

RAPPORT

2020

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Intermitterende pneumatisk
kompresjon for forebygging av
dyp venetrombose ved akutt
hjerneslag

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Intermitterende pneumatisk kompresjon for forebygging av dyp venetrombose ved akutt hjerneslag, en fullstendig metodevurdering

English title Intermittent pneumatic compression for preventing deep vein thrombosis in acute stroke, a health technology assessment

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Liv Giske, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa, *seniorrådgiver Folkehelseinstituttet*
Alexander Tingulstad, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Anna Lien Espeland, *rådgiver, Folkehelseinstituttet*
Elisabet Hafstad, *bibliotekar, Folkehelseinstituttet*
Anna Stoinska-Schneider, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-148-1

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 53 (67 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum RHF i Nye metoder

Emneord(MeSH) Stroke; Intermittent Pneumatic Compression Devices; Venous Thromboembolism; Pulmonary Embolism; Cost; Cost Analysis; Systematic Review

Sitering Giske L, Elvsaa IKØ, Tingulstad A, Espeland AL, Hafstad E, Stoinska-Schneider A. «Intermitterende pneumatisk kompresjon for forebygging av dyp venetrombose ved akutt hjerneslag.» [Intermittent pneumatic compression for preventing deep vein thrombosis in acute stroke] Rapport – 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	4
SAMMENDRAG	5
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY	10
FORORD	14
INNLEDNING	16
Bakgrunn	16
Problemstilling	19
METODE	20
Inklusjonskriterier	21
Eksklusjonskriterier	21
Litteratursøking	22
Artikkelutvelging	22
Metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter (Risk of Bias)	22
Dataekstraksjon	22
Analyser	23
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	23
Etikk	24
RESULTATER	25
Beskrivelser av studiene	25
Risiko for systematiske skjevheter (RoB) i inkluderte studier	27
Effekter av tiltak	28
HELSEØKONOMISK VURDERING	39
Innledning	39
Metode	40
Resultater	41
DISKUSJON	43
Hovedfunn fra den systematiske oppsummeringen	43
Kvaliteten på forskningsresultatene	44
Styrker og svakheter	44

Hvor generaliserbare er resultatene?	45
Overensstemmelse med andre oversikter	45
Diskusjon – helseøkonomi	46
Resultatenes betydning for praksis	48
Kunnskapshull	49
KONKLUSJON	50
REFERANSER	51
VEDLEGG	54
1. Ordliste	54
2. Søkestrategi	54
3. Ekskluderte studier	56
4. Kjennetegn ved inkluderte studier	57
5. Liste over pågående studier	64
6. Metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter	64
7. Resultater fra Dennis 2015: Hvilke pasienter profiterer mest på bruk av IPC	65
8. Prosjektplan	65
9. Modified template/guidance for submission of documentation for Health Technology Assessment (HTA) of medical devices, diagnostic methods and procedures	65
10. Logg	67

Hovedbudskap

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum RHF i Nye metoder oppsummert effekt og sikkerhet samt utført en helseøkonomisk vurdering av intermitterende pneumatisk kompresjon (IPC) sammenliknet med ingen bruk for å forebygge dyp venetrombose hos immobile pasienter med akutt hjerneslag. Vi inkluderte en stor, CLOTS 3, og to små randomiserte kontrollerte studier. Utfall var målt etter 30 dager og etter 6 måneder. Tilliten til effektestimaterne vurderte vi med GRADE (stor, middels, lav eller svært lav tillit).

Vi fant at IPC sammenliknet med ingen IPC ved akutt hjerneslag:

- trolig reduserer risiko for både distal og proksimal venetrombose (GRADE: middels).
- reduserer risiko for proksimale tromboser i minst like stor grad ved hjerneblødning som ved hjerneinfarkt målt etter 30 dager.
- muligens gir liten eller ingen forskjell i risiko for lungeemboli (GRADE: lav).
- muligens gir en liten reduksjon i dødelighet (GRADE: lav), men konfidensintervallet krysser linjen for ingen effekt.
- muligens gir liten eller ingen forskjell i helserelatert livskvalitet (GRADE: lav) og funksjon (GRADE: middels).
- muligens fører til hyppigere hudskader (GRADE: lav), men gir liten eller ingen forskjell i fall med skade eller brudd.

IPC:

- koster omtrent 1 500 kroner per pasient.
- er kostnadsnøytralt sammenliknet med kostnader for behandling av dyp venetrombose i et korttidsperspektiv på 6 måneder.

Tittel:

Intermitterende pneumatisk kompresjon for forebygging av dyp venetrombose ved akutt hjerneslag, en fullstendig metodevurdering

**Publikasjonstype:
Metodevurdering****Hvem står bak denne publikasjonen?**

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF i Nye metoder

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Mars 2020.

Eksterne fagfeller:

Annette Fromm
Overlege PhD MSc (Stroke)
Haukeland universitetssjukehus

Sammendrag

Innledning

Dyp venetrombose (blodpropp) er en potensiell komplikasjon hos immobile pasienter med akutt hjerneslag. Hjerneslag oppstår på grunn av en blodpropp i en arterie i hjernen eller etter en blødning der en blodåre har sprukket. Førstnevnte omtales som hjerneinfarkt og sistnevnte som hjerneblødning. Tidlig mobilisering er beste behandling for å forebygge dyp venetrombose. Når dette ikke er gjennomførbart gis forebyggende blodfortynnende medisin, men dette må brukes med forsiktighet ved hjerneblødninger eller store hjerneinfarkt. For enkelte pasientgrupper kan dermed medikamentell tromboseprofylakse være kontraindisert. Intermitterende pneumatisk kompresjon (IPC) er en mansjett som er koblet til en pumpe som gir et pulserende (intermitterende) lufttrykk rundt beina. Mansjettene legges vanligvis rundt begge legger og lår, og erfaringer fra Haukeland universitetssykehus indikerer at utstyret er enkelt og ikke spesielt tidkrevende å bruke. Behandlingen er antatt å kunne forebygge dyp venetrombose.

Bestillerforum RHF i Nye metoder har bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering av intermitterende pneumatisk kompresjon (IPC) sammenliknet med ingen bruk av IPC for å forebygge dyp venetrombose hos pasienter med hjerneslag.

Metode

I en oppdatering av et metodevarsel fra 2016, utført i november 2019, ble det identifisert flere relevante systematiske oversikter for problemstillingen. En retningslinje fra NICE (2018) med søk fra 2017 var den mest relevante utfra våre inklusjonskriterier, og ble benyttet som grunnlag for å hente ut studier publisert før juni 2017. Vi tok utgangspunkt i søkestrategiene i NICE (2018) og utførte et oppdateringssøk etter randomiserte kontrollerte studier publisert fra juni 2017 til mars 2020. Inklusjonskriteriene var immobile pasienter med akutt hjerneslag som fikk IPC eller IPC pluss behandlingen i kontrollgruppen sammenliknet med standard behandling uten IPC eller ingen behandling. Utfallsmålene var distale og proksimale venetromboser, lungeemboli samt helse relatert livskvalitet og uønskede hendelser.. Risiko for systematiske skjevheter er vurdert for alle studiene. Ved beregning av effektestimater brukte vi relativ risiko (RR) for dikotome utfallsmål, vektet gjennomsnittsdifferanse (MD) for kontinuerlige utfallsmål og beregnet 95 % konfidensintervall (KI). Der det var mulig gjorde vi subgruppeanalyser av pasienter med hjerneinfarkt og hjerneblødning. De viktigste utfallene kvalitetsvurderte vi med GRADE-verktøyet. Tilliten til dokumentasjonen, det vil si om vi har tillit til at

effektestimater ligger nær en sann underliggende effekt, vurderes som stor, middels, lav eller svært lav.

I den helseøkonomiske vurderingen estimerte vi gjennomsnittlige kostnader for forebyggende behandling med IPC samt utførte en kostnad-konsekvensanalyse for en tids horisont på 6 måneder. Vi undersøkte om kostnaden av å forebygge ett tilfelle av dyp venetrombose med bruk av IPC var høyere eller lavere enn å behandle dyp venetrombose.

Resultat

Effekt og sikkerhet

Vi identifiserte ingen nye studier i oppdateringssøket som oppfylte inklusjonskriteriene våre. Totalt inkludert vi tre studier i seks publikasjoner; CLOTS 3 med fire publikasjoner; 2013, 2014 og to fra 2015, Prasad (1982) og Lacut (2005), alle fra NICE (2018). I CLOTS 3 ble IPC (n = 1438) sammenliknet med ingen bruk av IPC (n = 1438) hos pasienter med hjerneslag, både hjerneinfarkt (n = 1211 vs 1217) og hjerneblødning (n = 187 vs 189). Det var ingen forskjell mellom gruppene i andelen pasienter som fikk medikamentell tromboseprofylakse, men noen flere i gruppen uten IPC ble behandlet med heparin. I Lacut (2005) fikk pasienter med hjerneblødning IPC pluss kompresjonsstrømper (n = 74) sammenliknet med kompresjonsstrømper (n = 77). Prasad (1982) oppgir ikke om pasientene hadde hjerneinfarkt eller hjerneblødning. IPC (n = 13) ble sammenliknet med ingen IPC (n = 13). I CLOTS 3 og Lacut (2005) ble IPC-mansjettene lagt rundt begge bein, legger og lår, mens i Prasad (1982) var mansjettene lagt rundt leggene. Hovedanalysene var sammenlikningene av IPC versus ingen IPC (CLOTS 3 og Prasad, 1982).

For IPC sammenliknet med ingen IPC fant vi at dyp venetrombose, både distale (legg) og proksimale (lår), målt etter 30 dager i to studier oppsto hos 239 av 1451 pasienter i IPC-gruppen sammenliknet med 310 av 1451 pasienter i gruppen uten IPC (RR = 0,77 [95 % KI: 0,66 til 0,90]). Tilliten til effektestimater vurderte vi som middels og var til fordel for IPC. Tilsvarende resultater fant vi etter 6 måneder. Proksimal venetrombose målt etter 30 dager i én studie oppsto hos 122 av 1438 pasienter (8,5 %) i IPC-gruppen sammenliknet med 174 av 1438 pasienter (12,1 %) i gruppen uten IPC (RR = 0,70 [95 % KI: 0,56 til 0,87]) til fordel for IPC-gruppen. Tilliten til effektestimater vurderte vi som middels. I en per protokollanalyse av subgruppene med hjerneinfarkt og hjerneblødning var resultatene også til fordel for IPC-gruppen (RR hjerneinfarkt = 0,74 [95 % KI: 0,59 til 0,94] og RR hjerneblødning = 0,40 [95 % KI: 0,20 til 0,77]). For lungeemboli fant vi liten eller ingen forskjell mellom gruppene. Lungeemboli oppsto hos 29 av 1438 pasienter (1,4 %) i IPC-gruppen versus 35 av 1438 pasienter (2,4 %) i gruppen uten IPC; RR = 0,83 (95 % KI: 0,51 til 1,35). Tilliten til effektestimater vurderte vi som lav. Dødelighet etter 30 dager og etter 6 måneder var muligens lavere, men det kunne også være ingen forskjell mellom IPC-gruppen sammenliknet med gruppen uten IPC siden konfidensintervallene krysset linjen for ingen effekt. Etter 30 dager døde 157 av 1451 (10,8 %) i IPC-gruppen versus 190 av 1451 (13,1 %) i gruppen uten IPC, RR = 0,83 (95 % KI: 0,68 til 1,01). Etter 6 måneder var det tilsvarende resultatet 320 av 1438 (22,3 %) versus 361 av 1438 (25,1 %), RR = 0,89 (95 % KI: 0,78 til 1,01). Vi vurderte tilliten til

effektestimatene som lav. Vi gjorde ikke egne analyser av helserelatert livskvalitet og funksjon, men CLOTS 3-studien fant liten eller ingen forskjell mellom pasienter som brukte IPC og pasienter som ikke brukte IPC. Tilliten til resultatene for helserelatert livskvalitet vurderte vi som lav og for funksjon som middels. Hudskader oppsto muligens hyppigere i IPC-gruppen (44 av 1438 versus 20 av 1438, RR = 2,15 [1,30 til 3,50]), mens vi fant liten eller ingen forskjell i fall med skader eller brudd. Tilliten til effektestimatet for hudskader vurderte vi som lav.

Helseøkonomi

Merkostnaden for å behandle én pasient med IPC er omtrent 1 500 norske kroner, mens det koster rundt 32 000 kroner å behandle ett tilfelle av dyp venetrombose. Resultatene fra vår kostnads-konsekvensanalyse viser at det koster omtrent like mye å behandle pasienter med IPC for å unngå ett tilfelle av dyp venetrombose som å behandle ett tilfelle av dyp venetrombose. Dessuten spares pasientene for komplikasjoner.

Diskusjon

Effekt og sikkerhet

Få pasienter med hjerneblødning var undersøkt. Dersom denne pasientgruppen eller pasienter som ikke kan få medikamentell tromboseprofylakse skulle få en dyp venetrombose eller lungeemboli er alternativene for behandling få. Våre resultater indikerer at IPC kan være effektivt for å forebygge dyp venetrombose, og erfaringer med bruk av utstyret indikerer at det er enkelt å bruke.

Vi inkluderte bare randomiserte kontrollerte studier. Uønskede hendelser og bivirkninger som kun er rapportert i kasuistikkstudier, studier uten kontrollgrupper og registerstudier er dermed ikke identifisert, og det kan være en svakhet. Faggruppen som har bistått denne metodevurderingen foreslår at resultater for bruk av IPC, dersom det innføres eller anbefales, registreres i det norske hjerneslagregisteret.

Vi identifiserte ingen nye studier i oppdateringssøket. Dermed bygger både denne og tidligere systematiske oversikter og retningslinjer stort sett på resultatene fra CLOTS 3-studien. Resultatene i alle publikasjonene vil da nødvendigvis bli sammenfallende. Om nye studier er nødvendige kan vurderes.

Resultatene fra denne metodevurderingen indikerer at det kan være kunnskapshull: IPC kan være mest relevant for pasientgruppen med hjerneblødning og for pasienter der medikamentell tromboseprofylakse er kontraindisert. En bredere undersøkelse av pasienter med hjerneblødning og som ikke kan motta standard medikamentell tromboseprofylakse kan være viktig.

Helseøkonomi

Vår helseøkonomiske vurdering er basert på antakelsen om at resultatene av de oppsummerte randomiserte kontrollerte studiene kan overføres til norske forhold. Denne antakelsen byr på noe usikkerhet om lokale variasjoner angående pasientpopulasjon og klinisk praksis i Norge.

Vi valgte å gjøre en kostnad-konsekvensanalyse og dette har noen begrensninger. Blant annet tillater ikke denne typen analyse å sammenlikne tiltaket med andre tiltak på tvers av helsesektoren. Imidlertid kan resultatene belyse relevans og relativ verdi av intervensjon, samt støtte beslutningsprosessen.

Konklusjon

IPC ved akutt hjerneslag hos immobile pasienter kan redusere risiko for dyp venetrombose sammenliknet med ingen bruk av IPC. Dødeligheten var noe lavere i IPC-gruppen enn i gruppen uten IPC, men det er knyttet vesentlig usikkerhet til resultatet. Helserelatert livskvalitet og funksjon så ikke ut til å være forskjellig mellom gruppene, men flere hudskader kan forekomme i IPC-gruppen. Det er omtrent like kostnadskrevende å unngå dyp venetrombose med bruk av IPC, som å behandle dyp venetrombose. IPC er dermed et kostnadsnøytralt tiltak i et korttidsperspektiv på 6 måneder. Studiene inkluderte få pasienter med hjerneblødning, og det kan være relevant å få mer kunnskap om effekt av IPC for disse pasientene. Resultatene i denne metodevurderingen bygger i hovedsak på resultatene fra CLOTS 3-studien og inneholder de samme studiene som i retningslinjen fra NICE (2018).

Key messages

We summarized the efficacy and safety of using intermittent pneumatic compression (IPC) compared with no IPC to prevent deep vein thrombosis in immobile patients with acute stroke. In addition, we conducted a health economic assessment. This report was commissioned by Bestillerforum RHF in Nye metoder. We included one big, CLOTS 3, and two small randomised controlled trials. The outcomes were measured after 30 days and after 6 months. We assessed the confidence in the effect estimates with the GRADE tool (high, moderate, low and very low confidence).

We found that IPC compared with no IPC in immobile patients with acute stroke:

- probably reduces the risk of both distal and proximal venous thrombosis (GRADE: moderate)
- reduces the risk of proximal thrombosis to the same extent in cerebral haemorrhage as in ischemic stroke measured after 30 days
- may make little or no difference in risk of pulmonary embolism compared to no IPC (GRADE: low)
- may lead to a small reduction in mortality (GRADE: low), but the confidence interval crosses the line for no effect
- may make little or no difference in health-related quality of life (GRADE: low) and disability (GRADE: moderate)
- may lead to more frequent skin breaks (GRADE: low), but makes little or no difference in falls with injury or fractures

IPC:

- costs around 1 500 Norwegian kroner per patient
- is cost neutral compared with the costs of treating deep vein thrombosis in the short time horizon of 6 months

Title:

Intermittent pneumatic compression for preventing deep vein thrombosis in acute stroke, a health technology assessment

Type of publication:

Health technology assessment

Publisher:

Norwegian Institute of Public Health

Updated:

Last search for studies:
March 2020.

Peer review:

Annette Fromm
Chief Physician PhD MSc (Stroke)
Haukeland University Hospital

Executive summary

Background

Deep vein thrombosis (blood clot) is a potential complication in immobile patients with acute stroke. Stroke occurs due to a blood clot in an artery in the brain or after a haemorrhage where a blood vessel has ruptured. The former is referred to as ischemic stroke and the latter as cerebral haemorrhage. Early mobilization is the best treatment to prevent deep vein thrombosis. When this is not feasible, prophylactic anticoagulant medicines are given, but must be used with caution in cerebral haemorrhages or massive ischemic strokes. Thus, for some patient groups, pharmaceutical thrombosis prophylaxis may be contraindicated. Intermittent pneumatic compression (IPC) is a device with cuffs connected to a pump that provides a pulsating (intermittent) air pressure around the legs. The cuffs are usually placed around both the lower legs and thighs. The medical staff from Haukeland University Hospital with experience with use of the equipment, indicate that it is simple and not time-consuming. The treatment is supposed to prevent deep vein thrombosis.

Objective

Bestillerforum RHF, the commissioning forum of the The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway (Nye Metoder), has commissioned the Norwegian Institute of Public Health to conduct a health technology assessment of intermittent pneumatic compression compared with no use of IPC to prevent deep vein thrombosis in immobile patients with acute stroke.

