

Sundhedsøkonomisk analyse af

rTMS til behandling af negative symptomer ved skizofreni



© Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, 2025
Udarbejdet af sundhedsøkonomisk specialkonsulent Katherina B
Simonsen og sundhedsøkonomisk specialkonsulent Annette W Holst-
Kristensen

Udgiver
Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
Hedeager 3
8200 Aarhus N

www.sundk.dk

Version 1.0
Versionsdato: 29/01/26

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

Indhold

Resumé	4
Baggrund	5
Organisering af TMS-behandling	5
Sundhedsøkonomisk analyse af ny retningslinje	6
Metode	7
Population	7
Datagrundlag og studiedesign	7
Omkostninger	8
Teknologiomkostninger	8
Personaleomkostninger til rTMS behandlingsforløb	9
Patientafholdte omkostninger	10
Standardbehandling	11
Følsomhedsanalyser	12
Budgetkonsekvensanalyse	12
Resultater	13
Effekten af rTMS-behandling	13
Den sundhedsøkonomiske analyse	16
Følsomhedsanalyser	17
Budgetkonsekvens analyse	18
Sammenfatning	19
Organisering af TMS-behandling i regionerne og muligheder for udvidelse til skizofreni	19
Samlet vurdering	21
Rådets beslutning	22
Reference liste	23

Resumé

Denne sundhedsøkonomiske analyse vurderer repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) som tillægsbehandling til voksne med skizofreni og persisterende negative symptomer. Denne analyses meta-analyse viser en statistisk signifikant reduktion i Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) målt som standardized mean difference (SMD $-0,52$), hvilket indikerer en moderat effekt. Resultatet er dog forbundet med betydelig usikkerhed på grund af små patientpopulationer, heterogene studier og manglende standardiserede protokoller.

Et akut rTMS behandlingsforløb anslås at koste ca. 30.099 DKK pr. patient, hvoraf personaleomkostninger udgør hovedparten. Følsomhedsanalyser viser, at behandlingsvarighed og transportafstande er de væsentligste omkostningsparametre, mens udstyrsomkostninger kun har marginal betydning for totalomkostningerne.

Budgetkonsekvensanalysen peger på, at en gradvis implementering over fem år vil kræve investeringer på omkring 12 mio. DKK, med udgangspunkt i fire rTMS-apparater. Organisatorisk forudsætter en mulig indikationsudvidelse, at eksisterende TMS-klinikker udnyttes og udbygges, men kapacitetsbegrænsninger, udeblivelser og store transportafstande vurderes at være centrale barrierer for gennemførelse og behandlingseffekten.

Samlet fremstår rTMS til skizofreni og negative symptomer som en lovende tillægsbehandling behandling, men fortsat usikker intervention, med moderat respons i forskningsstudierne, uklar varighed af behandlingseffekten samt potentielt behov for gentagne behandlingsforløb.

Det understreges desuden, at rTMS-udstyr ikke er CE-godkendt til behandling af skizofreni, hvorfor anvendelse vil være off-label.

Baggrund

Skizofreni er en alvorlig psykiatrisk lidelse med debut i ungdomsårene eller tidlig voksenalder og en livtidsrisiko på 1,8% (1). Ifølge Psykiatri Fonden lever 43.000 danskere med diagnosen, hvilket svarer til en prævalens på ca. 0,7%. (2)(3). Skizofreni er en alvorlig, kronisk psykisk lidelse, der er karakteriseret ved positive symptomer (f.eks. hallucinationer og vrangforestillinger), generelle psykopatologiske samt negative symptomer. Negative symptomer dækker over en række tilstande, hvor normale psykiske funktioner er reduceret eller fraværende. De omfatter typisk både motivationsrelaterede og udtryksrelaterede vanskeligheder. På motivations siden ses ofte avolition (manglende initiativ og vilje), anhedoni (nedsat evne til at opleve glæde) og asocialitet (social tilbagetrækning). På udtrykssiden fremtræder negative symptomer som affektaffladning og alogi (mangelfuldt sprog). Disse symptomer udgør en central del af skizofreni og bidrager i væsentlig grad til nedsat funktionsevne og livskvalitet. (4)

