kan orsaken i en fjärdedel av fallen vara utan känd orsak
- Andra ovanliga etiologier: Ca 5 % av alla hjärninfarkter. Arteriell dissektion, sinustrombos, koagulationsrubbning/hematologiska sjd, migränrelaterade stroke, vaskulit, mm.

*Minor stroke* = Stroke med ringa symptom;  $\leq 3$  poäng enl NIHSS (internationellt använd strokeskala). Utgör knappt hälften av alla stroke.

*TIA* = övergående fokala symtom av ischemisk genes med en duration som inte överstiger 24 timmar. 85 % av alla TIA varar mindre än 15 minuter. 15-20 % av alla TIA beror av carotisstenos.

*Cerebral varningshändelse* = Samlingsnamn för TIA och minor stroke. Efter en cerebral varningshändelse är risken mycket hög för ett snart återinsjuknande i stroke.

*Carotisstenos* = Carotisstenos betyder förträngning på Halspulsådern (arteria carotis) och består av ett arteriosklerotiskt plack som kan släppa iväg embolier till hjärnans kärl och orsaka stroke. Vanligaste orsaken till storkärlssjukdom.

*Carotis-TEA* = Operationen då en carotisstenos avlägsnas genom att skala ut åderförkalkningen så att embolirisken försvinner. TEA = trombendarterektomi.

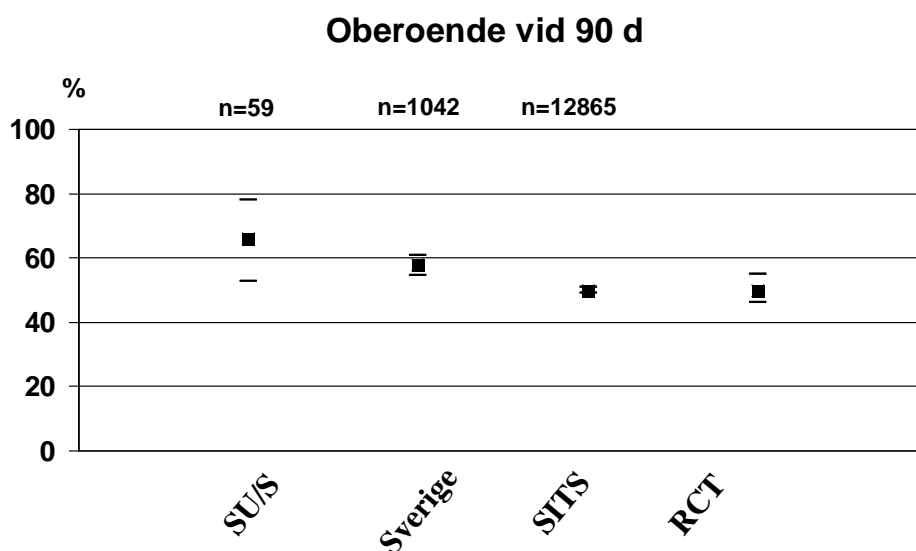
*Trombolys* = ”Proppupplösande” behandling med rtPA (Actilyse®) som kan ges intravenöst i perifer ven (*intravenös trombolys*) eller lokalt via kateter i den tilltänkta artären i hjärnan (*lokal intraarteriell trombolys*).

*Trombektomi* = Mekanisk embolektomi som görs i samarbete med interventionell neuroradiolog. Kombineras med lokal intraarteriell (ia) trombolys om embolektomi inte ger full rekanalisering.

## Urakut behandling av ischemiska stroke med trombolys och trombektomi

### *Intravenös trombolys*

Om ”propplösande” behandlingen kan inledas snabbt efter insjuknandet i cerebral infarkt minskar risken för död och funktionsberoende. Flera randomiserade studier har visat att om rtPA kan injiceras i perifer ven (armvecket) inom 3 timmar efter symptomdebut behöver 6-7 patienter behandlas (NNT = numbers needed to treat) för att undvika beroende eller död för en patient. Om behandlingen inleds inom 90 minuter är NNT 3-4. Förlängs intervallet upp till 4,5 timmar minskar effekten och NNT sjunker till 14 mellan 3 och 4,5 timmar (Hacke et al, 2008). Efter 4,5 timmar överväger blödningsrisken nyttan med behandlingen. Inom behandlingsintervallet måste en rad kontraindikationer beaktas för behandlingen inte ska orsaka en hjärnblödning. Varje patient genomgår en rigorös klinisk granskning och en DT hjärna måste göras före behandling. SU/S har medverkat i en nyligen genomförd europeisk säkerhetsstudie av intravenös (iv) trombolys inom 3 timmar (SITS-MOST; Wahlgren et al, 2007) och den goda behandlingseffekten är bekräftad hos oss jmf med SITS i sin helhet och de tidigare randomiserade kontrollerade studierna (RCT). Se figur nedan.