Method

We identified several relevant systematic overviews in an update (carried out in November 2019) of a horizon scanning report from 2016. A guideline from NICE (2018) with a search from 2017 was the most relevant review based on our inclusion criteria and was used as a basis for retrieving studies published before June 2017. We used the search strategies from the NICE report (2018) as a starting point and conducted an updated search for randomized controlled trials published from June 2017 to March 2020. The inclusion criteria were immobile patients with acute stroke who received IPC or IPC plus treatment in the control group compared with standard treatment without IPC or no treatment. The outcomes were distal and proximal venous thrombosis, pulmonary embolism as well as health-related quality of life and adverse events. The risk of bias was assessed for all studies. When calculating effect estimates, we used risk ratio

(RR) for dichotomous outcomes, weighted mean difference (MD) for continuous outcomes and calculated 95% confidence intervals (CI). Where possible, we performed subgroup analyses of patients with ischemic stroke and cerebral haemorrhage. We assessed the most important outcomes with the GRADE tool. The certainty of the evidence, i.e. whether we are confident that the effect estimate is close to a true underlying effect, is considered high, moderate, low or very low.

In the health economic assessment, we estimated the average costs of using IPC for prevention of deep vein thrombosis. In addition, we conducted a cost-consequence analysis for the time period of hospitalization. We investigated whether the cost of preventing one case of deep vein thrombosis was higher or lower than treating deep vein thrombosis.

Results

Efficacy and safety

We did not identify any new relevant studies that met our inclusion criteria in the update search. In total, we included three studies in six publications; CLOTS 3 with four publications; 2013, 2014 and two from 2015, Prasad (1982) and Lacut (2005), all included in the report from NICE (2018). In CLOTS 3, IPC (n = 1438) was compared with no IPC (n = 1438) in patients with stroke, both ischemic stroke (n = 1211 vs 1217) and cerebral haemorrhage (n = 187 vs 189). There was no difference between the groups in the proportion of patients receiving prophylactic anticoagulation medicine, but a few more in the no IPC group were treated with heparin. In Lacut (2005), patients with cerebral haemorrhage received IPC plus compression stockings (n = 74) compared with compression stockings (n = 77). Prasad (1982) does not state whether patients had a stroke or cerebral haemorrhage. IPC (n = 13) was compared with no IPC (n = 13). In CLOTS 3 and Lacut (2005) the IPC cuffs were placed around both legs, calves and thighs, while in Prasad (1982) the cuffs were placed around the legs. The main analyses were the comparison of IPC versus no IPC (CLOTS 3 and Prasad, 1982).

For IPC compared to no IPC, we found that deep vein thrombosis, both distal and proximal, measured after 30 days in two studies occurred in 239 of 1451 patients in the IPC group compared with 310 of 1451 patients in the no IPC group (RR = 0.77 [95% CI: 0.66 to 0.90]). Our confidence in the effect estimate is moderate and the effect is in favour of IPC. We found similar results after six months. Proximal venous thrombosis measured after 30 days in one study occurred in 122 of 1438 patients (8.5%) in the IPC group compared with 174 of 1438 patients (12.1%) in the no IPC group (RR = 0.70 [95% CI: 0.56 to 0.87]) in favour of the IPC group. Our confidence in the effect estimate is moderate. For the subgroups ischemic stroke and cerebral haemorrhage, the results were also in favour of the IPC group (RR ischemic stroke = 0.74 [95% CI: 0.59 to 0.94] and RR cerebral haemorrhage = 0.40 [95% CI: 0.20 to 0.77]). For pulmonary embolism, we found little or no difference between the groups. Pulmonary embolism occurred in 20 of 1438 patients (1.4%) in the IPC group versus 35 of 1438 patients (2.4%) in the no IPC group; RR = 0.83 (95% CI: 0.51 to 1.35). Our confidence in the effect estimate is low. Mortality after 30 days and after 6 months was possibly lower, but there could also be no difference between the IPC group compared to the no IPC group

since the confidence intervals crossed the line for no effect. After 30 days, 157 of 1451 (10.8%) died in the IPC group versus 190 of 1451 (13.1%) in the no IPC group, RR = 0.83 (95% CI: 0.68 to 1.01). After 6 months, the corresponding result was 320 of 1438 (22.3%) versus 361 of 1438 (25.1%), RR = 0.89 (95 % CI: 0.78 to 1.01). Our confidence in the effect estimates was low. We did not conduct our own analyses of health-related quality of life and disability, but the CLOTS 3 study found little or no difference between the IPC group and the no IPC group. Our confidence in the results for health-related quality of life is low, and for the results for disability it is moderate. Skin breaks may have occurred more frequently in the IPC group (44 of 1438 versus 20 of 1438, RR = 2.15 [1.30 to 3.50]), while we found little or no difference in falls with injury or fractures. Our confidence in the effect estimate for skin damage is low.

Health economics

The incremental cost of treating one patient with IPC is around 1 500 Norwegian kroner, while treating one case of deep vein thrombosis costs about 32 000 Norwegian kroner. The results from our cost-consequence analysis show that it costs roughly the same to use IPC to prevent one case of deep vein thrombosis as treating one case of deep vein thrombosis. Moreover, the patients are spared for related complications.

Discussion

Efficacy and safety

Few patients with cerebral haemorrhage were studied. Should these patients or other patients who cannot receive anticoagulation medicines, have a deep vein thrombosis or pulmonary embolism, the treatment options are few. Our results indicate that IPC may be effective in preventing deep vein thrombosis, and experience with it indicates that it is easy to use.

We included only randomized controlled trials. Adverse events and side effects that had been reported only in case studies, studies without control groups and in registry studies, were not identified, and this may be a weakness of our review. The expert group that assisted this report suggested that the use of IPC and its results should be registered in the Norwegian Stroke Register, if the technology is routinely adopted in the Norwegian hospitals.

We did not identify any new studies in the update search. Thus, both this and previous systematic reviews and guidelines are largely based on the results from the CLOTS 3 study. The results in all publications will unavoidably overlap. Whether new studies are needed is not clear.

The results from this health technology assessment indicate that there may be knowledge gaps: IPC may be most relevant for the patient group with cerebral haemorrhage and for other patients for whom prophylaxis with antiocoagulants is contraindicated. A broader study of these patient groups may be important.

Health economics

Our health economic assessment is based on the assumption that the results from the summarized randomized clinical trials are transferable to the Norwegian settings. This assumption creates some uncertainty about local variation when it comes to patient population and clinical practice in Norway.

Conclusion

IPC in immobile patients with acute stroke may reduce the risk of deep vein thrombosis compared to no IPC. The mortality was somewhat lower in the IPC group than in the no IPC group, but there is significant uncertainty associated with the result. Health-related quality of life and function did not appear to differ between the groups, but skin breaks may occur more often in patients receiving IPC. It is roughly equally costly to avoid deep vein thrombosis using IPC, as to treat deep vein thrombosis. Therefore, IPC is a cost neutral intervention in the short time horizon of 6 months. The studies included few patients with cerebral haemorrhage, and it may be relevant to gain more knowledge about the effect of IPC for these patients in further studies. The results in this health technology assessment are mainly based on the results from the CLOTS 3 study and includes the same studies as in the guideline from NICE (2018).

Forord

Folkehelseinstituttet har på forespørsel fra Bestillerforum RHF i Nye metoder utarbeidet en fullstendig metodevurdering om bruk av intermitterende pneumatisk kompresjon (IPC) for å forebygge dyp venetrombose hos pasienter med hjerneslag.

Et metodevarsel om «Intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose (DVT) ved hjerneslag» ble publisert i 2016. I møtet den 26.09.2016 ba Bestillerforum RHF Folkehelseinstituttet om å følge med på dokumentasjonen og å melde saken inn på nytt etter cirka et år. En oppdatering av metodevarselet ble utført den 02.10.2019. Basert på dette oppdaterte metodevarselet ble Folkehelseinstituttet i møtet med Bestillerforum RHF den 16.12.2019 bedt om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om effekt, sikkerhet og helseøkonomi ved bruk av intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose hos pasienter med hjerneslag. Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for Nye metoder.

Folkehelseinstituttet følger en felles framgangsmåte i arbeidet med metodevurderingene, dokumentert i håndboka «[Slik oppsummerer vi forskning](#)». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metoden, resultatene og diskusjonen av funnene.

Bidragstere

Prosjektgruppen har bestått av:

Fra FHI:

- Lagleder: Liv Giske, seniorforsker
- Prosjektmedarbeidere: Ida Kristin Ørjasæter Elvsaas, seniorrådgiver, Alexander Tingulstad, seniorrådgiver, Anna Stoinska Schneider, helseøkonom, Anna Lien Espeland, helseøkonom, Elisabet Hafstad, bibliotekar,
- Kontaktpunkt i ledelsen: Martin Lerner, avdelingsdirektør

Eksterne medarbeidere:

- Ellen Brodin, seksjonsoverlege PhD, avdeling for blodsykdommer, Ahus
- Hege Ihle-Hansen, seksjonsoverlege PhD, Nevrologisk avdeling, seksjon for hjerneslag, OUS
- Gitta Rohweder, overlege PhD, spesialist i indremedisin, Avdeling for hjerneslag, St.Olavs hospital, Trondheim
- Elisabeth Stenberg, representant fra Norsk forening for slagrammede

- Åse Humberget, Assisterende avdelingssykepleier, Nevrokirurgisk avdeling, Helse Bergen

En stor takk til Annette Fromm, overlege PhD MSc, Haukeland universitetssjukehus for ekstern fagfellelvurdering samt til Signe Flottorp, seniorforsker og Vida Hamidi, seniorforsker, for intern fagfellelvurdering av rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle fagekspertar og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

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

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Martin Lerner
Avdelingsdirektør

Liv Giske
Lagleder

Innledning

Bakgrunn

Hjerneslag

Hjerneslag rammer rundt 12 000 personer per år i Norge og oppstår etter stopp i blodtilførselen til deler av hjernen, enten på grunn av en blodpropp i arteriene eller etter en blødning der blodåren har sprukket (1). Hjerneslag forårsaket av en blodpropp, kalt hjerneinfarkt, er hyppigst og utgjorde om lag 86 % av alle hjerneslag registrert i Norsk hjerneslagregister (NHR) i 2018 (1). Hjerneslag forårsaket av blødning omtales som hjerneblødning. Gjennomsnittsalder for hjerneslag var 72 år for menn og 77 år for kvinner ifølge denne årsrapporten. Funksjonsutfall etter hjerneslag varierer og er avhengig av hvor store deler av hjernen som blir skadet og hvilket funksjonsnivå pasienten har i utgangspunktet. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, skår 0-42) er en nevrologisk funksjons-skala som måler alvorlighetsgrad av de nevrologiske utfallene ved hjerneslag. Høy totalskår indikerer alvorlige symptomer. Ifølge NHR 2018 hadde 67 % av pasientene «lette slag», definert som NIHSS 0-5, mens 17 % var alvorlig rammet med NIHSS 11 eller mer (1). De fleste gjenvinner helt eller delvis funksjon etter hjerneslaget. Vanlige følgetilstander etter hjerneslaget kan være halvsidige lammelser i ansikt, arm og bein. Andre følgetilstander kan være språkvansker, balanseproblemer, synsutfall, svelgevansker og mer skjulte utfall i form av endret kognisjon, emosjonelle endringer og utmattelse (fatigue). Alvorlig rammede pasienter er ofte relativt immobile i akuttfasen av hjerneslag og er av den grunn også utsatt for komplikasjoner.

Dyp venetrombose og blodpropp

Dyp venetrombose (vanligvis forkortet DVT) er en blodpropp i en av kroppens dype vener som oftest oppstår i legg (distalt) eller lår (proksimalt), men kan også oppstå i bekken, skuldre eller armer. En slik blodpropp hindrer tilbakestrømming av blod til hjertet. Det gir stase i det affiserte området og symptomer som hevelse, smerter og rødhet i huden. Dyp venetrombose kan også være asymptomatisk, og alvorlighetsgraden kan variere. Dersom proppen løsner kan den føres med blodet til lungene. Denne faren er større ved proksimale tromboser enn ved distale. Venøs tromboembolisme (vanligvis forkortet VTE) inkluderer propper dannet i det dype venesystemet samt propper fra venesystemet som har blitt fraktet videre til lungene (embolisert til lungene), kjent som lungeemboli. Det er særlig ved immobilitet som langvarig sengeleie (over tre dager), langvarig stillesitting ved reiser (over åtte timer) eller etter kirurgi at blodpropper kan oppstå. Personer som er spesielt utsatt for venøs tromboembolisme i sykehus er kirurgiske pasienter, pasienter med hjerneslag samt pasienter innlagt grunnet alvorlige

traumer. Andre risikofaktorer for venøs tromboembolisme er blant annet tidligere dyp venetrombose, hormonbruk, alder, inflammatorisk sykdom, kreft, fedme og nyresykdom (nefrotisk sykdom eller genetisk feil). Dyp venetrombose var en hyppig komplikasjon blant slagpasienter med en insidens estimert til 22 – 75 % på 90-tallet (2). Med forbedret akuttbehandling av hjerneslag og tidlig mobilisering har insidensen gått betraktelig ned. CLOTS 1-studien, publisert i 2009, rapporterte en forekomst av dyp venetrombose hos cirka 17 % av slagpasientene (3).

Blodpropp i det dype venesystemet påvises ved sykehistorie, klinisk undersøkelse, blodprøver og ultralydundersøkelse. Blodpropp i lunger påvises vanligvis med CT-undersøkelse med kontrast.

Dagens behandling – profylakse og standard behandling

Tidlig mobilisering er det beste tiltaket for å forebygge venøse blodpropper som komplikasjon til immobilisering etter hjerneslaget. Når dette ikke er gjennomførbart, eller når pasienten i tillegg har risikofaktorer for blodpropp, gis vanligvis blodfortynnende medikamentell behandling i form av lavmolekylært heparin (4). Initierting av denne behandlingen må alltid vektas mot risiko for blødning. Mens antikoagulasjonsbehandling er uproblematisk for pasienter som har gjennomgått et mindre hjerneinfarkt, kan behandlingen ikke i samme grad anvendes hos pasienter som er rammet av hjerneblødning. I følge europeiske retningslinjer fra 2014 er det ikke tilstrekkelige bevis for å gi sterke anbefalinger om hvordan, når og for hvem antikoagulasjon skal gis for å forhindre dyp venetrombose eller forbedre utfallet hos pasienter med hjerneblødning (5). Store hjerneinfarkter innebærer en blødningsfare og kan dermed også utgjøre en kontraindikasjon mot antikoagulasjon. Det er akkurat disse pasientene, med store infarkter eller store hjerneblødninger som er immobiliserte i akuttfasen av hjerneslaget, som dermed er utsatt for størst risiko for dyp venetrombose.

Intermitterende pneumatisk kompresjon

Beskrivelsen av utstyret for intermitterende pneumatisk kompresjon er hentet fra en systematisk kartleggingsoversikt publisert i 2016 ved FHI (6).

«Intermitterende pneumatisk kompresjon består av en mansjett (som regel engangs) som legges rundt føttene, leggene og eventuelt lårene til pasienten. Mansjetten er koblet til en pumpe som blåser inn luft og som gir pulserende (intermitterende) lufttrykk (pneumatisk). Metoden skiller seg fra kompresjonsstrømper som gir et statisk trykk. Både intermitterende pneumatisk kompresjon og kompresjonsstrømper er antatt å forebygge blodproppdannelse (trombose). Intermitterende pneumatisk kompresjon er i større grad enn kompresjonsstrømper antatt å indusere fysiske og biokjemiske prosesser som likner dem man ser når blodkar i leggen og foten aktiveres under gange. Det vil si økt blodgjennomstrømning og dermed forebygging av proppdannelse samt aktivering av fibrinolyse som kan føre til at blodpropper løses opp (7).»

I avsnittet over har vi rettet «løsner» slik det sto i opprinnelige tekst til «løses opp».

IPC antas å være mest aktuelt for pasienter der tidlig mobilisering ikke er mulig, og for pasienter med økt risiko for blødning der medikamentell tromboseprofylakse må brukes med forsiktighet (6). Det er tidligere rapportert at IPC ved akutt hjerneslag kan gi færre tilfeller av dyp venetrombose og noe lavere 30-dagers dødelighet sammenliknet med standard behandling og ingen pneumatisk kompresjon (8).

Prosedyre og erfaring ved legging av IPC

Vi vet ikke i hvilken grad IPC brukes i Norge, men ved avdeling for nevrokirurgi ved Haukeland universitetssykehus brukes IPC for pasienter som ikke kan benytte medikamenter for å forebygge dype venetromboser. Dette gjelder hovedsakelig pasienter som gjennomgår langvarige kirurgiske inngrep, immobiliserte pasienter som har gjennomgått subarachnoidal hjerneblødning og har eksternt ventrikkeldren, eller pasienter med annen risiko for dyp venetrombose og som ikke kan bruke medikamentell profylakse. Sykepleiere, eller sykepleier og lege i samarbeid, vurderer hvem som skal tilbys IPC, og pleiepersonalet legger på og håndterer mansjettene og pumpen. Mansjettene legges rundt legger og lår. Tidsbruk for legging av mansjett er cirka 2-3 minutter. Mansjettene er engangsutstyr, mens luftslangene og pumpen er flergangsutstyr. Inspeksjon av mulige sår gjøres ved å åpne mansjettene og inspisere huden, og det er enklere enn ved bruk av elastiske kompresjonsstrømper. Det er også enklere å håndtere perifere venøse tilganger på føttene ved bruk av IPC enn ved bruk av elastiske strømper. Når pasienten skal på toalettet, trene med fysioterapeut eller mobiliseres tas mansjettene midlertidig av. Luften i mansjettene fylles fra en pumpe som er relativt stillegående. Dersom utstyret ikke fungerer korrekt går en alarm.

Retningslinjer fra ulike land om bruk av IPC og kompresjonsstrømper for å forebygge dyp venetrombose hos pasienter med hjerneslag

I de norske retningslinjene fra 2017 er anbefalingene: «Intermitterende pneumatisk kompresjon har i nyere studier vist en effekt, men er foreløpig ikke brukt i Norge». Videre: «Det ville være av interesse å skaffe seg erfaring med metoden også i Norge, for det finnes retningslinjer av høy kvalitet som anbefaler bruk hos immobiliserte slagpasienter» (4). Om kompresjonsstrømper er anbefalingene: «Kompresjonsstrømper er ikke vist noen dokumentert effekt for å forebygge dyp venetrombose ved hjerneslag, men kan vurderes ved hjerneblødning» (4). I retningslinjene fra USA, Storbritannia (NICE 2018) og i de europeiske retningslinjene anbefales bruk av intermitterende pneumatisk kompresjon ved hjerneslag, men kompresjonsstrømper anbefales ikke eller frarådes («should not be used») (5;8-10). Dette gjelder både etter hjerneinfarkt og etter hjerneblødning. De svenske retningslinjene angir at IPC kan benyttes for å forebygge dyp venetrombose (11). Prioriteten angis som grad 6 (prioritet 1-3 = bør, 4-7 = kan og 8-10 = kan unntaksvis). Videre står det at den positive effekten av tiltaket overgår risiko for hudkomplikasjoner, men at tiltaket er ressurskrevende for pasienten og personalet, og at lavmolekylært heparin er førstevalget ved behandlingen. Elastiske kompresjonsstrømper anbefales ikke (11). Vi fant ikke danske retningslinjer om bruk av IPC ved hjerneslag. Dokumentasjonen i retningslinjene fra USA, Storbritannia og i de europeiske retningslinjene bygger på CLOTS 3-studien (5;8-10).