Farmakologisk behandling er primærbehandlingen af skizofreni. De positive symptomer, såsom hallucinationer og vrangforestillinger, responderer relativt godt på antipsykotisk medicin, men det samme gør sig ikke gældende for de negative symptomer. Patienter med overvejende negative symptomer er ofte mere behandlingsresistente end patienter med primært positive symptomer. Negative symptomer er stærkt associeret med lav funktionsevne i hverdagen og en dårlig langtidsprognose. Derfor er identifikation og udvikling af effektive behandlinger af negative symptomer et højt prioriteret område. (5)

En af de teknologier, der er blevet undersøgt i den sammenhæng, er transkraniel magnetisk stimulation (TMS) en non-invasiv neuromodulationsmetode, hvor et lokalt elektrisk felt frembringes i hjernebarken gennem elektromagnetisk induktion. Effekten afhænger af stimuleringens frekvens: lave frekvenser (≤ 1 Hz) er typisk hæmmende, mens højere frekvenser (> 1 Hz) er stimulerende. Den mest anvendte form er repetitiv TMS (rTMS), hvor en enkelt session varer 20–40 minutter og typisk leverer mellem 1.200 og 3.000 magnetiske pulser. Derudover findes særlige varianter som dyb TMS, der kan nå subkortikale områder, samt theta burst stimulation (TBS), som imiterer hjernens egne theta-bølger. (5)

TMS er allerede godkendt som behandling til svær depression, hvor teknologien har vist dokumenteret effekt (6), og har også været afprøvet til patienter med skizofreni. Teknologien er dog ikke CE-mærket til denne indikation. På trods af dette er der et stigende antal kliniske studier og nyere meta-analyser, herunder Lorentzen et al. (5) og Chen et al., (7) der indikerer, at rTMS kan give en behandlingseffekt og herved en reduktion af negative symptomer. Selvom evidensen fortsat er præget af heterogenitet i studiedesigns og relativt korte opfølgningstider, fremstår rTMS ifølge forfatterne som en lovende tillægsbehandling. (5)

Organisering af TMS-behandling

I Danmark er TMS-behandling organiseret i den regionale psykiatri, hvor behandlingen tilbydes som et ambulante tilbud til patienter med behandlingsresistent depression. Behandlingen foregår på få specialiserede klinikker pr. region, hvor der er etableret faste behandlingsforløb og standardiserede protokoller.

Behandlingen varetages af specialuddannede sygeplejersker eller ergoterapeuter under lægelig supervision. Personalets kompetencer dækker både betjening af udstyr, sikkerhedsvurdering, monitorering af bivirkninger og løbende evaluering af behandlingseffekten. Kapaciteten er ofte begrænset af både åbningstider, bemanning og udstyrmæssige forhold, hvilket betyder, at antallet af daglige behandlinger pr. enhed er relativt fastlagt.

Der er betydelig variation mellem regionerne i forhold til behandlingsvolumen, valg af protokoller, anvendt udstyr og organisering, men der er generel konsensus om at følge internationale sikkerhedsstandarder og evidensbaserede protokoller. TMS er endnu ikke integreret som rutinebehandling for psykotiske lidelser, og der findes ingen danske protokoller til negative symptomer ved skizofreni. (8)

Sundhedsøkonomisk analyse af ny retningslinje

I forbindelse med opdatering af den kliniske DMPG-Skizofreni-retningslinje "Negative symptomer ved skizofreni og andre primære psykoselidelser – vurdering og behandling af børn, unge og voksne", har den faglige forfattergruppe tilføjet anbefaling nr. 11 "Overvej at tilbyde tillægsbehandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til udvalgte voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B*)". I retningslinjen gør forfattergruppen opmærksom på, at implementering af denne anbefaling, kan medføre merudgifter.