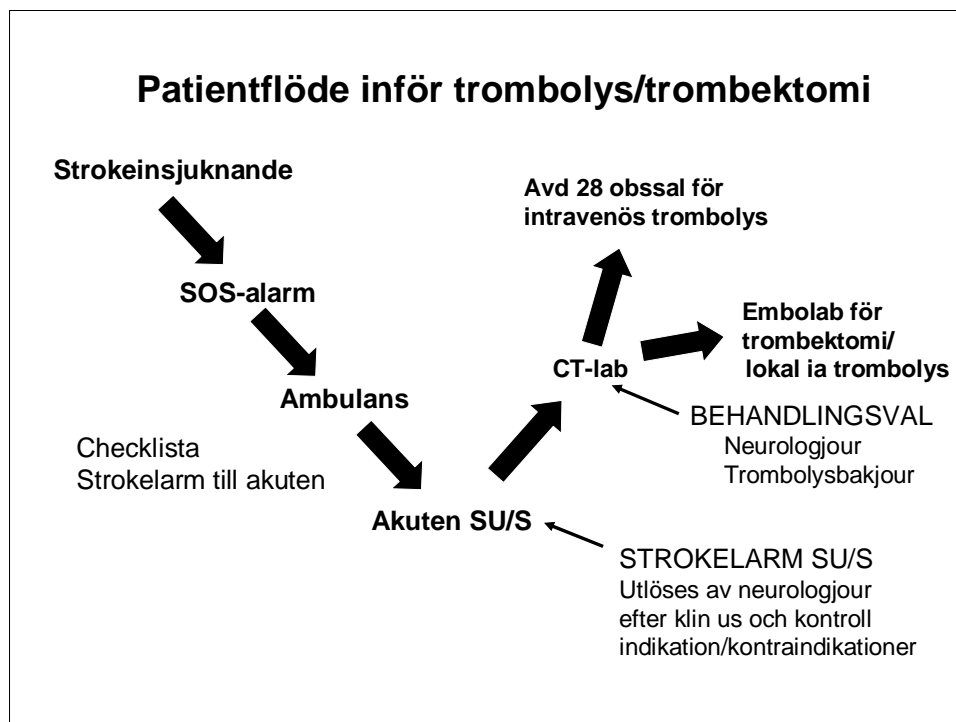


I SITS-MOST var den genomsnittliga tiden från insjuknande till behandling c:a 145 minuter, i Sverige c:a 135 minuter att jmf med 130 minuter här på SU/S. 1/10 av patienterna hann behandlas inom 90 minuter.

### *Lokal intraarteriell trombolys och trombektomi*

Från 1990 har det här på SU varit möjligt att ge lokal ia trombolys. Med en kateter via artären i ljumsken nås hjärnan och rtPA (Actilyse®) injiceras direkt i det tilltappade kärlet. Liksom vid intravenös trombolys blir behandlingsresultatet bättre ju tidigare behandlingen ges och omvänt ökar komplikationsrisken med fler blödningar om det drar ut på tiden. Behandlingen med lokal ia trombolys har här på SU/S under senare år kompletterats med trombektomi (mekanisk utdragning av proppen via kateter; Wikholm, 2003). Eftersom rtPA inte behöver injiceras i kärlet vid en lyckad trombektomi (c:a hälften av behandlingarna) minskar risken för blödningskomplikationer. Numera inleds vanligen lokal behandling med försök till trombektomi och om den inte lyckas fullföljs med ia trombolys. Denna strategi

lämpar sig framför allt för patienter som insjuknat med stopp i hjärnans huvudkärilstammar i främre och bakre kretsloppet (arteria cerebri media respektive arteria basilaris). Eftersom risken för blödning är mindre med den här metoden jmf med iv trombolys är tidsfönstret för behandling längre; vid ocklusion av arteria cerebri media 6 timmar och av arteria basilaris 12 timmar. Patienter med stopp i hjärnans huvudstamskärl (främre kretsloppet) är i kliniskt dåligt skick med uttalade bortfallsymptom som halvsidig förlamning och känselstörning, afasi, neglekt mm vilket innebär  $\geq 14$  poäng i NIHSS. På SU/S använder vi sedan några år en algoritm som innebär att alla strokepatienter med  $\geq 14$  NIHSS genomgår en DT-angiografi (i stället för konventionell DT hjärna) och vid ocklusion av huvudstamskärl får patienten behandling med trombektomi/lokal ia trombolys. Vgs figur.



Under 2007 utlöstes sammanlagt 179 strokelarm på SU. Av dessa ledde knappt en tredjedel till behandling varav hälften trombektomi/lokal ia trombolys (se tabell nedan). I 1/5 av fallen visade DT-undersökning att patientens stroke berodde på en blödning. En del patienter förbättrades så att behandling inte var indicerad (enligt guidelines). I flera fall fanns det radiologiska eller medicinska kontraindikationer. Men fr a hade knappt 1/5 en annan diagnos som epilepsi med efterföljande pares, hjärntumör, sinustrombos, vaskulit mm, vilket understryker behovet av hög neurovaskulär kompetens hos dem som beslutar om behandling.

	Behandling	Intrakraniell blödning	Symptomregress	Kontraindikation	Differentialdiagnos
%	29	20	21	13	17

Det finns flera fördelar med trombektomi/lokal ia trombolys:

- Tidsfönstret är längre än vid iv trombolys och möjliggör att fler patienter behandlas.
- NIHSS >24 kontraindicerar iv behandling. Lokal behandling kan då vara aktuell inom ramen för SU:s embolektomiprotokoll.
- Resultaten vid trombektomi/lokal ia intraarteriell trombolys är i vårt material bättre än iv trombolys för patienter med  $\geq 14$  NIHSS. Vid kvalitetsuppföljning är 65 % av patienterna

oberoende jmf med 25 % för de som får iv trombolys (SITS-MOST). Data är samstämmiga med andra studier (Mattle et al, 2008; Smith et al, 2008).