Problemstilling

Hovedmålet med metodevurderingen er å undersøke effekt og sikkerhet samt å utføre en helseøkonomisk vurdering av intermitterende pneumatisk kompresjon hos immobile pasienter med akutt hjerneslag sammenliknet med standard eller annen behandling. Hensikten med IPC er å forebygge dyp venetrombose (blodpropp). Andre utfallsmål er blant annet lungeembolier, helserelatert livskvalitet og uønskede hendelser.

Metode

Vi har utarbeidet en fullstendig metodevurdering (lenke til prosjektplanen er i vedlegg 8) som inneholder:

1. En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet av intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose hos immobile pasienter med akutt hjerneslag sammenliknet med dagens behandling.
2. En helseøkonomisk vurdering.

I prosjektet inngår en ekstern faggruppe med eksperter innen hematologi og slagmedisin, én representant fra Norsk forening for slagrammede og én sykepleier med spesialkompetanse på utstyret. Faggruppen har bidratt med utforming av problemstillingen, bakgrunnsinformasjon om populasjon, intervensjon og utfallsmål, informasjon om relevante publikasjoner, skriving av bakgrunnsinformasjon og tolkning og diskusjon av resultater. Underveis har faggruppen gitt innspill på prosjektplan og rapport frem til ferdig produkt.

I det oppdaterte metodevarselet fra 2019 (12) ble det identifisert flere relevante systematiske oversikter og retningslinjer (8;13-15) samt kartleggingsoversikten fra FHI (6). Søket i de tre nyeste publikasjonene var alle fra juni 2017. Etter en gjennomgang vurderte vi at retningslinjen fra Storbritannia, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publisert i 2018 (8), og den systematiske oversikten til Zhang og medarbeidere publisert i 2018 (15) var de mest relevante ut i fra våre inklusjonskriterier. Begge hadde inkludert de samme studiene, men Zhang og medarbeidere hadde også inkludert kinesisk-språklige studier som ikke oppfyller inklusjonskriteriene for vår metodevurdering. I NICE (2018) var det i tillegg utført en helseøkonomisk analyse. Vi tok derfor utgangspunkt i NICE (2018) for søkestrategier og oppdaterte søket fra juni 2017 og frem til mars 2020. Vi vurderte metodisk kvalitet i retningslinjen som høy (vedlegg 6). Søket i NICE (2018) ble kvalitetssikret og vurdert av vår bibliotekar.

Siden vi har inkludert flere utfallsmål i denne metodevurderingen enn de som er beskrevet i NICE (2018), har vi benyttet NICE (2018) som grunnlag for å hente ut studier publisert frem til søkedato, det vil si juni 2017. Vi har gjort våre egne analyser for alle utfallsmålene, og også egne Risk of Bias- og GRADE-vurderinger.

Inklusjonskriterier

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier

Vi søkte etter randomiserte kontrollerte studier publisert fra juni 2017 til mars 2020.

Inklusjonskriteriene er:

Populasjon: Personer 18 år eller eldre med akutt hjerneslag og som er immobile etter slaget. Akutt fase defineres til å være en til to uker etter hjerneslaget.

Tiltak:

- Intermitterende pneumatisk kompresjon
- Intermitterende pneumatisk kompresjon i tillegg til behandlingen i kontrollgruppen

Sammenlikning:

- Medikamentell behandling
- Kompresjonsstrømper
- Standard behandling – kombinasjonsbehandling
- Ingen behandling

Utfall:

- Dyp venetrombose, distal og proksimal
- Lungeemboli
- Dødsfall
- Helserelatert livskvalitet
- Uønskede hendelser som:
 - Sår
 - Smerte
 - Forsinket mobilisering
 - Andre rapporterte uønskede hendelser
 - Komplikasjoner som trombose (arterielle) et annet sted – hjerte, nytt slag

Språk: Engelsk, norsk, svensk, dansk

Eksklusjonskriterier

Publikasjonstyper Publikasjonstyper som abstrakter og doktoravhandlinger.

Tiltak Vi vil ikke sammenlikne ulike metoder for intermitterende pneumatisk kompresjon.

Utfall Studier som ikke rapporterer utfall på ett eller flere av våre definerte utfallsmål.

Litteratursøking

Bibliotekaren (EH) oppdaterte og tilpasset litteratursøket i NICE (2018) til vårt forsknings spørsmål. Søket i retningslinjen fra NICE (2018) består av emneord og tekstord for tre søkekomponenter: randomiserte kontrollerte studier, venetrombose og ulike tiltak for tromboseprofylakse, hvor vi har valgt ut den delen som omhandler intermitterende pneumatisk kompresjon (søkestrategi er i vedlegg 2).

Vi har brukt de samme databasene som NICE (2018), dvs. Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), Embase (Ovid) og MEDLINE (Ovid) for å søke etter artikler publisert etter juni 2017.

Vi har gjennomgått referanselister i relevante inkluderte studier for å identifisere ytterligere studier. Vi har også spurt fagekspertene i arbeidsgruppen om de kjenner til ytterligere studier.

Artikkelutvelging

Tre medarbeiderne (AT, IKØE og LG) har gjennomgått de inkluderte studiene i NICE (2018), og to medarbeidere (AT og IKØE) har gjennomgått publikasjonene i oppdateringssøket i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (16). Tittel og sammendrag til alle referanser i oppdateringssøket ble vurdert opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Alle relevante publikasjoner (i NICE (2018) og oppdateringssøket) ble hentet inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Det er fylt ut et inklusjonsskjema for hver publikasjon som finnes i kapittelet «Kjennetegn ved inkluderte studier» (vedlegg 4).

Metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter (Risk of Bias)

To medarbeidere (IKØE og LG) vurderte metodisk kvalitet i NICE (2018) og risiko for systematiske skjevheter (Risk of Bias, RoB) i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister vedlagt Kunnskapscenterets håndbok (16) og «Risk of Bias» skjema for randomiserte kontrollerte studier. Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, ble løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider (AT).

Dataekstraksjon

Én medarbeider (LG) har trukket ut relevante data fra studiene og ført resultatene direkte inn i verktøyet for beregning av effektestimater. Alle dataene er sjekket av en annen medarbeider (AT). Vi har registrert studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, bakgrunnsvariabler, sammenliknende tiltak, utfall og resultater (vedlegg 4).

Analyser

Effektdata er analysert ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5). Der det var mulig og hensiktsmessig sammenstilte vi dataene i metaanalyser. Kriteriene for at de ikke kunne sammenstilles var store ulikheter i inklusjonskriterier for intervensjoner og i behandlingen gitt til sammenlikningsgruppen. Der det var mulig gjorde vi også subgruppeanalyser av pasientpopulasjonene for hjerneinfarkt og hjerneblødning. I beregningene har vi brukt «random effects»-modellen, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. En eventuell statistisk heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vurderte vi med Chi-square (χ^2) test og I-square (I^2) verdier. En høy verdi ($I^2 > 50-60\%$) angir stor heterogenitet mellom studiene. Vi har brukt relativ risiko (RR) for dikotome utfallsmål og vektet gjennomsnittsdifferanse (WMD) for kontinuerlige utfallsmål og beregnet 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne. For flere av utfallsmålene var det bare resultater fra én studie, men effektestimaterne er beregnet på samme måte som i metaanalysene, det vil si ved beregning av relativ risiko (RR).

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne har vi brukt Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (17). Til dette har vi brukt dataverktøyet GRADEpro, <https://gradepro.org/>, (tabell 1). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimaterne er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten.

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering Betydning

Høy	Vi har stor tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimateret: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimateret: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimateret. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav	Vi har svært lav tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi har brukt en norsk oversettelse av standardsetninger som brukes ved formulering av tilliten til effektestimaterne (18).

Etikk

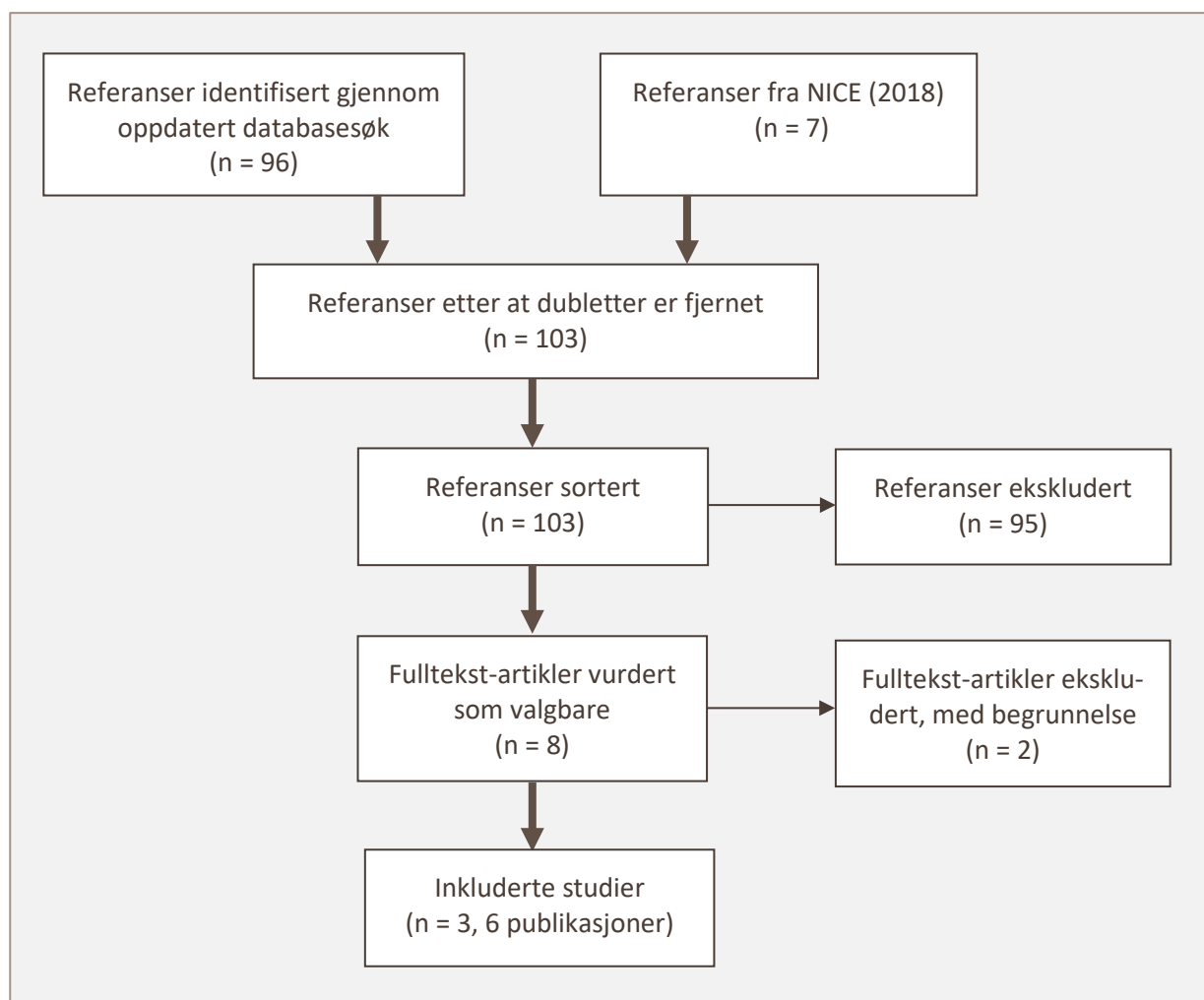
Alle de inkluderte studiene var evaluert og godkjent av de respektives lands etiske komitéer. Et eget kapittel om etikk inngår ikke i metodevurderingen.

Resultater

Beskrivelser av studiene

Resultater av litteratursøket

Søket fra NICE (2018) ble oppdatert i mars 2020 og ga 96 nye treff. Etter gjennomlesning av tittel og sammendrag inkluderte vi én publikasjon til fulltekstgjennomgang fra oppdateringssøket. Fra NICE (2018) identifiserte vi fire mulig relevante studier i syv publikasjoner. Etter fulltekstgjennomgang ekskluderte vi publikasjonen fra oppdateringssøket og én studie (én publikasjon) fra NICE (2018).



Figur 1: Flytskjema over prosessen med utvelgelse av studier

Inkluderte studier

Vi inkluderte tre studier med relevant intervensjon og populasjon; CLOTS 3-studien med fire publikasjoner, inkludert en HTA fra 2015 (19-22), Lacut (2005) (23) og Prasad (1982) (24). I CLOTS 3-studien og Prasad (1982) ble IPC sammenliknet med ingen IPC. I Lacut (2005) ble IPC pluss kompresjonsstrømper sammenliknet med kompresjonsstrømper. Alle de inkluderte studiene ble identifisert via NICE-rapporten (2018). Vi fant ingen nye studier via vårt søk etter litteratur fra juni 2017 til mars 2020. Ekskluderte publikasjoner er listet i vedlegg 3.

I CLOTS 3-studien inngikk 2876 pasienter rekruttert fra 105 (i abstraktet oppgitt som 94) sykehus i Storbritannia. Av disse var hjerneslaget av typen hjerneinfarkt hos 1211 og etter hjerneblødning hos 187 i IPC-gruppen. I kontrollgruppen var de tilsvarende andelene henholdsvis 1217 og 189. Blodpropper ble verifisert med ultralyd, og rutinesjekk ble gjort dag 7-10 og dag 25-30. Forskerne fant ingen forskjeller i bakgrunnsvariabler mellom gruppene. Klinikere ble bedt om å ikke ta hensyn til allokering til behandlingsgruppe når det gjaldt å bestemme hvem som skulle få medikamentell tromboseprofylakse eller behandling etter inklusjon. På den måten skulle begge grupper motta samme bakgrunns-tromboseprofylakse. I løpet av intervensjonsperioden mottok mellom 13 og 17 prosent av pasientene i begge grupper medikamentell tromboseprofylakse eller behandling (vedlegg 4). Noen færre i IPC-gruppen ble behandlet med heparin (182 av 1438 versus 219 av 1438, RR = 0,83 [95 % KI: 0,69 til 1,00] i løpet av intervensjonstiden. Ideelt sett skulle IPC-mansjettene være på i inntil 30 dager på begge bein, legger og lår, mens pasientene var immobile.

I Lacut (2005) inngikk 74 pasienter i gruppen som fikk IPC pluss kompresjonsstrømper og 77 pasienter i gruppen som kun fikk kompresjonsstrømper. Alle pasientene hadde hjerneslag av typen hjerneblødning. Blodpropper ble verifisert med ultralyd og lunge-skanning. Antall dager IPC-mansjettene skulle være på er ikke oppgitt, men de var lagt på begge bein rundt legger og lår.

I Prasad (1982) inngikk 26 pasienter der 13 fikk IPC og 13 pasienter fikk standard behandling. Blodpropper ble verifisert med skanning av perikardiet (hjerterosen) og bein (metoden er beskrevet i artikkelen). IPC-mansjettene skulle være på i 24 timer det første døgnet, deretter i tre timer tre ganger daglig i ni dager. Mansjettene var lagt rundt begge legger.

Øvrige kjennetegn ved inkluderte studier er beskrevet i vedlegg 4.

Tabell 2: Beskrivelse av inkluderte studier

Studie Land	Intervensjon Antall: N Type slag	Kontroll Antall: N Type slag	Utfallsmål / Forskningsspørsmål	Måletidspunkt Tidspunkt 1 Tidspunkt 2 Tidspunkt 3
CLOT 3 Multisenter UK	IPC N=1438 Hjerneinfarkt=1104 Hjerneblødning=163	Ingen IPC N=1438 Hjerneinfarkt=1086 Hjerneblødning=159		
• 2013 (19)			DVT*, LE*, Død, Skader, uønskede hendelser	7-10 dager 25-30 dager 6 måneder
• 2014 (20)			Funksjon OHS HRLQ (EQ5D) DVT*, LE*, død	6 måneder
Lacut (2005) (23) Frankrike	IPC+kompresjonsstrømper N=74 Hjerneblødning=74	Kompresjonsstrømper N=77 Hjerneblødning=77	DVT* og LE* VTE**	Dag 10 30 og 90 dager
Prasad (1982) (24) England	IPC N=13	Ingen IPC N=13	DVT*	Daglig i 10 dager

Forkortelser: DVT: dyp venetrombose, LE: lungeemboli, VTE: venøs tromboembolisme, HRLQ: helse relatert livskvalitet, EQ5D – type spørreskjema for helse relatert livskvalitet, OHS: Oxford Handicap Scale.

*målt med ultralyd eller skanning av lunger eller bein

**klinisk åpenbart, men ikke målt med ultralyd eller lungeskanning

Risiko for systematiske skjevheter (RoB) i inkluderte studier

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene er vist nedenfor i figur 2. I denne type studier er det ikke mulig å blinde pasienter og behandlere. Imidlertid var personalet som utførte målingene blindet. Vi vurderte derfor risikoen for systematiske skjevheter på dette punktet som uklar for CLOTS 3 (2013) og Lacut (2005) siden dyp venetrombose ble verifisert med ultralyd og helse relatert livskvalitet ble vurdert utfra gullstandard (egenrapportering). I hvilken grad personalet som foretok vurderingene av funksjon og predikering av et godt eller dårlig utfall i CLOTS 3 (2014) og CLOTS 3 (2015) var blindet, er uklart. Forfatterne av CLOTS 3- studien påpekte flere potensielle muligheter for risiko for systematiske skjevheter. Dette er anført under «kommentarer» i CLOTS 3 (2013) i «Kjennetegnet ved inkluderte studier» (vedlegg 4). Studien til Prasad og medarbeidere (1982) ga svært lite informasjon.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CLOTS 3 (2013)	+	+	?	+	+	+	?
CLOTS 3 (2014)	+	+	?	+	+	+	?
CLOTS 3 (2015)	+	+	?	+	+	+	?
Lacut (2005)	+	+	?	+	+	?	?
Prasad (1982)	?	?	?	?	?	?	?

Figur 2: Risiko for systematiske skjevheter i de tre randomiserte kontrollerte studiene. CLOTS 3 (2013), CLOTS 3 (2014) og CLOTS 3 (2015) er samme studie, men behandler ulike utfallsmål

Effekter av tiltak

I to studier, CLOTS 3 med tre publikasjoner, 2013 (19), 2014 (20) og 2015 (22), og Prasad (1982), ble IPC sammenliknet med ingen IPC. I én studie, Lacut (2005), ble IPC pluss kompresjonsstrømper sammenliknet med kompresjonsstrømper. I CLOTS 3 brukte enkelte pasienter kompresjonsstrømper i tillegg til behandlingen i intervensjons- og kontrollgruppen. Andelen i IPC-gruppen var cirka 20 % og andelen i kontrollgruppen var kun 6 %. Behandlingen i kontrollgruppen kan dermed ansees å være vesentlig forskjellig i CLOTS 3 og Lacut (2005). Siden få eller ingen retningslinjer anbefaler bruk av kompresjonsstrømper ved hjerneslag, presenterer vi resultatene for «IPC» versus «ingen IPC» og «IPC pluss kompresjonsstrømper» versus «kun kompresjonsstrømper» hver for seg.