Anbefalingen vedr. brug af TMS som tillægsbehandling medfører potentielt betydelige merudgifter/større ressourcetræk, og opfylder flg. SundK kriterier for udarbejdelse af en sundhedsøkonomisk analyse: evidensniveau A eller B (kriterie 2), højere teknologiomkostninger og patientomkostninger (kriterie 3 og 4) øgede personaleressourcer (kriterie 8) og værdi og præference for patienten (kriterie 10) samt stor indvirkning på patientens hverdag (kriterie 11). Derfor udarbejdes der en sundhedsøkonomiske analyse, der har til formål at belyse omkostninger og effekter ved anvendelse af TMS som tillæg til standard behandling.

Det undersøgte TMS-udstyr er CE-mærket til behandling af depression og obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD), men ikke godkendt til behandling af skizofreni. Anvendelsen ved skizofreni skal derfor anses som off-label i en forsknings- og udviklingsmæssig kontekst. Dette har ingen direkte betydning for denne sundhedsøkonomiske analyse, da udstyret og behandlingsproceduren er identiske, men det vil have betydning for implementeringsmuligheder og klinisk anvendelse i praksis.

Metode

Population

Analysen omfatter voksne patienter med behandlingsresistent skizofreni og persisterende negative symptomer. Standardbehandlingen består af antipsykotisk medicin og psykosocial støtte. En betydelig andel af patienterne oplever dog utilstrækkelig symptomlindring trods flere behandlingsforsøg.

Internationale og danske undersøgelser viser, at omkring 20–30 % af de 43.000 patienter med skizofreni udvikler behandlingsresistent skizofreni (TRS), defineret som manglende tilfredsstillende respons på mindst to forskellige antipsykotiske præparater i tilstrækkelig dosis og varighed. (9) Det svarer til 10.750 personer.

TMS er i denne sammenhæng rettet mod patienter med persisterende negative symptomer, som ofte ikke responderer på konventionel antipsykotisk behandling, og hvor der derfor er behov for alternative eller supplerende terapiformer. Negative symptomer har stor betydning for funktionsniveau, livskvalitet og samfundsomkostninger og er blandt de mest behandlingsresistente aspekter af sygdommen. (10)

I dansk kontekst vurderes det, at kun en mindre andel af de behandlingsresistente patienter vil være egnede til TMS-behandling, afhængigt af symptomer og individuel klinisk vurdering. I denne analyse antages derfor, at 2,5 % af personer med behandlingsresistent skizofreni med negative symptomer udgør den potentielle målgruppe for TMS som tillægsbehandling. Dette svarer til ca. 269 patienter på landsplan årligt fordelt på fire regioner giver det 67 patienter per TMS-klinik.

Datagrundlag og studiedesign

Der er gennemført en systematisk litteratursøgning efter sundhedsøkonomiske studier, men der blev ikke identificeret materiale, der kunne overføres til en dansk kontekst. Derfor gennemføres en de-novo sundhedsøkonomisk analyse med henblik på at estimere de kliniske effekter ved TMS til behandling af negative symptomer hos patienter med skizofreni. Analysen baseres på et systematisk evidensgrundlag identificeret i Chen et al.,(7) som udgør den nyeste meta-analyse af TMS ved skizofreni og samtidig indgår i det kliniske grundlag for retningslinjen.

Datagrundlaget for nærværende meta-analyse tager udgangspunkt i de studier, som Chen et al.,(7) inkluderede i deres systematiske review og meta-analyse. Dette omfattede otte randomiserede, kontrollerede studier med i alt 431 deltagere, der undersøgte effekten af non-invasiv hjernestimulation (NIBS) på negative symptomer hos patienter med skizofreni. Interventionerne omfattede rTMS, tDCS og ét iTBS-studie. Hovedparten af studierne målrettede venstre dorsolaterale præfrontale cortex, mens enkelte stimulerede den dorsomediale præfrontale cortex eller cerebellum.

Chen et al. (7) analyserer effekten på Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), som er et klinisk spørgeskema opdelt i fem subskalaer (affect flattening, alogia, attention impairment, anhedonia og avolition) samt en total score. Det er relevant at betragte subskalaerne separat, da patienter kan have forskellige symptommønstre.