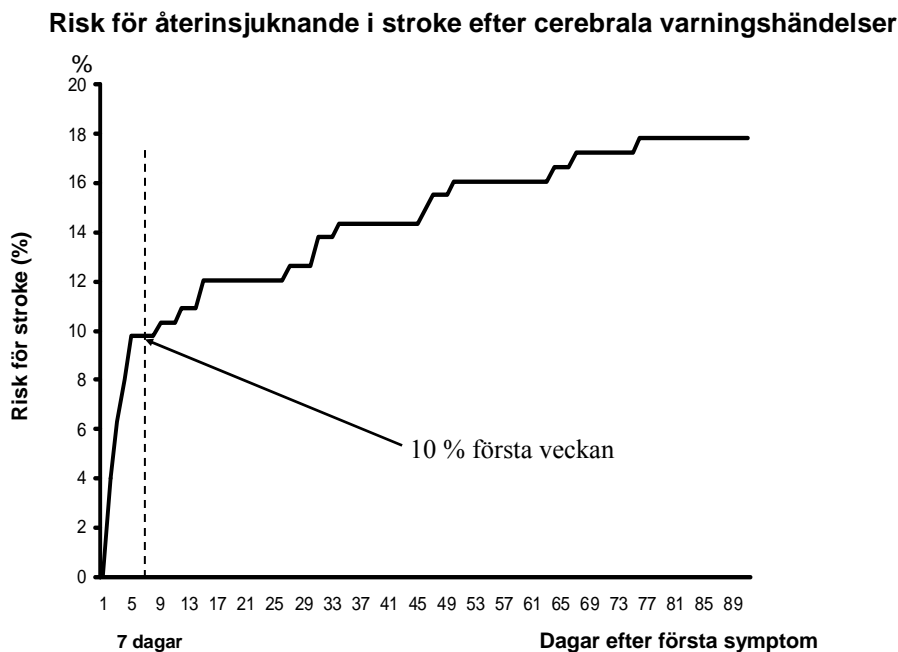
### *Tidsfaktorn*

Det snäva tidsfönstret från insjuknande till insättande av behandling är en starkt begränsande faktor för hur många patienter med hotande ischemiskt stroke som kan komma ifråga för behandling. Det största problemet i Sverige såväl som internationellt är att strokeinsjuknade inte söker i tid. Ofta inser inte patienten vad som drabbat henne/honom eller så väntar man på att det ska gå över av sig själv. Dessutom insjuknar många under natten och även om de söker direkt på morgonen är de med nuvarande evidensläge exkluderade. Med hänsyn till detta borde det ändå vara rimligt att kunna behandla 30 % av alla ischemiska stroke. I Göteborgsregionen ligger andelen fn strax under 3 % men ökar successivt. Nuvarande målsättning är att år 2011 nå 10 % vilket kommer att fordra en informationskampanj motsvarande ”hjärta-smärta 90 000” som genomfördes i Göteborg 1987-88, liksom ökade resurser för att ta hand det akuta patientflödet. En sådan informationskampanj – ”Rädda hjärna 112” aktualiseras i olika delar av Sverige och kan igångsättas samlat inom VG-regionen med strokeråd och sektorsråd involverade.

## **Sekundärprofylax innefattande akut carotiskirurgi och akut farmakologisk intervention**

### *Cerebrovaskulära varningshändelser*

En grupp som löper särskild stor risk för stroke är de individer som nyligen haft en cerebrovaskulär varningshändelse (TIA eller minor stroke). Epidemiologiska studier har visat att risken för *tidigt återinsjuknande* i den gruppen är mycket större än vad man tidigare antagit. Redan inom 1 vecka har c:a 10 % av dessa patienter (varav hälften inom 2

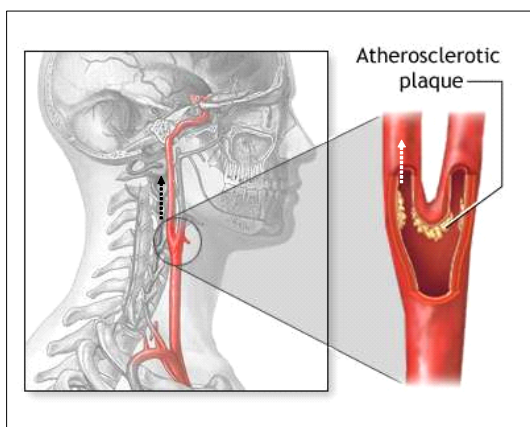


dagar) drabbats av ett stroke. Därefter, mellan 8 och 90 dagar kommer nära lika många till drabbas av *sent återinsjuknande* (Coull et al, 2004). Se figur ovan. Patienter med

cerebrovaskulära varningshändelser måste därför omhändertas av sjukvården inom enstaka timmar från insjuknandet för att kunna få adekvat sekundärprofylax i tid. Idag har sjukvården mycket begränsade resurser för detta. Nuvarande processer är ännu inte anpassade till kunskapen om det snabba förloppet. Den kapacitet som finns beträffande carotiskirurgi är helt inriktad på att förhindra sena återinsjuknanden (>7 dagar). Patienter med TIA kan fortfarande hänvisas till poliklinisk utredning och effektiva behandlingsåtgärder i övrigt dröjer oftast >1 vecka. Situationen är inte mycket bättre för patienter med minor stroke. De blir visserligen vanligen akut omhändertagna inom slutenvården men det finns inte resurser att halskärlutreda och vb halskärlsoperera inom 1 vecka för att hindra ett ofta värre insjuknande i major stroke.