Ingen studier hadde «smerte» eller «forsinket mobilisering» som utfallsmål eller «trombose (arteriell) et annet sted – hjerte, nytt slag» som uønsket hendelse. Smerte inngår imidlertid som en delkomponent i EQ-5D som måler helse relatert livskvalitet.

Utfallsmålet «forsinket mobilisering» antar vi gjenspeiles i funksjonsvurderingene som ble målt med Oxford Handicap Scale i CLOTS 3.

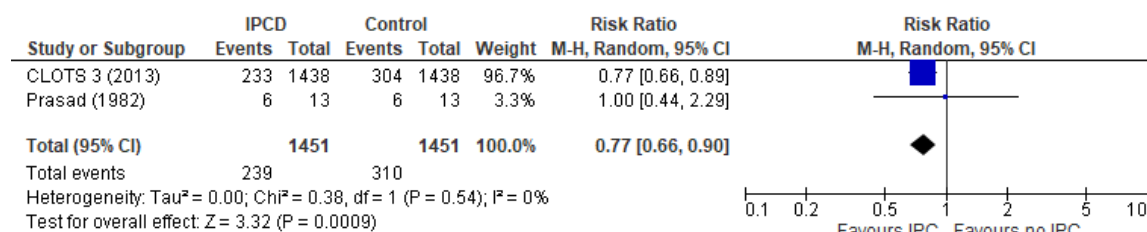
IPC versus ingen IPC

Alle typer dyp venetrombose, distal og proksimal

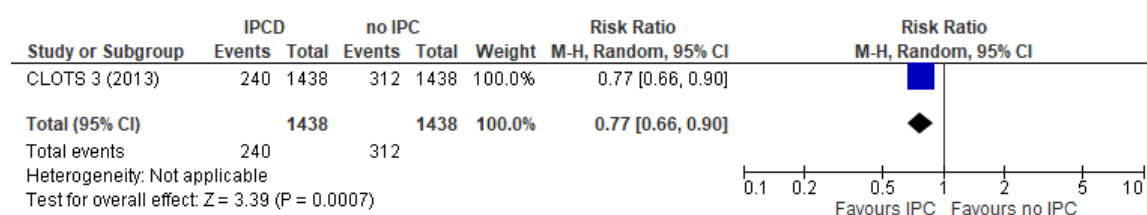
I en metaanalyse av to studier, CLOTS 3 (2013) og Prasad (1982) fant vi at dyp venetrombose oppsto hos 239 av 1451 pasienter i IPC-gruppen sammenliknet med 310 av 1451 pasienter i gruppen som ikke fikk IPC. Dette ga en relativ risiko på RR = 0,77 (95 % KI: 0,66 til 0,90), figur 3, til fordel for IPC. Resultatene for subgruppene klassifisert som hjerneinfarkt og hjerneblødning var ikke oppgitt. Registeringene ble gjort innen 30 dager etter inklusjon/randomisering.

Etter 6 måneders oppfølging var antall pasienter med dyp venetrombose 240 av 1438 i IPC-gruppen sammenliknet med 312 av 1438 i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 0,77 [95 % KI: 0,66 til 0,90], figur 4, til fordel for IPC). Resultatene var bare oppgitt i CLOTS 3-studien.

Vi fant at IPC trolig reduserer risiko for dyp venetrombose sammenliknet med behandling uten IPC etter 30 dager og etter 6 måneder. Tilliten til effektestimaterne vurderte vi som middels (GRADE, se tabell 5).



Figur 3: Distal og proksimal dyp venetrombose i to studier, CLOTS 3 (2013) og Prasad (1982) etter 30 dager



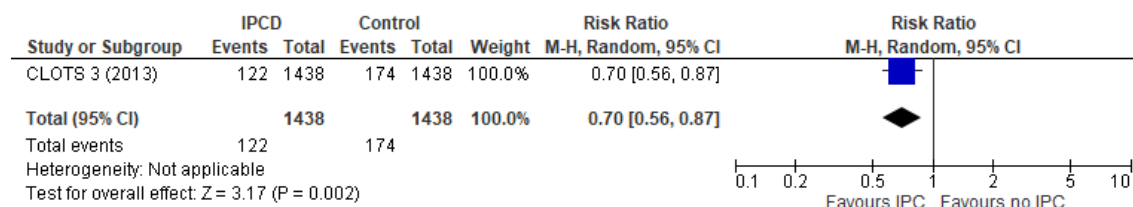
Figur 4: Distal og proksimal dyp venetrombose i CLOTS 3 (2013) etter 6 måneder

Proksimal trombose

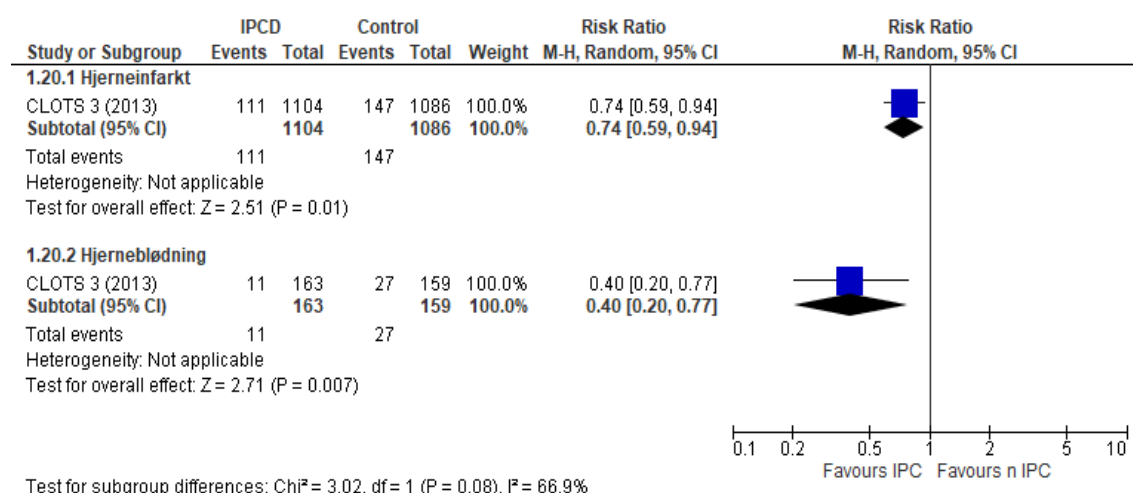
Antall pasienter med proksimal trombose etter 30 dager var bare oppgitt i CLOTS 3 (2013), se figur 5. Proksimal venetrombose oppsto hos 122 av 1438 pasienter i IPC-gruppen sammenliknet med 174 av 1438 pasienter i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 0,70 [95 % KI: 0,56 til 0,87] til fordel for IPC-gruppen, figur 5a). I en per protokollanalyse av subgruppene med hjerneinfarkt, klassifisert som henholdsvis hjerneinfarkt og som hjerneblødning, var resultatene også til fordel for IPC-gruppen (RR hjerneinfarkt = 0,74 [95 % KI: 0,59 til 0,94] og RR hjerneblødning = 0,40 [95 % KI: 0,20 til 0,77], figur 5b). I

per protokollanalysen er pasienter som døde uten å ha fått en dyp venetrombose (n = 323) eller vært gjennom en ultralydundersøkelse (n =41) ekskludert.

Vi fant at IPC trolig reduserer risiko for proksimal venetrombose sammenliknet med pasienter som ikke får IPC. Tilliten til effektestimaten vurderte vi som middels (GRADE for alle typer hjerneslag, tabell 5)



Figur 5a: Proksimal trombose etter 30 dager



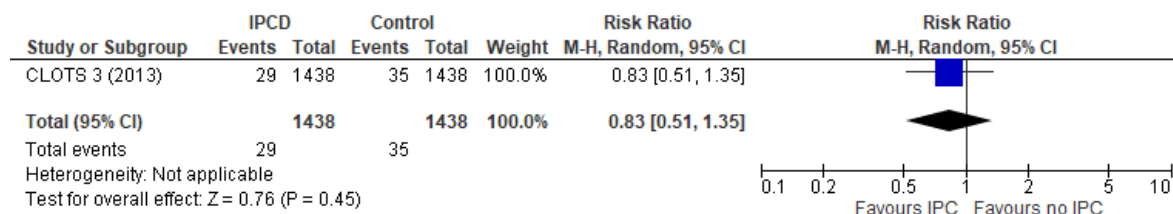
Figur 5b: Proksimal trombose for subgruppene hjerneinfarkt og hjerneblødning

Dersom subgruppen med hjerneinfarkt sammenliknes med subgruppen med hjerneblødning gir dette en relativ risiko for proksimal trombose på RR = 1,49 (95 % KI: 0,82 til 2,71) som indikerer liten eller ingen forskjell mellom gruppene.

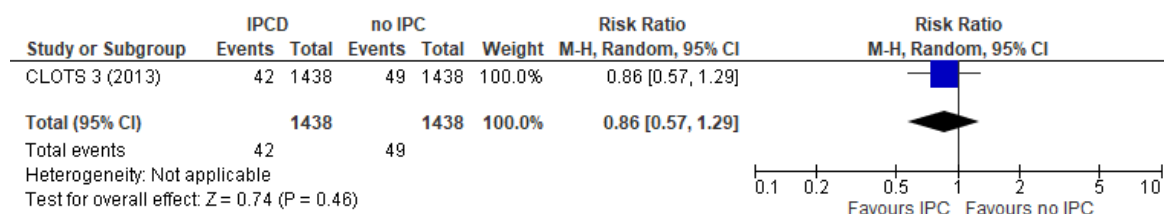
Lungeemboli

Lungeemboli eller lungeemboli etter 30 dager var bare oppgitt i CLOTS 3 (2013). Lungeemboli oppsto hos 29 av 1438 pasienter i IPC-gruppen versus 35 av 1438 pasienter i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 0,83 [95 % KI: 0,51 til 1,35], figur 6). Etter 6 måneder hadde 42 av pasientene i IPC-gruppen og 49 av pasientene i gruppen som ikke fikk IPC fått lungeemboli (RR = 0,86 [95 % KI: 0,57 til 1,29], figur 7).

Vi fant at IPC muligens gir liten eller ingen forskjell i risiko for lungeemboli hverken etter 30 dager eller etter 6 måneder sammenliknet med ingen behandling med IPC. Tilliten til effektestimaten vurderte vi som lav (GRADE, tabell 5).



Figur 6: Lungeemboli etter 30 dager



Figur 7: Lungeemboli etter 6 måneder

Alle dype venetromboser samt lungeemboli

I CLOTS 3-studien oppga forskerne at antall pasienter med dype venetromboser uansett lokalisasjon (distalt, proksimalt eller i lunger) var 248 av 1438 i IPC-gruppen sammenliknet med 325 av 1438 i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 0,76 [95 % KI: 0,66 til 0,88], til fordel for IPC, figur 8).



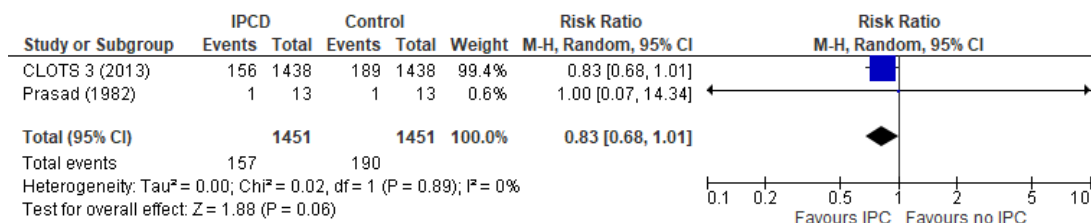
Figur 8: Distal og proksimal dyp trombose samt lungeemboli

Dødsfall innen 30 dager og 6 måneder

To studier, CLOTS 3 og Prasad (1982) rapporterte 30-dagers dødelighet. I IPC-gruppen døde 157 av 1451 pasienter i løpet av de første 30 dagene sammenliknet med 190 av 1451 pasienter i gruppen som ikke fikk IPC. Fra metaanalysen av studiene fant vi en relativ risiko på 0,83 (95 % KI: 0,68 til 1,01), figur 9. Punkttestimatet indikerer en mulig fordel for IPC, men konfidensintervallet krysser 1. Dødsårsak var ikke oppgitt.

CLOTS 3 hadde oppfølging etter 6 måneder og rapporterte at antall dødsfall i IPC-gruppen var 320 av 1428 sammenliknet med 361 av 1438 i gruppen som ikke fikk IPC. Relativ risiko var RR = 0,89 (95 % KI: 0,78 til 1,01, figur 10). Også her indikerer punkttestimatet en mulig fordel for IPC, men konfidensintervallet krysser 1. Dødsårsak var ikke oppgitt.

Vi fant at i gruppen som fikk IPC var risiko for død etter 30 dager og etter 6 måneder muligens noe redusert sammenliknet med pasienter som ikke fikk IPC. Imidlertid inkluderer også konfidensintervallet liten eller ingen forskjell mellom gruppene. Tilliten til effekttestimatene vurderte vi som lav (GRADE, tabell 5).



Figur 9: Antall dødsfall i IPC-gruppen sammenliknet med gruppen som ikke fikk IPC

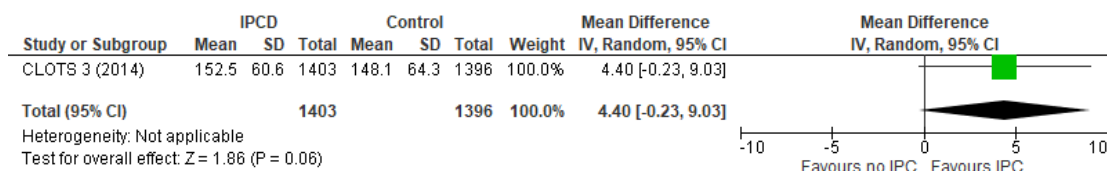


Figur 10: Dødsfall innen 6 måneder

Forskerne i CLOTS 3 (2013) beregnet også en kumulativ hazard ratio for død i løpet av 6-måneders perioden, og fant at risikoen for død var lavere i IPC-gruppen enn i gruppen som ikke fikk IPC (HR = 0,86 [95 % KI: 0,74 til 0,99, p = 0,042]).

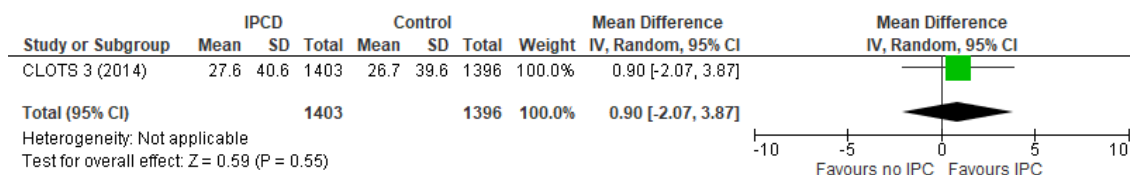
Overlevelse

I CLOTS 3 (2014) rapporterte forskerne at overlevelse i IPC-gruppen i gjennomsnitt var 4,4 (95 % KI: -0,23 til 9,03) dager lengre etter 6 måneder sammenliknet med gruppen som ikke fikk IPC (figur 11)



Figur 11: Overlevelse ved 6 måneders oppfølging

Selv om pasientene i IPC-gruppen muligens kunne ha noe lengre overlevelse (figur 10), rapporterte forskerne i CLOTS 3 at den gjennomsnittlige kvalitetsjusterte overlevelsen etter 6 måneder bare var MD = 0,90 (95 % KI: -2,07 til 3,87) dager mer i IPC-gruppen enn i gruppen som ikke fikk IPC (figur 12).



Figur 12: Kvalitetsjustert overlevelse etter 6 måneder

Helserelatert livskvalitet

Én studie, CLOTS 3 (2014), målte helserelatert livskvalitet etter 6 måneder med spørreskjemaet EQ-5D-3L. Smerte inngår som ett av delspørsmålene i spørreskjemaet. I studien ble svaralternativene fra EQ-5D-3L konvertert til en indeksverdi fra 1 (perfekt helse) til -0,5 (dårligst mulig helse) basert på Storbritannias populasjonspreferanser. Dermed utgjør spennvidden av nytteverdien en helsetilstand som er dårligere enn død (nytteverdi 0). Det finnes en norsk beskrivelse av EQ-5D (25).

Ifølge forskerne i CLOTS 3-studien var det ingen forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen, og median nytteverdi for helserelatert livskvalitet for overlevende var 0,26 (interkvartil range [IQR]: -0,07 til 0,66) i IPC-gruppen og 0,27 (IQR: -0,06 til 0,64) i gruppen som ikke fikk IPC (p = 0,952).

Vi vurderte tilliten til resultatet som lav fordi medianverdi med konfidensintervall for forskjell mellom gruppene ikke var gitt (GRADE, tabell 5).

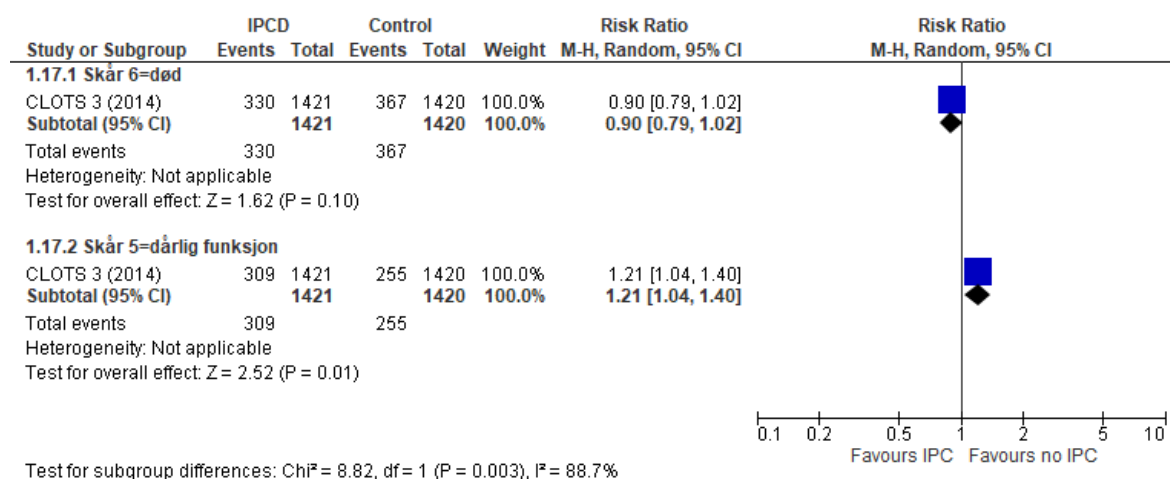
Funksjon

Ingen studier hadde forsinket mobilisering som utfallsmål, men dette utfallsmålet vil kunne inngå i utfallsmålet «funksjon (disability)» som ble målt i CLOTS 3 (2014) ved oppfølging etter 6 måneder. Funksjon ble målt ved Oxford Handicap Scale (OHS) med skala fra 0 (best mulig) til 6 (død), se tabell 3. I analysen i studien ble svarene dikotomisert som 0-2 versus 3-6. Skåringer på OHS var oppgitt for 1421 pasienter i IPC-gruppen og for 1420 i gruppen som ikke fikk IPC. Forskerne rapporterte at de ikke fant noen forskjell mellom gruppene estimert ved odds ratio, OR = 0,99 (95 % KI: 0,83 til 1,19, p=0,93). De rapporterte også at antall døde (skår = 6) muligens kunne være høyere i gruppen som ikke fikk IPC, mens antallet som overlevde med veldig dårlig funksjon (skår = 5) var høyere i IPC-gruppen (figur 13).