I den samlede syntese fandt Chen et al. (7) en signifikant reduktion i generelle negative symptomer (SMD = -0,54), og alle fem subskalaer af negative symptomer viste forbedringer, med størst effekt på anhedonia (SMD = -0,63) og avolition (SMD = -0,47). Der blev desuden indikeret, at protokoller med én daglig session og mere end 10 behandlinger gav større effekt, mens protokoller med to daglige sessioner ikke viste signifikante resultater.

I den foreliggende meta-analyse er der udelukkende ekstraheret data fra studier, der anvender rTMS-baserede interventioner. Studierne af Palm (2016) og Dharani (2021) er derfor ekskluderet, da de

anvender tDCS, som teknologisk adskiller sig markant fra rTMS og derfor ikke vurderes direkte sammenlignelig. Den endelige meta-analyse består således af seks studier, som præsenteres i de følgende afsnit. Studieresultaterne blev syntetiseret ved hjælp af en random-effects meta-analyse for at tage højde for heterogenitet, og variation mellem studier blev estimeret med DerSimonian–Laird-metoden. Alle analyser blev udført i R.

Til en sundhedsøkonomiske analyse er SMD ikke egnet som effektmål, da det ikke udtrykkes i en naturlig enhed. Det er derfor kun muligt at gennemføre en cost-consequence-analyse (CCA), hvor omkostninger og kliniske effekter præsenteres parallelt uden aggregering i et samlet ICER. Formålet er at give et struktureret overblik over de økonomiske og kliniske konsekvenser af rTMS som tillægsbehandling til patienter med negative symptomer ved skizofreni. Effekten opgives herved som SMD for total scoren samt de fem subskalaer. Tidshorizonten svarer til varigheden af et behandlingsforløb.

Omkostninger

I de følgende afsnit beskrives de omkostninger, der er inkluderet i CCA'en. På baggrund af analysens omkostningsperspektiv (begrænset samfundsperspektiv) omfatter beregningerne omkostninger afholdt i alle relevante dele af sundhedssektoren samt omkostninger for patienter og pårørende. Det bemærkes, at visse omkostninger reflekterer et ressourcetræk, som ikke nødvendigvis reflekterer en reel udgift. Dette gælder bl.a. ressourcetræk hos patienterne ifm. tid brugt på behandlingssessioner. Der er ikke inkluderet omkostninger ved tabt arbejdsfortjeneste.

Omkostningsestimaterne er baseret på en mikroomkostningstilgang, hvor omkostninger fastsættes ud fra tidsforbrug og honorarer eller timelønninger for de fagpersoner, der er involveret i behandlingen af patientgruppen.

Teknologiomkostninger, herunder investering i udstyr, service og vedligehold, er baseret på oplysninger fra regionerne om tidligere indkøb af TMS-udstyr. Beregningerne tager udgangspunkt i, at omkostningerne skal afspejle dansk klinisk praksis.

Teknologiomkostninger

Et TMS-system består af både flergangsudstyr og engangsudstyr. Flergangsstyret omfatter en stimulator, magnetpoler og en specialindrettet stol, mens engangsstyret består af en bomuldshat og ørepropper. Der findes flere producenter af TMS-udstyr, men denne analyse skelner ikke mellem priser på tværs af producenter og leverandører. De estimerede udstyrsomkostninger er baseret på indkøbsaftaler mellem en enkelt producent og Region Midtjylland. Det bemærkes, at indkøbsdata derfor afspejler de produkter, der aktuelt er købt via gældende udbud, og at fremtidige udbud samt nye forhandlere kan medføre ændringer i omkostningsestimaterne.

Tabel 1 – Oversigt over teknologiomkostninger for TMS-system inkl. årlig service og certificering af personale.

