

**Kort-HTA****Värdet av perfusion CT-teknik som underlag för handläggning av ischemiskt stroke av okänd varaktighet ("wake up stroke")**

**Förslag/ ställd fråga:** Kan användningen av perfusion CT-teknik möjliggöra att fler patienter som vaknar med strokesymtom och där tidpunkten för insjuknande således är okänd, kan trombolysbehandlas med goda kliniska resultat?

**Frågeställare:**

Dick Stockelberg, verksamhetschef, Medicin- och onkologkliniken, Södra Älvsborgs sjukhus

**Resurspersoner från HTA-centrum:**

Henrik Sjövall, professor samt bibliotekarie Therese Svanberg, med stöd av projektgrupp enligt nedan.

**Handläggning på HTA-centrum:**

- Har pågått som verksamhetsbaserad HTA under perioden 2015-01-26- 2016-02-01. I projektgruppen ingick:  
Alexander Rentzos, specialistläkare, verksamhet Radiologi, SU/Sahlgrenska  
Jan Erik Karlsson, överläkare, verksamhet Neurosjukvård, SU/Sahlgrenska  
Anke Brederlau, specialistläkare, verksamhet Neurosjukvård, SU/Sahlgrenska  
Alexandra Jovanovic, ST-läkare neurologen, Södra Älvsborgs sjukhus (SÄS)  
Katarina Jood, överläkare, verksamhet Neurosjukvård, SU/Sahlgrenska
- Övergick pga bristande underlag till Kort-HTA 2016-02-02 efter diskussioner med gruppen.
- En systematisk litteratursökning har genomförts.
- Den identifierade litteraturen har granskats med checklistor för kohortstudier med kontroller respektive för fallserier.

**PICO (P=Patienter, I=Intervention, C= jämförelse (comparison), O = utfallsmått (outcome))**

P = Vuxna patienter med misstänkt ischemisk stroke där tidpunkten för insjuknandet är okänd ("wake up stroke")

I1= Perfusions-CT baserad intravenös trombolys

I2= Perfusions-CT baserad trombektomi

I3= Perfusions-CT- baserat beslut att avstå från rekanaliserande behandling

C1= Icke Perfusions-CT baserad intravenös trombolys

C2= Icke Perfusions-CT baserad trombektomi

C3= Icke-perfusions-CT baserat beslut att avstå från rekanaliserande behandling.

O=

Critical for decision making (Kritiska)

Mortalitet

Validerade symtomrelaterade skalor (t.ex. Rankin, NIHSS)

Livskvalitet mätt med validerade skalor

Andel symptomgivande intrakraniella blödningar (SICH)

Important but not critical for decision making (Viktiga )

Övriga komplikationer/biverkningar

**HTA-centrums bedömning:**

- Litteratursökningen genererade ett mycket stort antal arbeten som lästes i fulltext. Flertalet arbeten var baserade på olika fördefinierade tidsfönster, både inom ("on label") och utom ("off label") de tidsintervaller där idag trombolytisk intervention anses kunna vara aktuell. Dessa tidsfönster har under åren lopp justerats, vilket skapat en stor heterogenitet i det tidsfönsterbaserade materialet. Att ompröva underlaget för dagens rekommendationer vad gäller möjliga tidsfönster för trombolytisk behandling ansågs ligga utanför frågeställningen. Vi valde därför att exkludera samtliga studier där tiden från symptomdebut kunnat fastställas, dvs utredningen omfattar enbart patienter där tidsfönstret är okänt ("wake-up-stroke"). Detta var också den ursprungliga fokuserade frågan.
- Efter exklusioner enligt ovan återstod en kohortstudie och en fallserie gällande interventionen intravenös trombolys, och två fallserier gällande interventionen endovaskulär trombektomi.
- Bristen på studier gjorde att det inte bedömdes som meningsfullt att göra en fullständig HTA-rapport.
- Den identifierade kohortstudien som gällde intravenös trombolys var baserad på 68 patienter och hade utfallsmåttet mortalitet, symptomgivande intrakraniell blödning och andel patienter utskrivna med god funktionsgrad (modifierad Rankin scale 0-2). Ingen signifikant skillnad sågs för något av de tre utfallen mellan perfusions-CT-baserad och icke-perfusions-CT-baserad handläggning. Studien har betydande brister, framförallt gällande risken för selektionsbias samt bristande precision.
- Fallserierna var rent deskriptiva och kan med tanke på bristen på relevanta kontroller inte ligga till grund för någon slutsats.
- Utfallet vad gäller beslutet att avstå från trombolys eller trombektomi, baserat på perfusions-CT eller på annan grund, är inte studerat.
- Vi konkluderar att det är okänt huruvida perfusions-CT-baserad handläggning förbättrar de kliniska resultaten i gruppen patienter med misstänkt ischemisk stroke, där tiden som gått sedan symptomdebut är okänd ("wake up stroke"). Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).
- 6 kontrollerade studier pågår, enligt sökning i Clinical trials-databasen.