Ut fra rapporteringen i CLOTS 3 vurderte vi at det var liten eller ingen forskjell i funksjon mellom IPC-gruppen og gruppen som ikke fikk IPC. Tilliten til effektestimater målt ved OR vurderte vi som middels (GRADE, tabell 5). Ifølge forfatterne av CLOTS 3-studien (2014) ga IPC ga noen færre dødsfall (skår 6 = død), mens antallet som overlevde med svært dårlig funksjon (skår 5: svært dårlig funksjon) var noe høyere enn i gruppen som ikke fikk IPC (figur 13).

Tabell 3: Skår på Oxford Handicap Scale (OHS) (0 til 6 der 0 = best mulig og 6 = død) i gruppen som fikk IPC sammenliknet med gruppen som ikke fikk IPC ved 6 måneders oppfølging

OHS	Skår	0-6	0	1	2	3	4	5	6
IPC	Antall	1421	45	94	156	306	181	309	330
	%	100	3,2	6,6	11,0	21,5	12,7	21,7	23,2
No IPC	Antall	1420	45	92	156	320	185	255	367
	%	100	3,2	6,5	11,0	22,5	13,0	18,0	25,8



Figur 13: Antall pasienter med skår = 6 (død) og skår = 5 (svært dårlig funksjon) i IPC-gruppen og i gruppen som ikke fikk IPC

Uønskede hendelser innen 30 dager; hudskader, fall og brudd

Uønskede hendelser som oppsto i CLOTS 3 (2013) er presentert i tabell 4. Prasad (1982) oppga ingen uønskede hendelser. Hudskader oppsto hos 44 av pasientene i IPC-gruppen i CLOTS 3-studien sammenliknet med 20 av pasientene i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 2,15 [95 % KI: 1,30 til 3,50], tabell 4). Resultatene er til fordel for gruppen som ikke fikk IPC. Forskerne oppga at 10 (23 % av 44) av disse hudskadene skyldtes IPC. Antall fall med skade var 33 i IPC-gruppen og 24 i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 1,38 [95 % KI: 0,82 til 2,29]). Ett av fallene med skade skyldtes IPC. Antall brudd var 4 i IPC-gruppen og 4 i gruppen som ikke fikk IPC (RR = 1,00 [95 % KI: 0,25 til 3,99], tabell 4).

Vi fant at IPC muligens gir flere hudskader, men det er liten eller ingen forskjell i fall med skade eller brudd sammenliknet med behandling uten IPC. Vi vurderte tilliten til resultatet for hudskader som lav (GRADE, tabell 5).

Tabell 4: Uønskede hendelser som hudskader og fall med skade rapportert i CLOTS 3 (2013)

Utfall	IPC N=1438 (%)	Ingen IPC N=1438 (%)	Relativ risiko, RR (95 % KI)
Hudskader	44 (3,1)	20 (1,4)	2,15 (1,30 til 3,50)
Hudskader som skyldtes IPC	10 (0,7)	0 (0,0)	
Fall med skade	33 (2,3)	24 (1,7)	1,38 (0,82 til 2,29)
Fall med skade som skyldtes IPC	1 (0,1)	0 (0,0)	
Brudd	4 (0,3)	4 (0,3)	1,00 (0,25 til 3,99)

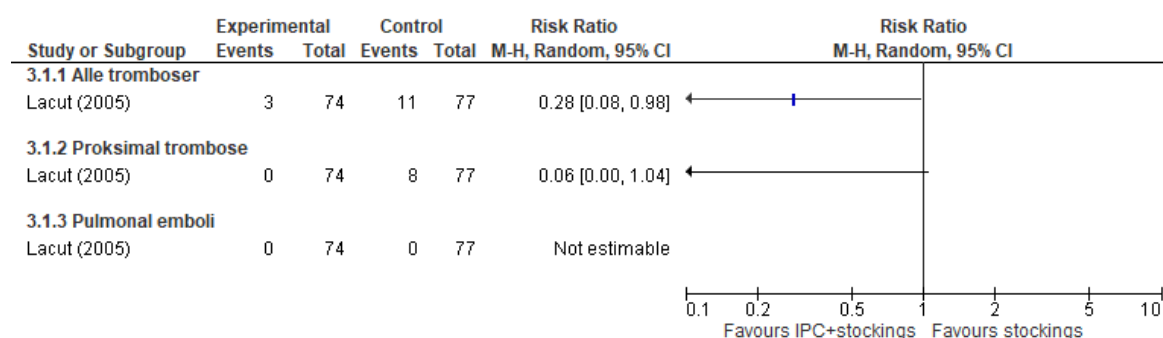
IPC pluss kompresjonsstrømper versus kompresjonsstrømper

Én studie av pasienter med akutt slag som skyldtes hjerneblødning, Lacut (2005), undersøkte effekten av IPC pluss kompresjonsstrømper sammenliknet med kompresjonsstrømper for forebygging av dyp venetrombose, proksimal venetrombose og lungeemboli.

Dyp venetrombose, proksimal venetrombose og lungeemboli

I studien til Lacut (2005) oppsto dyp venetrombose hos 3 av 74 pasienter i IPC pluss kompresjonsstrømpe-gruppen sammenliknet med 11 av 77 pasienter i gruppen som kun fikk kompresjonsstrømper (RR = 0,28 [95 % KI: 0,08 til 0,98], figur 14). Proksimal trombose oppsto ikke i IPC pluss kompresjonsstrømpe-gruppen, men hos 8 i gruppen som kun fikk kompresjonsstrømper (RR = 0,06 [95 % KI: 0,00 til 1,04], figur 14). Lungeemboli oppsto ikke i noen av gruppene.

Få pasienter var undersøkt i studien til Lacut (2005), og vi har svært lav tillit til effekt-estimatene (GRADE, tabell 6).

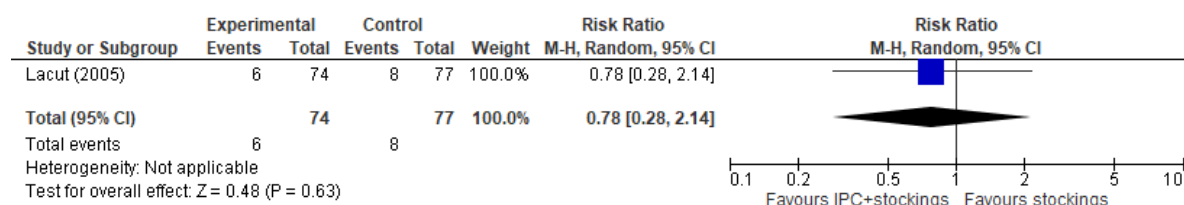


Figur 14: Alle dype venetromboser, proksimal venetrombose og lungeemboli

Dødsfall etter 10 dager og uønskede hendelser

Fjorten pasienter, 6 pasienter i gruppen som fikk IPC pluss kompresjonsstrømper og 8 i gruppen som kun fikk kompresjonsstrømper, døde før de fikk gjort undersøkelser med ultralyd dag 10 (RR = 0,78 [95 % KI: 0,28 til 2,14], figur 15).

Vi vurderte tilliten til effekt-estimatet som svært lav (GRADE tabell 6).



Figur 15: Dødsfall etter 10 dager

Fjorten pasienter (18,9 %) av de 74 som fikk IPC i studien til Lacut (2005) tolererte ikke dette utstyret og fjernet utstyret innen fem dager etter randomisering.

Hvilke pasienter har mest nytte av IPC?

Forskerne i CLOTS 3-studien (2015) hadde undersøkt hvilke pasienter som profitterte mest på IPC. Vi gjengir resultatene i artikkelen, og har ikke gjort egne beregninger:

Ved baseline delte forskerne i CLOTS 3-studien (22) alle pasientene inn i fem kategorier som skulle predikere risiko for et godt utfall etter slag. Metoden kalles Six Simple Variable modell (26) og baseres på alder, tilstand før slaget med hensyn på uavhengighet i dagliglivet (ADL-funksjon), evne til å løfte begge armer opp av sengen, evne til å gå uten hjelp samt evne til å snakke og ikke være forvirret (normal verbal-komponent på Glasgow Coma Scale). Forskerne fant at for pasientene som hadde det beste predikerte utfallet hadde allokering til IPC liten effekt på dyp venetrombose og overlevelse (odds reduksjon: 7 % (95 % KI: -82 til 52)). For pasientene med verst predikert utfall ga allokering til IPC reduksjon i dyp venetrombose (odds reduksjon 35 %) og bedret overlevelse (17 %). Det samme gjaldt for de tre kategoriene i midten med en risikoreduksjon målt ved odds for dyp venetrombose på 34 – 43 % og bedring i overlevelse på 11 – 13 % (se vedlegg 7). Forskernes konklusjon var at for de fleste immobile pasienter vil IPC ha en god effekt på forebygging av dyp venetrombose og på overlevelse med unntak for gruppen som har et godt predikert utfall etter slaget. Videre mente de at en individuell vurdering ville være nyttig, både der man forventet liten effekt fordi pasientene hadde så god prognose uansett, men også der pasientene var så dårlige og utsiktene til overlevelse så liten at en IPC ville være hensiktsløs (nytteløs).

GRADE

Nedenfor har vi oppsummert GRADE-vurderingene våre for IPC sammenliknet med ingen IPC i tabell 5.

Tabell 5: GRADE-vurderinger for IPC sammenliknet med ingen IPC

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatet (GRADE)
	Risiko med ingen IPC	Risiko med IPC			
Alle dype venetromboser - distal og proksimal etter 30 dager	210 per 1 000	161 per 1 000 (138 til 189)	RR 0.77 (0.66 til 0.90)	2902 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ¹
Proksimal venetrombose etter 30 dager	121 per 1 000	85 per 1 000 (68 til 105)	RR 0.70 (0.56 til 0.87)	2876 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ¹
Lungeemboli etter 30 dager	24 per 1 000	20 per 1 000 (12 til 33)	RR 0.83 (0.51 til 1.35)	2876 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}
30 dagers dødelighet	131 per 1 000	109 per 1 000 (89 til 133)	RR 0.83 (0.68 til 1.01)	2876 (2 RCTer)	⊕⊕○○ LAV ³
Helserelatert livskvalitet etter 6 måneder	-	-	-	(1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^{1,4}
Funksjonsskår dikotomisert 0-2 og 3-6 etter 6 måneder	-	-	OR 0.99 (0.83 til 1.19)	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{1,5}
Uønskede hendelser, hudskader etter 30 dager	14 per 1000	31 per 1 000 (18 to 52)	RR 2.20 (1.30 til 3.71)		⊕⊕○○ LAV ^{1,2}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Forklaringer:

1. pasienter og behandlere var ikke blindet. Vi har trukket et halvt poeng for «performance bias» og et halvt poeng fordi det hovedsakelig var én studie (CLOTS 3)- men multisenter
2. få hendelser og bredt konfidensintervall
3. konfidensintervallet krysser linjen for ingen forskjell mellom gruppene / ingen effekt, men punkttestimatet indikerer en effekt og vi trekker 1,5 (imprecision). Vi trekker også 0,5 fordi det hovedsakelig én studie – men multisenter (CLOTS 3).
4. ikke oppgitt forskjell mellom gruppene, men kun median og IQR for hver gruppe samt p-verdi. Trekker 1
5. beregningene er hentet fra artikkelen. Punkttestimatet ligger på 1, og konfidensintervallet er relativt smalt. Vi trekker ikke

Nedenfor er GRADE-vurderingene for IPC pluss kompresjonsstrømper sammenliknet med kun kompresjonsstrømper gitt:

Tabell 6: GRADE-vurderinger av resultatene fra studien til Lacut (2005) der IPC pluss kompresjonsstrømper sammenliknes med kun kompresjonsstrømper

IPC sammenliknet med ingen IPC for forebygging av dyp venetrombose					
Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatet (GRADE)
	Risiko med ingen IPC	Risiko med IPC			
Alle dype venetromboser - distal og proksimal	143 per 1 000	40 per 1 000 (11 til 140)	RR 0.28 (0.08 til 0.98)	151 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2}
Proksimal venetrombose	104 per 1 000	6 per 1 000 (0 til 108)	RR 0.06 (0.00 til 1.04)	151 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2}
Lungeemboli	0 per 1 000	0 per 1 000 (0 til 0)	Ikke beregnet	151 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2}
30 dagers dødelighet	104 per 1 000	81 per 1 000 (29 til 222)	RR 0.78 (0.28 til 2.14)	151 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{2,3}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Forklaringer:

1. ikke mulig å blinde pasienter og behandlere
2. få hendelser, svært vide konfidensintervall og én studie. Trekker 2 (imprecision)+1 (other bias)
3. trekker ikke for manglende blinding

Helseøkonomisk vurdering

Innledning

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenliknende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Den vurderte intervensjonen sammenlikner man som regel med dagens praksis. Analysen som beregner kostnaden per inkrementelle helseeffekt kaller vi for en kostnadseffektivitetsanalyse. Resultater av en kostnadseffektivitetsanalyse uttrykkes som ICER (incremental cost-effectiveness ratio):

$$ICER = \frac{Cost_{intervention} - Cost_{comparator}}{Effect_{intervention} - Effect_{comparator}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Resultatet fra en kostnadseffektivitetsanalyse, uttrykt ved kostnad per ekstra effekt, kan gi informasjon til beslutningstakere om intervensjonen bør tas i bruk eller ikke. Helseeffekt av tiltaket kan måles på ulike måter: vunnet levetid, unngåtte komplikasjoner, unngåtte tilfeller eller andre sykdomsspesifikke mål. Regjeringens melding om prioritering i helsetjenesten anbefaler kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis, CUA) som analyse og kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som mål for helsegevinst (27) i helseøkonomiske vurderinger av tiltak. Valg av type analyse er imidlertid avhengig av problemstillingen og ofte av tilgjengeligheten og påliteligheten av data.

Når effektdokumentasjon tyder på at den nye intervensjonen har en bedre effekt og samtidig er mer kostbar enn dagens praksis, bør man vurdere om de eventuelle inkrementelle kostnader ved å innføre tiltaket står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

Grunnlag for prioritering i helsetjenesten

Tiltak i norsk helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (27). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte samt å belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse, som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell.

Metode

Resultatene fra vår systematiske oversikt om effekt og sikkerhet fant at IPC trolig reduserer risiko for dyp venetrombose (både symptomatisk og asymptomatisk) sammenliknet med behandling uten IPC hos immobile pasienter med akutt hjerneslag inntil 6 måneder etter hjerneslaget, se figur 3 og 4. Relativ risiko er 0.77 (95 % KI: 0.66 til 0.90).

Vi utførte en kostnad-konsekvensanalyse basert på «number needed to treat» (NNT), det vil si, antall pasienter som må behandles for at man skal få én ekstra pasient frisk i forhold til ingen (eller en annen) behandling (28). Vi beregnet kostnader forbundet med å legge IPC til dagens praksis for en sengeliggende pasient med akutt hjerneslag. Med NNT kunne vi si hvor mye det koster å forebygge én hendelse av dyp venetrombose med bruk av IPC. I tillegg anslø vi kostnader ved å behandle ett tilfelle av dyp venetrombose med et tidsperspektiv på 6 måneder. Dermed kunne vi undersøke om kostnaden av å forebygge ett tilfelle av dyp venetrombose med bruk av IPC, er høyere eller lavere enn å behandle dyp venetrombose.

Kostnader knyttet til IPC

For å anslå pris på utstyret kontaktet vi syv leverandører. Til dem vi fikk kontakt med sendte vi et skjema med spørsmål om utstyret (vedlegg 9). Vi mottok utfylt skjema fra fire leverandører: Cardinal Health, DS MAREF, Arjo Huntleigh og DJO. På bakgrunn av prisinformasjon fra leverandørene, beregnet vi en gjennomsnittspris på forbruksmateriell ved bruk av IPC. Pumpen kan brukes av flere pasienter og over lengre tid, og pumpekostnad per pasient avhenger av hvor mange pasienter pumpen blir brukt til. Vi har valgt å ekskludere denne kostnaden fra beregningene fordi dette trolig utgjør en liten sum, og vi er usikre på hvor mange pasienter utstyret vil brukes på årlig.

Antall mansjetter per pasient og dager med bruk ble basert på i CLOTS 3-studien og informasjon fra fagekspert. Vi antok at en gjennomsnittlig pasient bruker IPC i åtte dager (median fra CLOTS 3-studien) og forbruker ett par engangsmansjetter.

Tidsbruk for sykepleier til å sette på, monitorere og rengjøre utstyret ble basert på informasjon fra en av våre fagekspertene og anslag fra CLOTS 3-studien, og var 2,42 timer per pasient. Arbeidskostnader for sykepleier baserte vi på på gjennomsnittlig årslønn for sykepleiere, inkludert sosiale kostnader (29), som var 662 316 kroner.

Kostnader knyttet til behandling av dyp venetrombose

Kostnad for å behandle dyp venetrombose fant vi ved hjelp av regelverket for innsatsstyrt finansiering (30). Vi valgte DRG 128 (Årebetennelse i de dype vener), som gir refusjon på 29 134 kroner. Denne DRG-en inkluderer både diagnostikk, tilsyn, tiltak og medikamenter. Relevansen av den valgte DRG-koden ble validert av fagekspertene. I tillegg til tiltak på sykehus, innebærer behandling av dyp venetrombose antikoagulasjonsbehandling i 6 måneder etter utskrivning. Vi estimerte kostnadene til antikoagulasjonsmedisiner ved å beregne gjennomsnittlig pris for full dose av

apiksaban, dabigatran og rivaroxaban i 6 måneder (31). Vi baserte beregningene på maksimal utsalgspris for apotek (AUP) av disse preparatene ekskludert merverdiavgift (MVA) (32), som vist i tabell 7.