Komponent	Levetid	Gennemsnitsomkostning, DKK	Kilde
TMS set-up med installation (stimulator, magnetpole og stol)	10 år	460.000	Regionernes indkøbsafdeling
Årlig omkostning af TMS set-up med	1 år	55.311	Beregnet vha. annuitetsmetoden

diskonteringsrente på
3,5%

$$P = \frac{r(PV)}{1 - (1 + r)^{-n}}$$

Udskiftning af magnetspole og andre reservedele	1 år	100.000	Regionernes indkøbsafdeling
Serviceaftale pr maskine pr år	1 år	15.000 DKK	Regionernes indkøbsafdeling
Certificering pr medarbejder (TMS-behandler)	NA	20.000 DKK	Estimeret certificering af tre TMS-behandlere pr. maskine.
Total	NA	230.311 DKK	Beregnet totalomkostninger pr år
Omkostninger pr session	NA	185 DKK	Totalomkostninger for udstyr pr år fordelt på 1.248 sessioner pr år

Omkostningerne til flergangsudstyret er afskrevet over den forventede levetid ved hjælp af annuitetsmetoden. Det forventes, at både stimulator og behandlingsstol udskiftes cirka hvert 10. år. Derudover er der indregnet en årlig udgift til udskiftning af reservedele samt indkøb af ekstra magnetspoler.

For at beregne en gennemsnitlig omkostning pr. behandlingssession er de årlige afskrevne omkostninger til udstyr, service, vedligehold og certificering af personale fordelt på et estimeret antal rTMS-behandlinger, der kan udføres pr. maskine pr. år. Estimatet for antal behandlinger pr. maskine er baseret på kapacitetsberegninger inspireret af to tidligere HTA-rapporter fra Canada og Wales. Der er betydelig usikkerhed knyttet til dette estimat, da behandlingsskapaciteten påvirkes af bl.a. varigheden af de enkelte behandlingssessioner, klinikens åbningstider og antallet af patienter i aktiv behandling

I beregningerne er der taget udgangspunkt i HTA-rapporten fra Wales hvor de tager udgangspunkt i, at hver maskine anvendes tre dage om ugen og kan udføre otte behandlinger pr. dag i 52 uger om året, svarende til 1.248 behandlinger årligt. De samlede udstyrsrelaterede omkostninger til TMS resulterer i en gennemsnitlig omkostning på 185 DKK pr. session, som akkumuleres for hver rTMS-behandling, patienten modtager.

Personaleomkostninger til rTMS behandlingsforløb

I Danmark foregår størstedelen af nuværende behandlinger for andre patientgrupper, herunder depressionsbehandling med rTMS ambulante. Opstart af rTMS-behandlingsforløb foregår ved henvisning af en speciallæge i psykiatri til en af regionernes TMS-klinikker. Henvisningen består i vurderinger af eventuelle kontraindikationer eller risikofaktorer og på baggrund heraf en vurdering foretaget af den TMS-ansvarlige overlæge, med henblik på om der er indikation for rTMS-behandling og i så fald hvilken behandlingsprotokol, der skal anvendes.

Det akutte behandlingsforløb består af daglig behandling i hverdage over en periode på 4 uger (1 TMS-serie = 20 behandlinger). Til CCA'en er der taget udgangspunkt i, at den protokol, der anvendes, er HF-rTMS da det har betydning for behandlingstiden for både patient og udførende personale.

I CCA'en er der ikke inkluderet omkostninger til udtræning- eller genopfølgingsforløb med rTMS da dette behandlingsforløb ikke er inkluderet i de kliniske studier og dermed ikke afspejlet i de rapporterede effekter og effektforskelle mellem grupperne.

For de patientgrupper som modtager rTMS behandling i Danmark, er det standard, at der tilbydes udtræningsforløb for de patienter hvor effekten har været god og hvor det vurderes klinisk meningsfuldt at stoppe behandlingen med gradvis udtræning. Forventningen er, at der ved behandling af patienter med skizofreni også vil blive tilbudt lignende mulighed for at blive trappet gradvis ud af sin behandling.

Den samlede omkostning for personaleressourcer for et akut behandlingsforløb med HF-rTMS inkl. overheadomkostninger (rengøring, strøm, vand, varme, administrativt arbejde, udstyr mm) resulterer i 17.194 DKK pr. TMS-behandlingsforløb.

Tabel 2 – Personalemkostninger i forbindelse med et TMS-behandlingsforløb.