*Sekundärprofylax med akut carotiskirurgi*

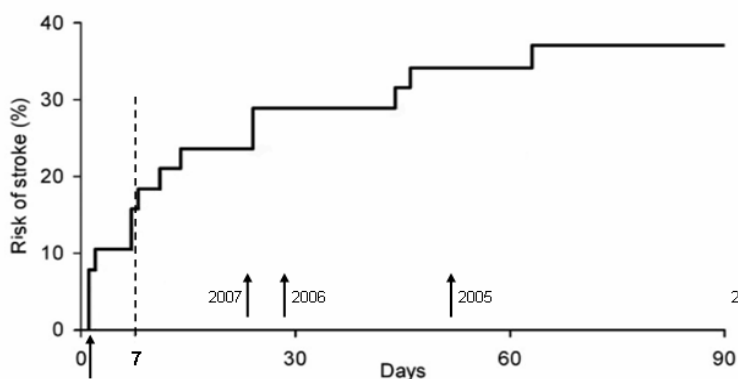
Det finns flera orsaker till cerebrovaskulära varningshändelser. Storkärlssjukdom är en viktig och åtgärdbar orsak när den drabbar halspulsådern (arteria carotis). Vid varningshändelser orsakade av carotisstenos har förträngningen gett upphov till blodproppar (embolier) som lossnat och följt blodströmmen upp i hjärnan (se figur invid) och medfört stopp i mindre pulsådergrenar med syrebrist som följd. 15 % av alla cerebrala infarkter (Nationella riktlinjerna för stroke-sjukvård, 2005) och 10 % av alla TIA (Koton et al, 2007) beror av förträngning av arteria carotis.



Återfallsrisken efter TIA och minor stroke vid carotisstenos (>70 %) är mer än dubbelt så hög som vid andra bakomliggande orsaker till varningshändelsen och är 37 % jmf med 17,3 % för populationen i sin helhet vid 90 dagar (Se figur nedan; Fairhead et al, 2005 och jmf med figur ovan; Coull et al, 2004).

Risk för återinsjuknande i stroke efter cerebrala varningshändelser på basen av carotisstenos >70 %

Relation till tid symptomdebut - operation på SU/S 2003-2007



Carotiskirurgi kan undanröja risken för återinsjuknande efter cerebrovaskulära varningshändelser vid carotisstenos; En sammanställning av de stora randomiserade carotiskirurgi-

studierna (från ECST och NASCET) där nära 6.000 patienter följdes i 5 år visade att carotiskirurgi är en mycket effektiv sekundärprofylax. Endast 3 patienter med tät carotisstenos (>70 %) behöver opereras för att förhindra ett stroke under 5-årsperioden om operationen gjordes inom 2 veckor från insjuknandet (Rothwell et al, 2004).

Med tanke på att återinsjuknanderisken är högst de första dagarna efter varningshändelsen är nyttan högre om operationen görs tidigare i förloppet. På SU/S har mediantiden mellan 1:a symptom och operation förbättrats avsevärt senaste åren men är långt ifrån tillfredställande åren. (Se figur ovan: Relation till tid symptomdebut – operation på SU/S jmf återinsjuknanderisk enl Fairhead et al, 2005). 2007 var fördröjningen på SU/S (median) 26 dagar vilket är i nivå med övriga Sverige (Swedvasc). Om tidsproblemet spaltas upp (2007) berodde hälften av tiden till ingreppet på utredning och väntan på operation efter det beslutet hade fattats. Andra hälften berodde på att patienten sökte sent och/eller inremitterades sent från andra sjukhus i regionen. För att få maximal nytta av carotiskirurgin är det en rimlig målsättning att kunna göra operationen inom 24 timmar efter varningshändelsen (se figur ovan).

#### *Sekundärprofylax med akut farmakologisk intervention*

Akut farmakologisk intervention med trombocythämmare eller vid kardiell embolisering antikoagulantia, blodtryckssänkare och lipidsänkare har vid sidan om kärlkirurgin stor betydelse för återinsjuknandegraden efter cerebrovaskulära varningshändelser. I nyligen genomföra studier i öppenvårdspopulationer av patienter med TIA (EXPRESS; Rothwell et al, 2007) kunde man visa att snabb bedömning innefattande korrekt diagnos, utredning och åtgärder vid en neurovaskulär specialenhet kunde halvera strokeåterinsjuknandet 1:a veckan. En liknade öppenvårdsstudie gjord i Paris (SOS-TIA; Lavallée et al, 2007) visade samma goda effekt. I bägge dessa studier berodde den tidiga profylaktiska effekten nästan enbart av den farmakologiska interventionen eftersom merparten av de carotiskirurgiska ingreppen gjordes senare i förloppet. Hade dessa interventionsstudier dessutom kunnat inkludera carotiskirurgi inom 24 timmar liksom trombolys/trombektomi vid återinsjuknande skulle risken ha minskat ytterligare.

### **Etablerande av en Neurovaskulär interventionsenhet**

För att kunna öka omhändertagandet av patienter med ischemiskt stroke som ska behandlas med trombolys/trombektomi och patienter som haft cerebrala varningshändelser behövs en Neurovaskulär interventionsenhet med särskilda resurser för övervakning, akut utredning och behandling etableras på SU.