**Sammanfattande utlåtande**

Det är okänt huruvida perfusions-CT-baserad handläggning förbättrar de kliniska resultaten i gruppen patienter med ischemisk stroke, där tiden som gått sedan symptomdebut är okänd ("wake up stroke"). Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

För HTA-centrum 2016-02-23

Henrik Sjövall  
ProfessorTherese Svanberg  
HTA-bibliotekarie

HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2016-02-23

Christina Bergh  
Professor, överläkareMagnus Hakeberg  
Professor, övertandläkareElisabeth Hansson-Olofsson  
Lektor, med drLennart Jivegård  
Universitetslektor, överläkareJenny Kindblom  
Docent, specialistläkareAnders Larsson  
Med dr, överläkareOlle Nelzén  
Docent, överläkareChristian Rylander  
Med dr, överläkareOla Samuelson  
Docent, docentNinni Sernert  
Docent, forskningsledarePetteri Sjögren  
Med dr, tandläkareMaria Skogby  
Med dr, vårdenhetschefAnnika Strandell  
Docent, överläkareTherese Svanberg  
HTA-bibliotekarie**Kort HTA**

Inkomna förslag som bedömts enligt HTA-centrums prioriteringskriterier, men ej genomgått en regelrätt HTA-process. En systematisk litteratursökning har dock utförts, och HTA-centrum har gjort en sammanfattande bedömning över relevant material.

**Literature search:**

Searches were made in PubMed, Embase and the Cochrane Library in February 2015, updated in September 2015. Variations of the words *ct-perfusion*, *stroke*, *thrombolysis* and *thrombectomy* were used in different combinations. The total number of references identified in all the searches was 2337 after deduplication. At least two authors have read all abstracts, identifying 77 articles to be read in full text before the final exclusion. Complete search strategies and a flow diagram of the selection process are available upon request.

The search in clinicaltrials.gov was made in November 2015, using the words ((*Perfusion Imaging OR perfusion-ct OR ct-perfusion OR perfusion-computed tomography OR (perfusion AND ct)*) AND *stroke*) OR (*wake-up stroke OR stroke unknown onset*). This search identified 103 ongoing trials, 6 of these are relevant for the question at issue.

**Included references:**

Cortijo E, Garcia-Bermejo P, Calleja AI, Perez-Fernandez S, Gomez R, del Monte JM, et al. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion. *Acta Neurol Scand.* 2014b;129(3):178-83.

Manawadu D, Bodla S, Jarosz J, Keep J, Kalra L. A case-controlled comparison of thrombolysis outcomes between wake-up and known time of onset ischemic stroke patients. *Stroke.* 2013;44(8):2226-31.

Mokin M, Kan P, Sivakanthan S, Veznedaroglu E, Binning MJ, Liebman KM, et al. Endovascular therapy of wake-up strokes in the modern era of stent retriever thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print]

Natarajan SK, Karmon Y, Snyder KV, Ohta H, Hauck EF, Hopkins LN, et al. Prospective acute ischemic stroke outcomes after endovascular therapy: a real-world experience. *World Neurosurg*. 2010;74(4-5):455-64.

### Other references:

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

[Checklist regarding case series modified from Guo]. [Internet]. [cited 2016 Feb 5]

Available from:

<https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/Granskningsmall%20f%c3%b6r%20fallserier%202015-03-25.docx>

[Checklist from SBU regarding cohort studies. (Modified) Version 2010:1]. [Internet]. [cited 2016 Feb 5]

Available from:

[https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03\\_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupp%202014-10-29.doc](https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupp%202014-10-29.doc)

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2016 Feb 5]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.