Tabell 7: Kostnad for antikoagulasjonsbehandling av dyp venetrombose

Preparat	Daglig dose	Pakning	AUP	AUP ekskl. MVA	Kostnad for ca. 180 dager
Apiksaban	5 mg x 2	28 stk	384,2	307	3 689
Dabigatran	150 mg x 2	180 stk	2 232,6	1 786	3 572
Rivaroxaban	20 mg x 1	98 stk	2 477,7	1 649	3 298
Gjennomsnittlig kostnad					3 520

Analyse basert på antall som må behandles

Antall pasienter som må behandles for å forebygge én hendelse er $NNT = 1/\text{absolutt risikoreduksjon (ARR)}$. ARR beregnes som andel tilfeller i gruppen med flest tilfeller minus andel i gruppen med færrest tilfeller. Det finnes statistiske metoder for å beregne konfidensintervall for ARR og for NNT. Vi brukte resultatet for dype venetromboser i figur 3 og kalkulatoren «Group Comparison Calculator» (33) for å finne konfidensintervallet for NNT. Videre multipliserte vi NNT med kostnad per pasient for å finne kostnaden ved å forhindre ett tilfelle av dyp venetrombose med bruk av IPC. Estimert rapporteres som kostnaden med et 95 % konfidensintervall.

Pasientgrunnlag

For å anslå aktuelle pasienter for utstyret tok vi utgangspunkt i data fra Norsk hjerneslagregisterets årsrapport (34). Her brukte vi antall hjerneinfarkt og hjerneblødning, og antok at alle de som var i live ved tre måneder og hadde mRS-skår (modifisert Rankin-skala) på 3, 4 og 5 (immobile) var aktuelle for vår analyse. Videre gjorde vi en konservativ antakelse om at omtrent halvparten av de døde ved tre måneder etter slag hadde vært immobile etter behandlingstidspunktet, og er dermed også inkludert.

Resultater

Kostnader knyttet til IPC

Gjennomsnittlig kostnad knyttet til forebyggende behandling med IPC av én pasient var 1 538 kroner, se tabell 8.

Tabell 8: Kostnad for IPC per pasient

Kostnad	Anslag i kroner	Kilde	Kommentar
Mansjetter (et par)	718	Listepriser fra leverandører	Gjennomsnittspris

Arbeidskostnader (sykepleier)	821	Statistisk sentralbyrå, fagekspert og CLOTS 3-studien (19;29)	Timepris sykepleier multiplisert med timer per pasient
Sum per pasient	1 538		

Kostnader knyttet til behandling av dyp venetrombose

Kostnaden knyttet til behandling av ett tilfelle av dyp venetrombose er anslått til 32 653 kroner, se tabell 9.

Tabell 9: Kostnad for behandling av dyp venetrombose

Kostnad	Anslag i kroner	Kilde
Årebetennelse i de dype vener (DRG 128)	29 134	Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2020 (ISF-regelverket)
Antikoagulasjonsbehandling	3 520	Felleskatalogen (31) SLV (32)
Sum per pasient	32 653	

Analyse basert på antall som må behandles

Vi fant at absolutt risikoreduksjon for IPC er $ARR = 0,05$ (95 % KI: 0,02 til 0,08). NNT «number needed to treat», altså antall immobile pasienter med akutt hjerneslag som må behandles med IPC for å forebygge én hendelse av dyp venetrombose, er **20** ($1/0,05 = 20$). Når vi multipliserer denne med behandlingskostnader per pasient får vi en samlet kostnad på **30 760** kroner ($20 * 1 538$ kr) å unngå ett tilfelle av dyp venetrombose.

Konfidensintervallet uttrykt i NNT er 13 til 49 (personer som må behandles for å unngå ett tilfelle). Dette betyr at vi kan si med 95 % sikkerhet at det koster mellom cirka 20 000 og 75 400 kroner å forebygge ett tilfelle.

Hver dype venetrombose koster omtrent 32 653 kroner å behandle.

Pasientgrunnlag

Antall pasienter som kan være aktuelle for IPC (årlig) er vist i tabell 10.

Tabell 10: Pasientgrunnlag

	Antall	Kilde
Hjerneinfarkt	3 835	Norsk hjerneslagregister – Årsrapport 2019 (34)
Hjerneblødning	368	
Sum	4 203	

Diskusjon

Hovedfunn fra den systematiske oppsummeringen

Vi benyttet NICE (2018) (8) til å hente ut relevante studier frem til søkedato i juni 2017. Vi identifiserte ingen nye relevante studier i oppdateringssøket utført i mars 2020. Totalt inkluderte vi tre studier; CLOTS 3 (publikasjoner fra 2013, 2014 og to fra 2015) og Prasad (1982) som sammenliknet IPC med ingen IPC, og Lacut (2005) som sammenliknet IPC pluss kompresjonsstrømper med kun kompresjonsstrømper.

For IPC (n = 1451) sammenliknet med ingen IPC (n = 1451) fant vi at bruk av IPC trolig gir færre dype venetromboser, inkludert proksimale tromboser, sammenliknet med ingen IPC. Tilliten til disse effektestimaterne vurderte vi som middels. Risikoen for proksimale tromboser etter 30 dager var redusert i minst like stor grad ved hjerneblødning som ved hjerneinfarkt. For lungeemboli fant vi liten eller ingen forskjell mellom gruppene, og tilliten til effektestimaterne vurderte vi som lav. Dødelighet etter 30 dager og etter 6 måneder var muligens lavere IPC-gruppen sammenliknet med gruppen som ikke fikk IPC, men siden konfidensintervallet krysset linjen for ingen effekt er det også mulig at det ikke er noen forskjell mellom gruppene. Vi vurderte tilliten til effektestimaterne som lav. Vi gjorde ikke egne analyser av helserelatert livskvalitet og funksjon, men CLOTS 3-studien, som var den eneste studien som rapporterte på disse utfallsmålene, fant liten eller ingen forskjell mellom pasienter som brukte IPC og pasienter som ikke brukte IPC. Tilliten til resultatene for helserelatert livskvalitet vurderte vi som lav og for funksjon som middels. Hudskader oppsto muligens hyppigere i IPC-gruppen, mens vi fant liten eller ingen forskjell i fall med skader eller brudd. Tilliten til effektestimaterne for hudskader vurderte vi som lav på grunn av få hendelser.

For IPC pluss kompresjonsstrømper (n = 74) sammenliknet med kun kompresjonsstrømper (n = 77) oppsto dyp venetrombose hos færre pasienter (n = 3) i IPC-gruppen sammenliknet med pasienter i gruppen som ikke fikk IPC (n = 11). Proksimal trombose oppsto ikke i IPC-gruppen, men hos 8 i gruppen som ikke fikk IPC. Lungeemboli oppsto ikke i noen av gruppene. Vi har svært lav tillit til effektestimaterne.

Kort diskusjon av resultatene

Resultatene for subgruppene med hjerneinfarkt og hjerneblødning var kun oppgitt for proksimale tromboser i CLOTS 3-studien. Det er tidligere påpekt at IPC sannsynligvis vil være mer relevant ved hjerneblødning enn ved hjerneinfarkt. Færre pasienter får hjerneblødning enn hjerneinfarkt, og dermed er også færre pasienter undersøkt. Ved en GRADE-vurdering ville dette svekket tilliten til resultatene, fordi vi ville trukket for

at antall hendelser var lite. Tendensen er likevel at effekten er minst like god for gruppen med hjerneblødning som for gruppen med hjerneinfarkt. En større undersøkelse av pasienter med hjerneblødning kan være hensiktsmessig. Videre, kan vi ikke se at CLOTS 3-studien sammenlikner IPC med «ingen medikamentell tromboseprofylakse» noe som kan være relevant for pasienter der medikamentell behandling er kontraindisert.

I IPC-gruppen var det en tendens til litt færre dødsfall og lengre overlevelse, men flere pasienter med svært dårlig funksjon sammenliknet med gruppen som ikke brukte IPC.

Et av utfallsmålene våre under uønskede hendelser var om bruk av IPC kunne føre til forsinket mobilisering eller om bruk av mansjettene kunne medføre smerte. Forskerne i CLOTS 3-studien fant at hverken skåringene på helserelatert livskvalitet, der smerte inngår i spørreskjemaet, eller funksjon var dårligere i IPC-gruppen enn i gruppen uten IPC. Dette kan muligens indikere at disse ulempene ikke er så betydningsfulle. På den annen side er det heller ikke funnet at bruk av IPC bedrer hverken helserelatert livskvalitet eller funksjon.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Tilliten til effektestimater om effekt fra den systematiske oppsummeringen

Vi inkluderte en stor multisenterstudie og to små randomiserte kontrollerte studier med til sammen 3050 deltakere. Av disse inngikk 151 deltakere i studien til Lacut og medarbeidere (2005). Vi vurderte tilliten til effektestimater for IPC sammenliknet med ingen IPC som middels for de viktigste utfallsmålene; dyp venetrombose og lungeemboli. Ved GRADE-vurderingene har trukket et halvt poeng fordi det meste av datagrunnlaget var fra én studie, nemlig CLOTS 3-studien. CLOTS 3 er en stor multisenterstudie der mange pasienter fra ulike sentre inngår i studien. Vi antar derfor at utvalget er bredt og variert nok til å kunne representere et mangfold man også finner ved å inkludere flere studier. Likevel kan dette introdusere en liten usikkerhet som vi har gitt verdien 0,5 poeng. For utfallsmålet dødelighet nedgraderte vi ikke for manglende blinding av pasienter og behandlere. En manglede blinding vil sannsynligvis ikke påvirke et absolutt endepunkt som død. Vi nedgraderte fordi konfidensintervallet strakk seg over 1, og dermed at effektestimater er upresist. Selv om punktestimatet indikerer en redusert dødelighet i IPC-gruppen, indikerer konfidensintervallet at det også kan være ingen forskjell mellom gruppene.

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved metodevurderingen

Det er gjort få studier utenom CLOTS 3-studien som har undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av IPC for å forebygge dyp venetrombose ved hjerneslag. Selv om det inngikk mange pasienter fra ulike sentre i studien, kan dette likevel være en begrensning. Det er også gjort få subgruppeanalyser av pasienter med hjerneinfarkt og hjerneblødning,

og det inngår få pasienter med hjerneblødning i studien. Siden IPC kan være særlig relevant for pasienter med hjerneblødning, er dette en begrensning. Studier som omhandler pasienter med hjerneblødning vil kunne være mer tidkrevende fordi forekomsten av hjerneblødning er vesentlig lavere enn forekomsten av hjerneinfarkt.

Vi har bare inkludert randomiserte kontrollerte studier i denne metodevurderingen. Dette kan være en begrensning fordi registrering av enkelte bivirkninger eller uønskede hendelser kan være utført i studier med annet design. Vi har ikke inkludert kasuistikkstudier, registerstudier og studier uten kontrollgruppe, som muligens ville fanget opp uønskede hendelser.

Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

Vi sjekket hvilke studier som var inkluderte i de nyeste systematiske oversiktene og i retningslinjen fra NICE (2018). Bibliotekaren kvalitetssikret søket fra NICE (2018), oppdaterte og tilpasset søket, og to personer gikk gjennom oppdateringssøket. Vi antar derfor at vi har fått med alle studiene som tilfredsstillende inkluderingskriteriene våre. Litteratursøket hadde ikke språklige avgrensninger, men vi inkluderte ikke studier på andre språk enn engelsk, norsk, svensk eller dansk, og dette kan utgjøre en skjevhet. Se nedenfor «Overensstemmelse med andre oversikter».

Hvor generaliserbare er resultatene?

Hvor dekkende og nyttige er forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen?

Den store multisenterstudien, CLOTS 3, inkluderte et stort utvalg av pasienter fra ulike sentre. Vi antar derfor at det har kunnet forekomme lokale variasjoner i bruk av utstyret og i pasientkarakteristika, slik at utvalget er bredt nok og har overføringsverdi. I tillegg er Storbritannia et land vi ofte sammenlikner oss med. Resultatene vil dermed også kunne gjelde for norske forhold.

I studien til Lacut og medarbeidere (2005) ble forebyggende behandling med IPC pluss kompresjonsstrømper sammenliknet med kun kompresjonsstrømper. Vi kan ikke se at denne sammenlikningen er særlig relevant for norske forhold siden bruk av kompresjonsstrømper for å forebygge dyp venetrombose ved hjerneslag ikke anbefales i de norske retningslinjene.

Overensstemmelse med andre oversikter

Stemmer den systematiske oversikten overens med andre oversikter?

De fleste systematiske oversiktene og retningslinjene (5;9;10;13-15) støtter seg hovedsakelig på CLOTS 3-studien. Resultatene er de samme, og konklusjonene er også stort sett sammenfallende. Én av de systematiske oversiktene, Zhang 2018 (15), hadde i tillegg inkludert flere kinesisk språklige primærstudier, men dette endret ikke resulta-

tene. Vi inkluderte ingen nye studier, og våre resultater er sammenfallende med de øvrige oversiktene og som i de øvrige retningslinjene. I alle retningslinjene anbefales bruk av IPC ved hjerneslag, både for hjerneinfarkt og for hjerneblødning (5;8-10).

Diskusjon – helseøkonomi

For å vurdere økonomiske konsekvenser av å innføre IPC for immobile pasienter med akutt hjerneslag som forbyggende behandling, ønsket vi i utgangspunktet å utføre en klassisk kostnadseffektivitetsanalyse ved hjelp av en beslutningsmodell. Etter at vi sammenliknet estimerte kostnader ved å bruke IPC med kostnader ved å behandle dyp venetrombose, konstaterte vi at behandling med IPC sannsynligvis er kostnadsnøytralt sammenliknet med dagens praksis. Resultater fra effekt og sikkerhets-delen av denne metodevurderingen viser at IPC trolig reduserer risiko for dyp venetrombose. På bakgrunn av dette, valgte vi en forenklet tilnærming for den helseøkonomiske vurderingen, altså en kostnad-konsekvensanalyse støttet av en «number needed to treat» (NNT) tilnærming. Vi undersøkte kostnad per unngåtte hendelse basert på antall som må behandles (NNT). Denne tilnærmingen byr på intuitiv informasjon om risiko-nytte. Men, begrensninger av NNT som effekt mål er mange og har blitt diskutert i litteraturen (35). Hovedkritikken er at tilnærmingen er dårlig egnet for kroniske sykdommer fordi det ikke tar hensyn til *når* sykdom inntreffer. Det kan mistolkes som at hendelser blir fullstendig unngått, mens de faktisk muligens blir utsatt. Wisløff et al. (35) har argumentert for at NNT egner seg til å beskrive effekt av tiltak mot akutte tilstander. I vår problemstilling forebygger intervensjonen, som er brukt over en kort tidsperiode, akutte hendelser i et relativt kort tidsperspektiv.

Helseøkonomiske vurderinger av tiltak som kan forebygge blodpropper bør helst utføres basert på en beslutningsmodell som inneholder to moduler, en akutt fase for korttidsprofylakse og en langtidsfase som tar hensyn til langtidskomplikasjoner. Resultatene fra vår systematiske oppsummering har funnet at det er færre dype venetromboser i IPC-gruppen versus gruppen uten IPC etter 30 dager og etter 6 måneder. Det finnes foreløpig ingen langsiktige data på mortalitet. Tilgjengelig data på helserelatert livskvalitet indikerte at det ikke var noen forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Foreløpig er det dermed ikke hensiktsmessig å modellere langsiktige komplikasjoner.

For å utrykke usikkerheten rundt NNT beregnet vi konfidensintervallet rundt punktestimatet på 20 pasienter ved å ta den inverse av konfidensgrensen for absolutt risikoreduksjon. Vi fikk da at antallet som må behandles for å unngå ett tilfelle av dyp venetrombose er mellom 13 og 49 pasienter, og viser at konfidensintervallet har en skjevhet mot høyere verdier. Med 95 % sikkerhet kan vi si at det koster mellom cirka 20 000 og 75 400 kroner å forebygge ett tilfelle av dyp venetrombose.

Vi baserte våre beregninger på effekttestimatet for alle tilfeller av dyp venetrombose, både proksimal og distal og symptomatisk og asymptomatisk. I CLOTS 3-studien gjennomgikk pasientene en systematisk screening, og pasienter med nyoppdaget asymptomatisk DVT fikk antikoagulasjonsbehandling. Klinisk praksis kan være forskjellig fra et

klinisk studieoppsett, og symptomatisk DVT ville vært det mest relevante å inkludere i en helseøkonomisk modell.

Hovedantakelsen i vår analyse er at resultatene fra de randomiserte kontrollerte studiene kan overføres til norske forhold. Vi vet ikke nøyaktig om hvor mange pasienter som vil få nytte av IPC dersom det blir innført som rutinebehandling til sengeliggende pasienter med akutt hjerneslag. Basert på norske epidemiologiske data anslår vi at er blir omtrent 4 000 pasienter årlig med denne indikasjonen som i ulik grad kunne være aktuelle for behandling med IPC. IPC kan også nyttiggjøres av andre pasienter på sykehus, som er immobile og har risiko for å utvikle komplikasjoner i dype vener.

Vi har ikke inkludert investeringskostnader knyttet til IPC-pumper. Basert på informasjon mottatt fra leverandørene er gjennomsnittlig kostnad for en pumpe 15 700 kroner. Pumpen kan benyttes til behandling av flere pasienter årlig (opptil 50, basert på median antall dager bruk per pasient), men ikke samtidig. Kostnader til denne type utstyr avskrives på flere år og fordelt på flere pasienter, derfor anser vi denne kostnaden som relativt liten. Tidsperspektivet for våre beregninger begrenser seg til 6 måneder. Kostnader ved eventuelle reinnleggelser eller behandling av andre komplikasjoner er ikke inkludert i denne analysen.

Tidligere helseøkonomiske vurderinger

Helseøkonomisk evaluering i CLOTS 3-studien

I CLOTS 3-studien (21) ble det utført en helseøkonomisk evaluering i form av en kostnadseffektivitetsanalyse hvor de beregnet gjennomsnittlig merkostnader og inkrementell kvalitetsjustert overlevelse (uttrykt som kvalitetsjusterte levedager) i løpet av 6 måneder. I tillegg anslo de kostnader ved å forhindre proksimal dyp venetrombose og andre uønskede utfall (venøs tromboembolisme og død) innen 30 dager etter randomisering.

Metode

Forfatterne beregnet kostnad per pasient basert på liggedøgn i sykehus, direkte kostnader av utstyret og tariffer for behandling. Kostnad for å forhindre tilfeller var basert på absolutt risikoreduksjon og antall pasienter som må behandles for å forebygge én hendelse («number needed to treat»).

Forfatterne kalkulerte vunne kvalitetsjusterte levedager ved å beregne området under kurven for hvert individ ved å bruke overlevelsestid, EQ-5D-3L-skår ved 6 måneder og en modellert EQ-5D-3L-skår ved start. For å utfylle manglende data for helserelatert livskvalitet brukte de programvaren Stata. Verdsetting av helserelatert livskvalitet var basert på tariffer for Storbritannias befolkning.

Direkte kostnader for utstyret var basert på priser fra leverandøren. Pumpene ble lånt gratis, og mansjettens pris var avhengig av volum. Forfatterne brukte £ 25 per par og antok at dette innbefattet tidsbruk for sykepleiere for å tilpasse (15 min) og overvåke (5 min daglig) utstyret. Kostnad per pasient ble basert på gjennomsnittlig bruk av utstyret (12 døgn), og gjennomsnittlig antall par mansjetter per pasient (2,5).