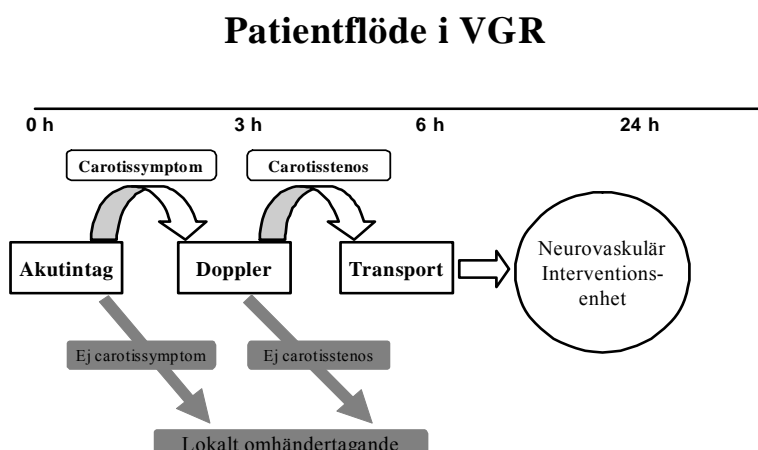
- Patienter med ischemiskt stroke (NIHSS <14) ska föras till den Neurovaskulära interventionsenheten och ges iv trombolys inom 4,5 timmar från insjuknandet för att därefter observeras 2 dygn och genomgå kontroll-DT innan de förs över till strokeenhetsvård. Samma gäller för pat som genomgått trombektomi/ia trombolys (NIHSS ≥14; tidsfönster 6-12 timmar) på röntgen (Embolab).
- Patienter som haft en TIA behöver observeras 3 dygn på den Neurovaskulära interventionsenheten så att nya ischemiska händelser kan upptäckas inom 15-30 minuter från symptomstart. Om det inträffar måste patienten genomgå en DT hjärna för att utesluta blödning för att i intervallet 60-90 minuter behandlas med trombolys/trombektomi. Trombolys genomförd inom 90 minuter efter en cerebral infarkt förhindrar 1 major stroke per 3-4 behandlingar. Vakna patienter övervakas bäst med

återkommande *klinisk* skattning (15 minuterskontroller) utförd av tränad omvårdnadspersonal. Som ett komplement för detektion av ischemiska händelser kväll/natt planeras *EEG-monitorering* (12 avledningar) vilket förutsätter handledning av neurolog. För detektion av aktiv embolisering används Transkraniell doppler. Patienterna behöver också monitoreras med telemetri med avseende på eventuell paroxysmal kardiell embolikälla och beredskap för akut antikoagulering (högdos heparin/fragmin). Behandling med trombocythämmare (acetylsalicylsyra, dipyridamol) och av förhöjt blodtryck liksom hyperlipidemi påbörjas akut.

- De patienter som insjuknat i TIA eller minor stroke med carotissymptomatologi behöver utredas akut på den Neurovaskulära interventionsenheten med Doppler halskärl för att diagnostisera eventuell carotisstenos. För patienter med minor stroke där carotisstenos konstateras kompletteras undersökningen med en MRT hjärna med diffusionssekvenser och halskärlsangiografi för att öka den diagnostiska säkerheten och minska risken för komplikationer pga utbredd hjärnskada medförande risk för hjärnblödning. Inför beslut om carotisoperation sker alltid multidisciplinärt samråd mellan kärlkirurg, neurolog och radiolog i enlighet med de Nationella riktlinjerna för strokesjukvård (2005). Målsättningen är att patienten ska opereras inom 24 timmar.

Patienter från övriga VGR med TIA eller minor stroke och carotissymptomatologi får screenas akut med halskärlsdoppler på respektive akutsjukhus och om carotisstenos  $\geq 70\%$

konstateras överförs akut till den Neurovaskulär interventionsenheten inför kompletterande utredning och carotiskirurgi enligt ovan. Se figur invid.



### Aktuella volymer

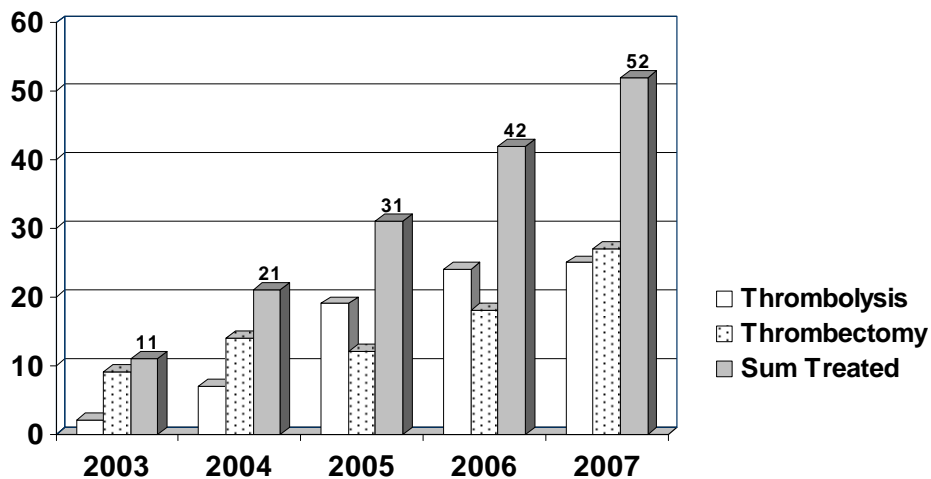
**TIA:** Beräknat på en incidens om 110/100 000 (Nationella riktlinjerna för strokesjukvård, 2005) sker 770 TIA-insjuknanden årligen i SU:s upptagningsområde (700 000 innevånare) men ett lägre antal diagnostiserade TIA inom SU:s slutenvård är att förvänta då många patienter som insjuknar med TIA aldrig söker sjukhusvård eller först söker efter det de drabbats av stroke och därför får den senare diagnosen. Planerade informationskampanjer kommer att öka andelen adekvat akutsökande. Under 2006 vårdades 514 patienter med TIA-diagnos på SU (Strokesjukvård vid SU, 2007) varav c:a 470 från SU:s upptagningsområde. Siffran kan ifrågasättas och är sannolikt lägre; det är känt att specificiteten vid diagnossättandet är låg (50 %) när den ges av annan än neurolog eller särskilt strokeutbildad internmedicinare. Sammantaget missas minst 300 TIA-fall årligen i SU:s upptagningsområde, patienter som i hög utsträckning når sjukvården först när de insjuknat i stroke.

*Stroke:* 2044 patienter vårdades under diagnos stroke (inkluderar blödningar) på SU 2006 (Strokesjukvård vid SU, 2007) vilket stämmer relativt väl med incidensen 330/100 000 (Nationella riktlinjerna för strokesjukvård, 2005) och SU:s upptagningsområde. Incidensen för alla ischemiska stroke är 280/100 000 och för minor stroke 110/100 000.

*Trombolyslarm:* 179 trombolyslarm genomfördes på SU/S år 2007

*Trombolys/trombektomibehandlingar:* 52 behandlingar genomfördes år 2007; hälften med iv trombolys och andra hälften med lokal behandling. Volymerna har successivt ökat senaste åren. Se figur nedan.

### Antal trombolys/trombektomier på SU/S 2001 - 2007



*Carotisoperationer:* 127 behandlingar genomfördes på SU/S 2007. 35 % av patienterna kom från SU:s upptagningsområde, 51 % från övriga VGR och 14 % utomregionalt (Swedvasc). Dessutom gjordes 25 operationer vid kirurgkliniken SÄS/Borås.

### Prognos behandlingar

*Trombolys/trombektomibehandlingar vid cerebrala infarkter:* Baserat på en incidens om 280/100 000 och 700 000 innevånare i SU:s upptagningsområde insjuknar nära 2000 patienter årligen med cerebrala infarkter. Nuvarande målsättning är att 2011 kunna behandla 10 % av dessa, dvs ytterligare c:a 150 behandlingar per år jmf med idag. Rimligen medför detta att trombolyslarmen kommer att öka i proportion till behandlingsmålet, dvs fyrdubblas. Förutsatt att sökmönstret förbättras ytterligare är det med nuvarande metoder möjligt att behandla 30 % av alla fall med cerebrala infarkter.

*Carotisoperationer efter TIA/minor stroke:* Baserat på en incidens om 110/100 000 för TIA, 110/100 000 för ischemiska minor stroke och att 10-15 % av insjuknandena beror av carotisstenos >70 % tillkommer 190 patienter per år i SU:s upptagningsområde med behov av carotisoperation. Inom resterande VGR tillkommer ytterligare 250 patienter med symptomgivande carotisstenos årligen. Sammantaget finns ett behov av 440 operationer

per år i regionen. Det är inte realistiskt att nå alla dessa men räknat på 80 % måluppfyllelse innebär det 200 fler operationer i VGR och om det förutsätts att Borås andel av operationerna fortsatt är 15 % har SU/S att göra ytterligare 170 carotis-TEA.

### **Prognos utredningsbehov**

*DT-angiografi* efter trombolyslarm: C:a vart tredje trombolyslarm 2007 medförde en DT-angiografi som annars inte skulle ha gjorts (30 % 2007). Det är rimligt att kalkylera med ytterligare drygt 160 DT-angiografier när 10 % -målet för trombolys/trombektomi nås (fyrdubbling jmf dagens verksamhet). I övriga fall görs en vanlig akut DT men sannolikt kommer antalet av dessa us inte att öka påtagligt eftersom de idag redan görs för dessa patienter fast något senare i förloppet.

*DT hjärna efter trombolys/trombektomibehandlingar*: Efter behandling görs en 24-timmarskontroll med DT hjärna. Ytterligare c:a 150 kontroll-DT-us kommer därför att behövas.

*DT hjärna efter TIA/minor stroke*: Alla TIA måste av differentialdiagnostiska skäl utredas akut med en DT hjärna med och utan kontrast. Om vi kan nå 80 % alla TIA i SU:s upptagningsområde behövs minst ytterligare c:a 150 DT med kontrast. Rimligen kommer det röra sig om ännu fler eftersom många patienter med suspekt TIA kommer att us men sedan avfärdas pga annan diagnos som hjärntumör, epilepsi. DT hjärna efter minor stroke görs redan idag på flertalet patienter.

*Doppler halskärl efter TIA/minor stroke*: Om vi kan nå 80 % av alla TIA i SU:s upptagningsområde behövs minst ytterligare c:a 100 us göras jmf med idag (beräknat på att 2/3 av TIA-patienterna har symptom från carotisterritoriet). Flertalet minor stroke med carotissymptom undersöks redan idag med Doppler halskärl. Undersökningen måste kunna fås akut dygnet runt eller i ett initialskede minst mellan 8.00-20.00 veckans alla dagar, inte som idag bara kontorstid. Dessutom behöver ytterligare c:a 100 Dopplerundersökningar göras på de patienter med carotisstenos som skickas från övriga VGR till SU för att opereras. Kvaliteten på regionens olika Klin fys lab är skiftande och fram tills de är ackrediterade behöver stenosgraden bekräftas med undersökningar på Klin fys SU.