Resultater

Forfatterne kom fram til £ 64,10 i behandlingstkostnader per pasient. Direkte kostnader ved å forhindre tilfeller av venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli) er vist i tabell 11. Dette var basert på absolutt risikoreduksjon og antall pasienter som må behandles for å forebygge én hendelse.

Tabell 11: Direkte kostnader for å forhindre tilfeller av venøs tromboembolisme

Forhindring av	Kostnad (£)
Proksimal dyp venetrombose	1 795
Alle dype venetromboser (proksimal eller distal, symptomatisk eller symptomatisk)	1 282
Symptomatisk dyp venetrombose	3 546
Bekreftet lungeemboli	16 025
Dødsfall innen 30 dager	2 756

For effekt av behandling på helserelatert livskvalitet (målt i EQ-5D-3L) fant forfatterne at for IPC-gruppen var median 0,028, og for gruppen uten IPC var median 0,024.

For kostnadseffektivitetsanalysen brukte de komplette tilfeller (N = 2 799) og antok en betalingsvillighet på £ 1000 per kvalitetsjusterte dager. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen antydte at man burde velge IPC hvis den maksimale betalingsvilligheten var større enn £ 611 per kvalitetsjusterte dag. Kurven som illustrerer sannsynligheten for at en intervensjon er kostnadseffektiv viste at ved en betalingsvillighet på £ 1000 per kvalitetsjusterte dag var sannsynligheten for at IPC var kostnadseffektivt like under 60 % sammenliknet med gruppen uten IPC.

Sammenlikning med våre beregninger

Våre beregninger tilsier at det koster cirka 31 100 kroner for å forhindre én dyp venetrombose (både symptomatisk og asymptomatisk) med bruk av IPC. Ifølge CLOTS 3 var dette £ 3 546 (for symptomatisk dyp venetrombose). Dette tilsvarer omtrent 44 000 norske kroner (nåverdi). Behandlingskostnader vil variere ut fra kontekst, men dette er lignende vårt anslag.

Resultatenes betydning for praksis

Erfaringer fra bruk av IPC ved Haukeland universitetssykehus indikerer at IPC er et brukervennlig alternativ for pasienter som ikke kan få medikamentell tromboseprofylakse. Dersom denne pasientgruppen skulle få dyp venetrombose eller lungeemboli er alternativene for behandling få. Ifølge våre inkluderte studier er dødeligheten ved bruk av IPC kanskje litt redusert og er i alle fall ikke økt. Utstyret er enkelt å ta i bruk for pleiepersonalet og tidsbruken relativt liten. Ifølge fagekspertene virker metoden dermed lovende, selv om det kan være behov for mer kunnskap på enkelte områder.

Fagekspertene som har bistått denne metodevurderingen foreslår at resultater for bruk av IPC, dersom det innføres eller anbefales, registreres i det norske hjerneslagregisteret.

Vi har ikke identifisert noen skriftlig prosedyre for bruk av IPC, og fagekspertene foreslår at det utformes en skriftlig prosedyre dersom helsetjenesten skal benytte IPC.

Kunnskapshull

De fleste systematiske oversiktene og retningslinjene bygger stort sett på resultatene fra CLOTS 3-studien. Resultatene, og til dels også konklusjonene, i disse publikasjonene vil da nødvendigvis bli sammenfallende. Det kan diskuteres om det er nødvendig med nye studier. Resultatene fra denne metodevurderingen indikerer at det kan være kunnskapshull:

Få deltakere med hjerneblødning var undersøkt. IPC kan være mest relevant for denne pasientgruppen og for pasienter der medikamentell tromboseprofylakse er kontraindisert. En bredere undersøkelse av deltakere med hjerneblødning og som ikke kan motta medikamentell tromboseprofylakse kan være viktig.

Det kan utføres en kostnadseffektivitetsanalyse dersom mer langsiktige og relevante resultater blir tilgjengelige.

Konklusjon

IPC ved akutt hjerneslag hos immobile pasienter kan redusere risiko for dyp venetrombose sammenliknet med ingen bruk av IPC. Dødeligheten var noe lavere i IPC-gruppen enn i gruppen uten IPC, men det er knyttet vesentlig usikkerhet til resultatet. Helserelatert livskvalitet og funksjon så ikke ut til å være forskjellig mellom gruppene, men flere hudskader kan forekomme i IPC-gruppen. Det er omtrent like kostnadskrevende å unngå dyp venetrombose med bruk av IPC, som å behandle dyp venetrombose. IPC er dermed et kostnadsnøytralt tiltak i et korttidsperspektiv på 6 måneder. Studiene inkluderte få pasienter med hjerneblødning, og det kan være relevant å få mer kunnskap om effekt av IPC for disse pasientene. Resultatene i denne metodevurderingen bygger i hovedsak på resultatene fra CLOTS 3-studien og inneholder de samme studiene som i retningslinjen fra NICE (2018).

Referanser

1. Nasjonalt sekretariat for Norsk Hjerneslagregister, Fjærtøft H, Indredavik B, Mørch B, Skogseth-Stephani R, Halle KK, et al. Norsk Hjerneslagregister 2018. Årsrapport. St. Olavs hospital, universitetssykehuset i Trondheim,; 2019.
2. Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 1995;76(4):324-30.
3. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2009;373(9679):1958-65.
4. Helsedirektoratet. Hjerneslag. Nasjonal faglig retningslinje. 2017.
5. Steiner S, Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. 2014.
6. Lauvrak V, Hafstad E, Fure B. Intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge venøs tromboembolisme hos pasienter innlagt i sykehus. Oslo, Norway: Folkehelseinstituttet; 2016.
7. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu S, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
8. National Institute of Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NICE guideline). 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
9. The American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. 2019.
10. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sanderock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. 2016.
11. Sosialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid stroke. 2020.
12. Folkehelseinstituttet. Intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose (DVT) ved hjerneslag. Metodevarsel. 2019.
13. Khan MT, Ikram A, Saeed O, Afridi T, Sila CA, Smith MS, et al. Deep Vein Thrombosis in Acute Stroke - A Systemic Review of the Literature. Cureus 2017;9(12):e1982.
14. Marchand DK, Wright M. Sequential compression devices: clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines (CADTH rapid response report: summary of abstracts). 2018. Tilgjengelig fra: <https://cadth.ca/sequential-compression-devices-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>

15. Zhang D, Li F, Li X, Du G. Effect of Intermittent Pneumatic Compression on Preventing Deep Vein Thrombosis Among Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2018;15(3):189-96.
16. Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave utg. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6.
18. Cochrane. Effective Practice and Organisation of Care. *how_to_report_the_the_effects_of_an_intervention*. 2018. Tilgjengelig fra: https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/public/uploads/Resources-for-authors2017/how_to_report_the_effects_of_an_intervention.pdf
19. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9891):516-24.
20. Collaboration CT. Effect of intermittent pneumatic compression on disability, living circumstances, quality of life, and hospital costs after stroke: secondary analyses from CLOTS 3, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2014;13(12):1186-92.
21. Dennis M, Sandercock P, Graham C, Forbes J, Collaboration CT, Smith J. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2015;19(76):1-90.
22. Dennis M, Graham C, Smith J, Forbes J, Sandercock P, collaboration Ct. Which stroke patients gain most from intermittent pneumatic compression: further analyses of the CLOTS 3 trial. *Int J Stroke* 2015;10 Suppl A100:103-7.
23. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65(6):865-9.
24. Prasad BK, Banerjee AK, Howard H. Incidence of deep vein thrombosis and the effect of pneumatic compression of the calf in elderly hemiplegics. *Age Ageing* 1982;11(1):42-4.
25. Garratt AM, Pausrud IO, Helland Y, Hansen TM. Fremskaffing av EQ-5D vektor og normative data for helseøkonomiske evalueringer[lest]. Tilgjengelig fra: <https://app.cristin.no/projects/show.jsf?id=659422>
26. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002;33(4):1041-7.
27. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld.St.34 (2015-2016). Verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering. Oslo, Norway: 2016.
28. Store norske leksikon. Store medisinske leksikon[lest]. Tilgjengelig fra: https://sml.sn.no/Number_Needed_to_Treat
29. Statistisk sentralbyrå. Statistikkbanken - Lønn: Statistisk sentralbyrå [lest 13.10]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/statbank/table/11418/tableViewLayout1/>
30. Helsedirektoratet. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2020 (ISF-regelverket). Oslo: Helsedirektoratet; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF-regelverket%202020.pdf/_attachment/inline/0a14f8c6-2443-4c22-97ce-df83d54ff27e:97c7d54f408ce454ebd38caa957d3e4e8c40a7b0/ISF-regelverket%202020.pdf

31. Felleskatalogen. [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin>
32. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemidler_A-AA.aspx
33. Group Comparison Calculator [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>
34. Fjærtøft H, Skogseth-Stephani R, Indredavik B, Bjerkvik TF, Varmdal T. Norske hjerneslagregister. Årsrapport 2019 med plan for forbedringstiltak. 2020. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/1_arsrapport_2019_norsk_hjerneslagregister_justert_21.10.2020.pdf
35. Wisløff T, Halvorsen PA, Kristiansen IS. Antall som må behandles (NNT) – misvisende, misforstått, misbrukt? Tidsskriftet 2004;15(124):1926-9.

Vedlegg

1. Ordliste

Begrep /forkortelse	Forklaring
DVT	Dyp venetrombose. Trombose i legg, lår og bekken
Hjerneslag	To typer hjerneslag; den ene er forårsaket av en blodpropp i hjernen, iskemisk hjerneslag, omtalt som hjerneinfarkt. Den andre typen er etter en blødning der en blodåre har sprukket. Sistnevnte omtales som hjerneblødning.
IPC	Intermitterende pneumatisk kompresjon: mansjetter rundt underkremitetene som er koblet til en pumpe og som blåser inn luft
NNT	Number needed to treat, antall pasienter som må behandles for at man skal få én ekstra pasient frisk i forhold til ingen (eller en annen) behandling
Per protokollanalyse	Kun pasienter som faktisk har gjennomført intervensjonen analyseres. Pasienter som ikke har gjennomført eller falt fra av ulike årsaker tas ikke med i analysen.
Proksimal trombose	Trombose over kneet. Mer alvorlig / forårsaker større risiko for lungeemboli enn i trombose i leggen
Lungeemboli	Blodpropp i lunger, også betegnet som pulmonal emboli
Trombose	Blodpropp
VTE	Venøs tromboembolisme

2. Søkestrategi

Søkeansvarlig: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
Cochrane Central Register of Controlled Trials	97
Embase	31
MEDLINE	18
Totalt til EndNote	146
Totalt etter dublettkontroll i EndNote (herav 21 conference abstracts og 23 pågående studier)	96

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 02, 2020 Embase 1974 to 2020 April 02 Søkegrensesnitt: Advanced search Søkedato: 2020-04-03		
1	(Pulmonary Embolism/ or Thromboembolism/ or Venous Thromboembolism/ or Venous Thrombosis/ or Upper Extremity Deep Vein Thrombosis/) use ppezv	87071
2	(Thromboembolism/ or Venous Thromboembolism/ or Vein Thrombosis/ or Deep Vein Thrombosis/ or Leg Thrombosis/ or Lower Extremity Deep Vein Thrombosis/ or Postoperative Thrombosis/ or Lung Embolism/ or Upper Extremity Deep Vein Thrombosis/) use oomezd	230208
3	((venous or vein) adj thromb*) or (dvt or vte) or ((pulmonary or lung) adj3 (embol* or thromboembol*)).tw,kw,kf	253984
4	Intermittent Pneumatic Compression Devices/ use ppezv	691
5	Intermittent Pneumatic Compression Device/ use oomezd	1115
6	((inflat* or pneumat*) adj2 (jacket* or sleeve* or glove* or boot*)).tw,kw,kf	303
7	((calf or elastic or graded or limb or leg or pneumatic or plantar or foot) adj compression) or (compression adj device*).tw,kw,kf	8124
8	((foot or feet) adj2 (pump or pumps or device*).tw,kw,kf	652
9	flowtron*.tw,kw,kf	51
10	(randomized controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomi?ed.ti,ab. or placebo.ab. or randomly.ab. or clinical trials as topic.sh. or trial.ti) use ppezv	1321966
11	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or randomized controlled trial/ or random*.ti,ab. or factorial*.ti,ab. or (crossover* or cross over*).ti,ab. or ((doubl* or singl*) adj blind*).ti,ab. or (assign* or allocat* or volunteer* or placebo*).ti,ab.) use oomezd	2303682
12	or/1-3	401187
13	or/4-9	9658
14	or/10-11	3625648
15	12 and 13 and 14	1088

16	limit 15 to yr="2019 -Current" [MEDLINE: 18; Embase: 31]	49
----	--	----

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 4 of 12, 2020		
Søkegrensesnitt: Advanced search – Search manager		
Søkedato: 2020-04-03		
1	[mh ^"Pulmonary Embolism"] OR [mh ^Thromboembolism] OR [mh ^"Venous Thromboembolism"] OR [mh ^"Venous Thrombosis"] OR [mh ^"Upper Extremity Deep Vein Thrombosis"]	3327
2	((venous OR vein) NEXT thrombo*) OR (dvt OR vte) OR ((pulmonary OR lung) NEAR/3 (embol* OR thromboembol*))	13514
3	[mh ^"Intermittent Pneumatic Compression Devices"]	134
4	((inflat* OR pneumat*) NEAR/2 (jacket* OR sleeve* OR glove* OR boot*))	39
5	((calf OR elastic OR graded OR limb OR leg OR pneumatic OR plantar OR foot) NEXT compression) OR (compression NEXT device*)	1374
6	((foot OR feet) NEXT (pump OR pumps OR device*))	64
7	flowtron*	9
8	((#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)) with Publication Year from 2017 to present, in Trials	97

3. Ekskluderte studier

To ekskluderte publikasjoner:

nr	Publikasjon	Eksklusjonsgrunn
1	Bray E, Vincent S, Anjum T. Intermittent pneumatic compression stockings: reducing the risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism on the acute stroke unit. Age Ageing 2019;48.	Publikasjon fra oppdateringssøket
2	Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 1995;76(4):324-30.	Studie fra NICE (2018): Pasientene var inkludert fra en rehabiliteringsinstitusjon der hjerneslaget hadde skjedd for gjennomsnittlig 16,7 (standardavvik 11) dager siden. Pasientgruppen kan dermed ikke defineres til å ha akutt hjerneslag.

4. Kjennetegn ved inkluderte studier

Studie: Dennis 2013		
Studie beskrivelse	<i>Førsteforfatter</i>	Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression in Reduction of Risk of Deep Vein Thrombosis in Patients Who Have Had a Stroke (CLOTS 3): A Multicentre Randomised Controlled Trial. <i>Lancet.</i> 2013;382(9891):516–524.
	<i>Publikasjonsår</i>	2013
	<i>Referanse nr.</i>	clinicaltrials.gov NCT00789542
	<i>Setting</i>	105 sykehus (94 – oppgitt enkelte steder)
	<i>Land</i>	Storbritannia
	<i>Mål (som beskrevet i studie)</i>	“The CLOTS 3 trial therefore aimed to establish whether the routine application of IPC to the legs of immobile patients who had a stroke reduced their risk of DVT”
	<i>Studiedesign</i>	RCT
	<i>Inklusjonsperiode</i>	Desember 2008 – september 2012
	<i>Gjennomsnitt /median /minimum /maksimum oppfølgingsperiode</i>	Deltagere ble fulgt opp ved 6 måneder post inklusjon.
Intervensjon	<i>Prosedyre</i>	Intervensjonsgruppe: IPK kontinuerlig i minimum 30 dager, bortsett fra ved vasking, fysioterapi og ultralydundersøkelse + usual care Kontrollgruppe: Ikke IPK (usual care)
	<i>N antall</i>	2876
	<i>N intervensjon</i>	1438
	<i>N kontroll</i>	1438
	<i>N tapt ved oppfølging</i>	Intervensjonsgruppe: 340 Kontrollgruppe: 380
Populasjons-karakteristikk	<i>Alder; Gjennomsnitt /median / min/maks alder</i>	Intervensjonsgruppe: median (IQR): 76 (67-84), gjennomsnitt (SD): 74,2 (12,3) Kontrollgruppe: median (IQR): 77 (68-84), gjennomsnitt (SD): 74,9 (11,9)
	<i>Kjønn; M N (%)</i>	Intervensjonsgruppe: 695 (48) Kontrollgruppe: 688 (48)
	<i>Hjerneinfarkt /hjerneblødning N(%)</i>	Intervensjonsgruppe: Hjerneinfarkt: 1211 (84) Hjerneblødning: 187 (13) Kontrollgruppe: Hjerneinfarkt: 1217 (85) Hjerneblødning: 189 (13)

	<i>Dager /timer siden slag</i>	0-3 dager
	<i>På warfarin ved rekruttering</i>	IPC: 25 (2 %) Ikke-IPC: 29 (2 %)
	<i>På heparin ved rekruttering</i>	IPC: 86 (6 %) Ikke-IPC: 78 (5 %)
	<i>Tatt aspirin, dipyramidol eller clopidogrel siste 24 t ved rekruttering</i>	IPC: 970 (67 %) Ikke-IPC: 971 (68 %)
	<i>Profylaktisk heparin etter randomisering</i>	IPC: 248 (17 %) Ikke-IPC: 240 (17 %)
	<i>Behandling med heparin etter randomisering</i>	IPC: 182 (13 %) Ikke-IPC: 219 (15 %)
	<i>Inklusjonskriterier</i>	Ankomst til sykehus innen 3 dager etter hjerneslag Immobil (ikke klare å gå til toalett uten assistanse)
	<i>Eksklusjonskriterier</i>	Alder <16 år Subaraknoidalblødning Kontraindikasjoner for bruk av intermitterende pneumatisk kompresjon (dermatitt, leggsår, stort ødem, alvorlig perifer vaskulær patologi, kronisk hjertesvikt)
Metode	<i>Statistisk analyse</i>	Primært utfallsmål: Odds ratio (95% konfidensintervall), absolutt risikoreduksjon (95% konfidensintervall) Sekundære utfallsmål: Gjennomsnitt (SD), median (IQR),
	<i>Styrkeberegning utført</i>	Ja
	<i>Utfallsmål</i>	Primært utfallsmål: Symptomatisk eller asymptomatisk dyp venetrombose i poplitea eller femorale vene (proksimal) innen 30 dager etter randomisering. Sekundære utfallsmål: Død Alle dype venetromboser (legg, knehase, lår) Symptomatisk dyp venetrombose Lungeemboli Komplikasjoner ved IPK (sår, fall med skade, brudd) Etterlevelse av behandling Sekundære utfallsmål ved 6 måneder oppfølging: Død (grunnet alle årsaker) Bekreftet symptomatisk eller asymptomatisk dyp venetrombose eller lungeemboli Type bosted Funksjonell status Helserelatert livskvalitet Sykehuskostnader Ødem og sår i legg
Resultater	<i>Dropput analyse</i>	«Intensjon om å behandle» (ITT)
Kommentarer	Forfatterne av CLOTS 3 (2013) har listet opp flere potensielle muligheter for bias:	

“The trial has some limitations: moderate adherence to IPC; imperfect masking of the technicians (because of some patients attending the CDU wearing the IPC, which could bias detection of our primary outcome); no masking of caregivers (which might bias their use of background treatment and assessment of some of the secondary outcomes); no masking of patients; some scheduled CDUs did not include the calf veins and some were missing; and we did not systematically screen for pulmonary emboli. All of these might mean we have underestimated the frequency of venous thromboembolism. Furthermore, because we systematically screened for them, many patients found to have asymptomatic DVT were then treated with anticoagulants to lessen the risk of symptomatic events (DVTs, pulmonary emboli, and deaths) occurring. This might bias the estimate of the effect of IPC. Other potential limitations included: lack of central verification of negative scans, use of selective source data verification and imbalance in the background use of graduated compression stockings but we deem these are unlikely to have introduced bias or altered the external validity of the results.”