*MRT hjärna/MR-angiografi*: Minor stroke med dopplerverifierad carotisstenos ska utredas med MRT hjärna/MR-angiografi före carotisoperation. Idag MR-utreds på SU c:a 25 sådana patienter årligen från SU:s upptagningsområde och 35 från övriga VGR. Beräknat på incidensen 110/100 000 och att 15 % har carotisstenos och om vi kan nå 80 % av patienterna behövs ytterligare c:a 70 us. Dessutom behövs ytterligare c:a 70 us för att möta övriga VGR:s behov. Dvs sammanlagt 140 fler us. Utvecklingen internationellt talar för ökad användning av MRT i val av akutbehandlingsstrategi. Att man helt slipper röntgenstråldos är en tydlig fördel, liksom förbättrade möjlighet att se ”vävnad i riskzon” samt bättre avbildning av skador i hjärnstammen.

### **Prognos slutenvårdsbehov**

*Trombolyslarm*: En fyrdubbling av verksamheten för att uppnå 10 % -målet innebär en ökning med 540 trombolyslarm jmf med idag i Göteborg. Med hänsyn till att det

akutmedicinska flödet inom SU:s upptagningsområde normalt i 50 % av fallen går till AKOM SU/S men att ambulanssjukvården har hela Göteborgsregionen som upptagningsområde för trombolyslarm, innebär det en överströmning av ytterligare upp till 225 strokepatienter till SU/S som annars skulle ha vårdats på SU/M eller SU/Ö. (Och dessutom 50 patienter med neurologisk eller invärtesmedicinsk differentialdiagnos). Då den genomsnittliga vårdtiden på SU för strokepatienter är 16 dagar motsvarar det ett behov av ytterligare 10 strokevårdplatser på SU/S alternativt behövs väl utarbetade rutiner för att återföra patienterna till SU/M och SU/Ö. I det senare fallet behövs ytterligare c:a 1 vårdplats för att buffra dessa patienter inför omflyttning .

*Trombolys/trombektomi:* Behandlingen görs vid Neurovaskulära interventionsenheten i samarbete med neuroradiologiska interventionister på Embolab. Efter genomförd behandling övervakas patienten på den Neurovaskulära interventionsenheten och kompletterande akut utredning med fr a Doppler halskärl för att diagnostisera ev bakomliggande carotisstenos. Hjärtembolikälla, abnorm risk för blodproppsbildning eller annan bakomliggande etiologi diagnostiseras för tidig adekvat profylax. Efter 2 dygn kan patienten vanligen flyttas till vanlig strokeenhetsvård på samma avdelning. En ökning med 150 behandlingar enligt ovan medför behov av ytterligare 0,8 vårdplats på den Neurovaskulära interventionsenheten.

*Minor stroke:* Patienterna sköts på den Neurovaskulära interventionsenheten tills Doppler halskärl uteslutit carotisstenos alternativt tills carotisoperation är genomförd. Alla minor stroke i Göteborgsregionen vårdas idag på SU. Men av dem som inkommit till SU/M eller SU/Ö kommer dopplerundersökningen att visa carotisstenos i 40 fall och dessa överförs då till neurovaskulär interventionsenhet för övervakning och avslutande preoperativ utredning (MR; neurolog- och kärlkirurgbedömning;  $\leq 24$  h). Det innebär behov av ytterligare 0,1 vårdplats på den Neurovaskulära interventionsenheten. Minor stroke från övriga VGR med konstaterad carotisstenos (100 fall) som akut överförs till SU/S för övervakning och avslutande preoperativ utredning ger ett behov av ytterligare 0,3 vårdplatser på den Neurovaskulära interventionsenheten.

*TIA:* Alla TIA (mål 80%) som söker akut ska läggas in på den Neurovaskulära interventionsenheten, utredas akut med avseende på carotisstenos, och observeras 3 dygn för att vid återfall i stroke kunna behandlas med trombolys/trombektomi inom 90 minuter. Av dessa kommer 10% att ha en carotisstenos som ska opereras inom 24 timmar. För SU:s del innebär det ett behov av ytterligare 4,8 vårdplatser på den Neurovaskulär interventionsenheten.

Postoperativ vård efter carotisoperation: C:a 170 operationer fler än dagens nivå ger ett behov av ytterligare 1,4 vårdplatser på kärlkirurgen.

### **Ekonomiska konsekvenser**

Tillkommande årlig driftskostnad för den Neurovaskulär interventionsenheten enligt ovan. Beräkningen bygger på de kostnader SU kommer att få utöver den som finns för dagens verksamhet för att omhänderta alla TIA/stroke i SU:s upptagningsområde och kompletterande carotisutredning/ operation för patienter från övriga regionen undantaget den andel (15 %) som i nuläget sköts av Borås sjukhus.