Studie: Dennis 2014

Studie beskrivelse	<i>Førsteforfatter</i>	Dennis M et al., CLOTS Trials Collaboration. Effect of intermittent pneumatic compression on disability, living circumstances, quality of life, and hospital costs after stroke: secondary analyses from CLOTS 3, a randomized trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2014;13(12):1186–1192.
	<i>Publikasjonsår</i>	2014
	<i>Referanse nr.</i>	clinicaltrials.gov NCT00789542
	<i>Setting</i>	105 sykehus (94 –det står ulikt i artiklene)
	<i>Land</i>	Storbritannia
	<i>Mål (som beskrevet i studie)</i>	«we aimed to describe additional secondary outcomes assessed at 6 months-disability, living circumstances, quality of life, and the hospital costs of patients recruited into CLOTS 3-to ascertain the cost-effectiveness of preventing deep vein thrombosis and deaths with IPC and quality-adjusted life years (QALDs).”
	<i>Studiedesign</i>	RCT
	<i>Inklusjonsperiode</i>	Desember 2008 – september 2012
	<i>Gjennomsnitt /median /minimum /maksimum oppfølgingsperiode</i>	Deltagere ble fulgt opp ved 6 måneder post inklusjon.
Intervensjon	<i>Prosedyre</i>	Intervensjonsgruppe: IPK kontinuerlig i minimum 30 dager, bortsett fra ved vasking, fysioterapi og ultralydundersøkelse + usual care Kontrollgruppe: Ikke IPK (usual care) DVT ble verifisert med compression doppler ultrasound (ultralyd)
	<i>N antall</i>	2876
	<i>N intervensjon</i>	1438
	<i>N kontroll</i>	1438
	<i>N tapt ved oppfølging</i>	Intervensjonsgruppe: 340 Kontrollgruppe: 380
Populasjonskarakteristikk	<i>Alder; Gjennomsnitt /median /min/maks alder</i>	Intervensjonsgruppe: median (IQR): 76 (67-84), gjennomsnitt (SD): 74,2 (12,3) Kontrollgruppe: median (IQR): 77 (68-84), gjennomsnitt (SD): 74,9 (11,9)

	<i>Kjønn; F</i>	Intervensjonsgruppe: 695 (48) Kontrollgruppe: 688 (48)
	<i>Hjerneinfarkt /hjerneblødning</i>	Intervensjonsgruppe: Hjerneinfarkt: 1211 (84) Hjerneblødning: 187 (13) Kontrollgruppe: Hjerneinfarkt: 1217 (85) Hjerneblødning: 189 (13)
	<i>Dager /timer siden slag</i>	0-3 dager
	<i>Inklusjonskriterier</i>	Ankomst til sykehus innen 3 dager etter hjerneslag Immobil (ikke klare å gå til toalett uten assistanse)
	<i>Eksklusjonskriterier</i>	Alder <16 år Subaraknoidalblødning Kontraindikasjoner for bruk av intermitterende pneumatisk kompresjon (dermatitt, leggsår, stort ødem, alvorlig perifer vaskulær patologi, kronisk hjertesvikt)
Metode	<i>Statistisk analyse</i>	Gjennomsnitt (SD), median (IQR), odds ratio (95% konfidensintervall) justert med logistisk regresjon Cost-utility analyse
	<i>Styrkeberegning utført</i>	Ja
	<i>Utfallsmål</i>	Primært utfallsmål: Symptomatisk eller asymptomatisk dyp venetrombose i poplitea eller femorale vene (proksimal) innen 30 dager etter randomisering. Sekundære utfallsmål: Funksjonsnedsettelse Type bosted Helserelatert livskvalitet Sykehuskostnader Ødem og sår i legg
Resultater	<i>Dropput analyse</i>	«Intensjon om å behandle» (ITT)

Kommentarer

Studie: Lacut (2005)

Studie beskrivelse	<i>Førsteforfatter</i>	Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniak A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia J-F, Mottier D, Oger E, Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage . Neurology. 2005;65(6):865–869.
	<i>Publikasjonsår</i>	2005
	<i>Referanse nr.</i>	-
	<i>Setting</i>	Brest Universitetssykehus
	<i>Land</i>	Frankrike

	<i>Mål (som beskrevet i studie)</i>	"We report the results of a randomized trial that compared IPC of the legs vs ES to prevent VTE for patients who had experienced acute ICH".
	<i>Studiedesign</i>	RCT
	<i>Inklusjonsperiode</i>	2002 - 2003
	<i>Gjennomsnitt /median /min-maks oppfølgingsperiode</i>	90 dager oppfølging
Intervensjon	<i>Prosedyre</i>	Intervensjonsgruppe: Intermitterende pneumatisk kompresjon (IPK) og kompresjonsstrømper IPK ble utført sekvensielt i 11 sekunder med trykk 45 (ankel), 40 (legg), 30 (lår) mm hg. Kompresjonsstrømper tilpasset og satt på av en opplært forskningssykepleier. Kontrollgruppe: Kompresjonsstrømper Kompresjonsstrømper tilpasset og satt på av en opplært forskningssykepleier.
	<i>N antall</i>	151
	<i>N intervensjon</i>	74
	<i>N kontroll</i>	77
	<i>N tapt ved oppfølging</i>	Intervensjonsgruppe: oppfølging 10 dager: 10 oppfølging 30 dager: 6 oppfølging 90 dager: 11 Kontrollgruppe: oppfølging 10 dager: 8 oppfølging 30 dager: 8 oppfølging 90 dager: 22
Populasjonskarakteristikk	<i>Alder; Gjennomsnitt (SD)</i>	Intervensjonsgruppe: 59,9 (14,7) Kontrollgruppe: 65,7 (12,7)
	<i>Kjønn; K (n, %)</i>	Intervensjonsgruppe: 28 (38) Kontrollgruppe: 35 (45)
	<i>Slagdiagnose (Hjerneinfarkt /hjerneblødning)</i>	Hjerneblødning
	<i>Dager /timer siden slag</i>	Antall dager etter slag – eller på gruppenivå feks
	<i>Antikoagulasjons middel</i>	IPC+kompresjonsstrømper: 6 (8 %) Kompresjonsstrømper: 7 (9 %)
	<i>Antiplatelet agent</i>	IPC+kompresjonsstrømper: 12 (16 %) Kompresjonsstrømper: 19 (25 %)
	<i>Inklusjonskriterier</i>	Alder >18, traumatisk eller spontan intrakranial hjerneblødning med eller uten subaraknoidalblødning, underskrevet informert samtykke av pasient eller familie.
	<i>Eksklusjonskriterier</i>	Epidural- eller subdural blødning, traumatisk intrakranial hjerneblødning grunnet multitraume av underekstremiteter, hjerneblødning som følge av hjerneinfarkt, og vaskulitt, ikke samtykke av pasient eller familie, en dyp venetrombose siste 3 månedene, underekstremitets arteriopati med ankel-til-arm systolisk press <0,70, venøs

		graft, sår i underekstremiteter relatert til en vaskulær sykdom eller et traume, ordre om «ikke behandling», og en >24 timers forsinkelse siden ankomst på sykehuset.
Metode	<i>Statistisk analyse</i>	Ensidig Fisher test på frekvens av primære utfallsmål. Relativ risiko og absolutt risiko reduksjon (95% konfidens intervall). Logistisk regresjonsmodell for å justere for forskjeller ved baseline.
	<i>Beskrivelse av styrkeberegning</i>	Ja
	<i>Utfallsmål</i>	Primære utfallsmål: Symptomatisk dyp venetrombose i underekstremiteter Ikke dødelig lungeemboli Død relatert til lungeemboli Asymptomatisk dyp venetrombose i underekstremiteter ved dag 10 (+/-2 dager) Sekundært utfallsmål: Klinisk tydelig venøs trombose undersøkt 30 og 90 dager etter randomisering.
Resultater	<i>Dropput analyse</i>	«Intensjon om å behandle» (ITT) Helseøkonomi: multipl imputasjon av manglende EQ-5D-3L svar
Kommentarer		

Studie: Prasad (1982)		
Studie beskrivelse	<i>Førsteforfatter</i>	Prasad BK, Banerjee AK, Howard H. Incidence of deep vein thrombosis and the effect of pneumatic compression in the calf in elderly hemiplegics. Age Ageing. 1982;11(1):42–44.
	<i>Publikasjonsår</i>	1982
	<i>Referanse nr.</i>	-
	<i>Setting</i>	Geriatrisk avdeling på Bolton General Hospital
	<i>Land</i>	England
	<i>Mål (som beskrevet i studie)</i>	“Intermittent pneumatic compression of the legs has been found to be a fairly safe and effective method in preventing deep vein thrombosis at the immediate post-operative periods. However, the efficiency of this latter method has not yet been determined in the field of acute cerebrovascular disease. It was, therefore, decided to carry out a small-scale study in this area.”
	<i>Studiedesign</i>	RCT
	<i>Inklusjonsperiode</i>	Ikke beskrevet
	<i>Gjennomsnitt /median /minimum /maksimum oppfølgingsperiode</i>	Ikke beskrevet
Intervensjon	<i>Prosedyre</i>	Intervensjonsgruppe: 60mg kaliumjodid oralt pr dag i 10 dager I-fibrinogen (100 µCi) intravenøst innen 24 timer etter ankomst på sykehus Intermittent pneumatisk kompresjon 40 mmHG begge bein i sykluser på 4 minutter.

		IPK ble gitt kontinuerlig første 24 timer. Deretter de neste 9 dagene i perioder på 3 timer, 3 ganger daglig.
		Kontrollgruppe: 60mg kaliumjodid oralt pr dag i 10 dager I-fibrinogen (100 µCi) intravenøst innen 24 timer etter ankomst på sykehus
	<i>N antall</i>	26
	<i>N intervensjon</i>	13
	<i>N kontroll</i>	13
	<i>N tapt ved oppfølging</i>	2 døde (negativ test for dyp venetrombose)
Populasjonskarakteristikk	<i>Alder; Gjennomsnitt (SD)</i>	Intervensjonsgruppe: 78 (4) Kontrollgruppe: 80 (6)
	<i>Kjønn; K (n)</i>	14
	<i>Hjerneinfarkt /hjerneblødning</i>	Beskrives ikke
	<i>Dager /timer siden slag</i>	<72 timer
	<i>Inklusjonskriterier</i>	Pasienter ankommet ved sykehuset innen 72 timer etter akutt slag ble vurdert. Svakhets opp til 2/6 på «Muscle Power Assessment» (MRC grade) Akseptert samtykke
	<i>Eksklusjonskriterier</i>	Pasienter i koma eller med klinisk uakseptable kondisjoner.
	Metode	<i>Statistisk analyse</i>
<i>Styrkeberegning</i>		Beskrives ikke
<i>Utfallsmål</i>		Kliniske symptomer på dyp venetrombose (dyp indurasjon, ømhet etc.) Positiv test for dyp venetrombose: Skanning av prekordium (brystvegg) og bein ble utført på markerte punkter daglig i 10 dager med bruk av «isotrop lokaliseringsmonitor». Skanningen ble ansett som positiv hvis det var et isotropopptak på 20 % eller mer mellom tilstøtende punkter på samme ben eller korresponderende punkter på det motsatte beinet som vedvarte i 48 timer. Beina ble også undersøkt for kliniske tegn på DVT. Nivå av plasma fibrinogen serum og beta-thromboglobulin
Resultater	<i>Dropput analyse</i>	Ikke beskrevet
Kommentarer	Generelt lite beskrivelse av metode, design og utfallsmål.	

5. Liste over pågående studier

Ingen identifiserte pågående studier

6. Metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter

Retningslinje fra NICE (2018)

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?	x		
<i>Kommentar</i>	Section 4.3.1 - ja			
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)	x		
<i>Kommentar</i>	Ja			
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?	x		
<i>Kommentar</i>	Ja			
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?	x		
<i>Kommentar</i>	Section 4.2 - ja			
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?	x		
<i>Kommentar</i>	RoB			
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?		x	
<i>Kommentar</i>	RoB-vurderingene ikke vist - usikkert			
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	x		
<i>Kommentar</i>				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	x		
<i>Kommentar</i>	Metaanalyser i appendiks			
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	x		
<i>Kommentar</i>				

10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	x	x	
<i>Kommentar</i>	Noe ufullstendig – bør gjøre egne analyser for å synliggjøre analysene som vi skal inkludere tydeligere – helserelatert livskvalitet osv se PICO			

7. Resultater fra Dennis 2015: Hvilke pasienter profitterer mest på bruk av IPC

Tabell 1: Odds reduksjon (95 % KI) for dyp venetrombose og reduksjon i «hazard of death» (95 % KI) beregnet for pasientene med hjerneslag gruppert i fem kvintiler basert på predikert utfall fra 1 (mest alvorlige) til 5 (beste). Estimaten er hentet og gjengitt fra CLOTS 3-studien fra 2015 (22). Høyere prosentandel indikerer større profitt.

Effekt av IPC	1.kvintil	2.kvintil	3.kvintil	4.kvintil	5.kvintil	Alle
OR reduksjon (95 % KI)	35 % (-14 til 62)	34 % (-13 til 61)	43 % (1 til 67)	41 % (2 til 65)	7 % (-82 til 52)	35 % (16 til 49)
Reduksjon i hazard of death (95 % KI)	17 % (-6 til 34)	13 % (-18 til 35)	11 % (-27 til 38)	13 % (-46 til 49)	-40% (-140 til 17)	14 % (1 til 26)

8. Prosjektplan

Lenken til prosjektplanen er her:

<https://www.fhi.no/contentassets/785e83d8f6db4991b7e5af0edb8743d3/prosjektplan-ipc.pdf>

9. Modified template/guidance for submission of documentation for Health Technology Assessment (HTA) of medical devices, diagnostic methods and procedures

Technology to be appraised

Briefly describe what task the submission of HTA documentation is to respond to.
Information about the manufacturer's / manufacturer' representative
Manufacturer's and/or distributors' contact information.

Background

1.1 Description of the health technology

1.1.1 How does the health technology work? State the principle. Who administers the technology and in which context and level of care is it provided?

- 1.1.2 *Is the health technology new or a further development of an existing health technology? What is the phase of development and implementation of the technology?*
- 1.1.3 *Is the health technology or procedure already in use for other patient groups or for other indications?*
- 1.1.4 *What is the status of the health technology concerning any certification, CE-marking (which indications), use or approval in a) Norway and b) other countries (internationally)?*
- 1.1.5 *What is the reimbursement status of the technology?*
- 1.1.6 *Describe briefly the development process for the health technology or procedure.*
- 1.1.7 *List relevant published studies, ongoing studies or other documentation which may become available for assessment during the next twelve months and subsequent years.*

1.2 Description of the context for use

- 1.2.1 *Describe the current Norwegian practice in this area.*
- 1.2.2 *What would be the relevant comparator for the health technology? Justify the choice on the basis of Norwegian clinical practice.*
- 1.2.3 *What advantages is the health technology intended to give compared with the current standard health technology?*
- 1.2.4 *Which treatment(s), including other health technologies may be displaced – either partly or entirely - by the new technology?*
 - *What role is the health technology intended to have in the every-day clinical set-up/health service?*
- 1.2.5 *How many patients may be affected by the health technology?*
- 1.2.6 *Describe any Norwegian national clinical guidelines for the condition which could be affected by the health technology.*
- 1.2.7 *Will the health technology result in changes in the course of treatment?*
- 1.2.8 *May the introduction of the new technology result in changes of the infrastructure (organisation of the health service, spatial requirements, training, monitoring, follow-up, administration or costs)?*
- 1.2.9 *Could introducing the new technology have negative consequences for vulnerable patient groups?*
- 1.2.10 **Costs requirements of investment and operation**
- 1.3 *What material investments are required to use the technology? What equipment and supplies are needed to use the technology? What are prices of these? State the potential availability in Norway.*
- 1.4 *What training and information is needed to establish the use of the technology*

10. Logg

LOGG IPC	
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	16.12.2019
Forespørsel om fagekspert til prosjektet sendt til sekretariatet for Nye metoder som rekrutterer via koordinatorene i de regionale helseforetak	12.02.2020
Purringer og forsinkelser i rekruttering av fagekspert pga koronasituasjon. Rekruttering av fagekspert pågår over en lengre periode	17.03.20 – 03.06.20
1. møte fagekspert, men ikke komplett gruppe.	16.04.2020
Foreløpige fagekspertgruppe klar – mangler en fagekspert med kompetanse på metoden. PICO klar	21.04.20
Prosjektplanen sendt til intern fagfellevurdering	12.05.2020
Tilbakemelding fra intern fagfelle	22.05.20
Eksterne fagfeller forespurt første gang	25.05.20
Prosjektplan sendt til klyngeledelsen	29.05.20
4. møte med fagekspert	04.06.20
Prosjektplan publisert	10.06.20
Fagekspert med kompetanse på IPC funnet – og fagekspert akseptert	18.06.20
Helseøkonomer starter opp	04.08.20
5. møte fagekspert, komplett gruppe samt helseøkonomer	25.08.20
Ny ekstern fagfelle forespurt – og bekreftet	26.08.20
6. møte fagekspert og helseøkonomer	03.09.20
Ny ekstern fagfelle forespurt – og bekreftet	08.09.20
Rapport effekt og sikkerhet sendt til ekstern og intern fagfelle	16.09.20
Tilbakemelding fra ekstern og intern fagfelle effekt og sikkerhet	29.09.20
Rapport helseøkonomi sendt til fagfellevurdering	30.10.20
Tilbakemelding fra intern fagfelle helseøkonomi	09.11.20
Rapport sendt til alle fagfeller/eksperter for kommentering og sjekk for fakta-feil	24.11.20
Rapport sendt til klyngeledermøte FHI	03.12.20
Dato for rapport klar for innsending til sekretariatet for Bestillerforum RHF	10.12.20

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Desember 2020

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no