7 vårdplatser/övervakningsplatser neurologi SU (varav 4 med cerebral funktionsmonitorering/ övervakning) i funktion 52 veckor/år: 6 ssk, 2 specläk, 3 underläk, 14 usk, 0,3 kurator, 1,3 läkarsekr (enligt medellön per personalkategori i 2007 års lönenivå)	12,13 mnkr
Lokalkostnad, tvätt, städning, avskrivning utrustning/invest mm	2,40 mnkr
Klinisk fysiologisk utredning: 200 Doppler halskärl	0,35 mnkr
Klinisk neurofysiologisk monitorering (30 poäng/uppkoppling och 20/monitorering, poäng dag 400d/år)	1,26 mnkr
Kostnader läkemedel trombolys: Actilyse® (rtPA)	1,22 mnkr
Kostnader röntgen för angiografi/trombektomi	3,62 mnkr
Kostnader röntgen material vid angiografi/trombektomi	1,50 mnkr
Radiologisk utredning (enligt gällande prislista SU)	
300 DT hjärna	1,04 mnkr
160 DT-angiografi	0,72 mnkr
140 MRT/MRA (60 min)	0,98 mnkr
Klinisk kemi – utredning; laboratorieundersökningar	0,20 mnkr
Tillkommande årligt marginaltillskott för Kärlkirurgi SU/S för ytterligare 170 carotis-TEA (hypotetiskt 50 % kostnadstäckning). Inkluderar kostnaden för postoperativ vård (1,4 vårdplatser)	<u>6,80 mnkr</u>
	= 32,22 mnkr
Investering: Utrustning för cerebral funktionsmonitorering/ klinisk neurofysiologi för 2 övervakningsplatser	<u>0,60 mnkr</u>
	Σ 32,82 mnkr

Beräknad minskning av kostnader pga reducerat antal stroke:  
Enligt Nationella riktlinjerna för strokesjukvård är den totala samhällskostnaden 0,64 milj/nyinsjuknande i stroke (2004 års priser). Beräknat på en reduktion i nivå med 200 stroke: 130 mnkr

**Tabell.** *Strokerelaterade samhällskostnader för en genomsnittlig patient med stroke under dennes återstående livstid.*

<i>Kostnadsslag</i>	<i>Män</i>	<i>Kvinnor</i>
<i>Direkta kostnader</i>	<i>484 000</i>	<i>544 000</i>
<i>Indirekta kostnader</i>	<i>164 000</i>	<i>86 000</i>
<i>Direkta kostnader år 0–4</i>	<i>292 000</i>	<i>320 000</i>
<i>Totala kostnader per person</i>	<i>648 000</i>	<i>630 000</i>

*Sjukdomen stroke ger upphov till stora samhällsekonomiska kostnader. Till skillnad från de flesta andra folksjukdomarna består kostnaderna främst av direkta kostnader för medicinsk vård och rehabilitering och ickemedicinska kostnader för hjälp i hemmet och på sjukhem. De indirekta kostnaderna för sjukfrånvaro och för förtidig död uppgår till ca 20 procent vilket är lågt i jämförelse med många andra sjukdomsgrupper. En förklaring till detta är naturligtvis att de som drabbas av stroke i genomsnitt har uppnått en hög ålder och därigenom inte längre står till arbetsmarknadens förfogande. En annan förklaring står att finna i att strokesjukdomen i jämförelse med andra sjukdomar ger upphov till långa vårdförlopp med stora vårdbehov som avspeglar sig i de höga direkta vårdkostnaderna.*

*Samtidigt bör man vara medveten om sjukdomskostnadsstudiernas svaghet när det gäller att skatta vilka samhällskostnader sjukdomen ger upphov till. De förmår inte fånga kostnaderna i form av lidande hos de drabbade individerna och inte heller kostnaderna hos de anhöriga vars livskvalitet kan påverkas i betydande grad. (Ur Nationella riktlinjerna för strokesjukvård 2005).*

### **Personalmässiga konsekvenser**

Den Neurovaskulära interventionsenheten

6 ssk

2 specläk

3 underläk

14 usk

0,3 kurator

1,3 läkarsekr

Neurovaskulär jourlinje 24 h/dygn för att via Ambulanssjukvården möjliggöra direktinläggning till enheten utan att passera AKOM liksom för att kunna ge trombolys/trombektomi dygnet runt. Kan ombesörjas via omfördelning av resurser från neurologens jourlinje.

En viss utökning av utnyttjandet av jourlinjerna på anestesi, radiologi och klinisk fysik. Ej kostnadsberäknad.

### **Referenser**

- Coull A, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 328: 326–28, 2004.
- Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 65: 371-5, 2005.
- Hallström B, Jönsson A-C, Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21<sup>st</sup> century in southern Sweden: Comparisons with the late 20<sup>th</sup> century and projections into the future. *Stroke* 39: 10-15, 2008.

- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, Von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-29, 2008;
- Koton S, Rothwell PM. Performance of the ABCD and ABCD2 scores in TIA patients with carotid stenosis and atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 24: 231-5, 2007.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Lesèche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 6: 953-60. 2007.
- Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW. Intra-arterial thrombolysis of acute iatrogenic intracranial arterial occlusion attributable to neuroendovascular procedures or coronary angiography. *Stroke* 39: 1491-5, 2008.
- Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 39: 1205-12, 2008.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*; 363: 915-24, 2004.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JNE, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 366: 1773-83, 2005.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 370: 1432-42, 2007.
- Socialstyrelsens statistikdatabas. <http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas/> 2008.
- Strokesjukvård vid SU, 2007. Sten Landahl.
- Swedvasc. <http://www.karlkirurgi.com/swedvasc.aspx/> 2008.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369: 275-82, 2007.
- Wikholm G. Transarterial embolectomy in acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 24: 892-4, 2003.