Parameter	Gennemsnitsomkostning, DKK	Kilde	Kommentar
Opstart af behandling	1.117	Beregning af effektiv timeløn baseret på KRL lønstatistik	Initial konsultation med behandlingsansvarlig overlæge (1 times varighed)
Opstartssession	376	Beregning af effektiv timeløn baseret på KRL lønstatistik	TMS behandler (sygeplejerskeløn) 45 min uanset behandlingsprotokol
Akut TMS-forløb (20 sessioner HF-rTMS)	8.555	Beregning af effektiv timeløn baseret på KRL lønstatistik	Omkostning for 20 sessioner. Baseret på TMS-behandler i 40 min pr patient for og tilknyttet læge i 5 min pr patient
Opfølgende konsultationer	2.234	Beregning af effektiv timeløn baseret på KRL lønstatistik	Opfølgende konsultation undervejs i forløb og afslutningsvis v. behandlingsansvarlig læge
Totalomkostninger for TMS-forløb (inkl. overhead på 40%)	17.194		

Patientafholdte omkostninger

Patienttid anvendt på rTMS-behandlingsforløb er inkluderet som tid brugt på behandling og kørsel til og fra behandlingssted. Der er sat et konservativt estimat for patienternes tidsforbrug som også inkluderer bl.a. ventetid samt information og forberedelse til behandling. Der skal være en opmærksomhed på at der er forskellige behandlingsprotokoller som varierer i tid. Nogle behandlinger tager mellem 10-15 min hvor andre behandlingsprotokoller tager omkring 5 min.

Ift. patientkørsel er der også stor usikkerhed i estimatet, fordi TMS-klinikkerne på nuværende tidspunkt er ret centraliserede hvilket betyder, at der for nogle patienter kan være rigtig langt til behandlingsstedet.

Der kan være en andel af kørselsomkostningerne der bliver afholdt af regionerne ift. patienters rettigheder til patienttransport. I denne analyse skelnes der ikke mellem, hvem der afholder udgiften til kørsel, men det anerkendes at der er en udgift hertil som eventuelt kan være regionalt betalt.

Tabellen viser patientafholdte omkostninger inkluderet i CCA'en.

Tablet 3 – Patientafholdte omkostninger ved et behandlingsforløb med 20 sessioner.

Parameter	Gennemsnitsomkostning, DKK	Kilde	Kommentar
Opstart af behandling	361	Standardberegnet timefortjeneste, Danmarks Statistik	1 times opstarts konsultation
Opstartssession	271	Standardberegnet timefortjeneste, Danmarks Statistik	45 min opstart af behandling
Akut HF-rTMS forløb	4.812	Standardberegnet timefortjeneste, Danmarks Statistik	20 behandlinger af 40 min varighed
Opfølgende konsultationer	722	Standardberegnet timefortjeneste, Danmarks Statistik	2 opfølgende konsultationer af 1 times varighed (en midtvejs og en afsluttende konsultation)
Kørsel	3.048	Skattestyrelsens befordringsgodtgørelse	Estimeret afstand på 20 km til hospital v. takst 3,81 kr./km
Total	9.214		

Standardbehandling

Standardbehandling af patienter med skizofreni, består af farmakologisk behandling. Denne farmakologiske behandling kan bestå af forskellige antipsykotiske præparater som kan kombineres afhængigt af den individuelle patients behov. Denne farmakologiske behandling vil fortsætte, uanset om der er klinisk belæg for at tilbyde en patient supplerende behandling med f.eks. rTMS. I de kliniske RCT-studier, der afprøver rTMS-behandling på patienter med skizofreni, er alle inkluderede patienter i forsøgene ligeledes i uændret farmakologisk behandling og modtager denne samtidig med rTMS. Patienterne er dog kun henvist til forsøg, hvis patienten har været i stabil i farmakologisk behandling i en periode på minimum fire uger, og hvis der ikke er opnået effekt på patientens negative symptomer.

I denne sundhedsøkonomiske analyse beregnes der ikke en gennemsnitsomkostning pr patient for standardbehandling, da rTMS-behandling skal tilbydes som tillægsbehandling til patientens

individuelle farmakologiske behandling, og samtidig fordi det ikke forventes at patienternes standardbehandling vil blive ændret, selvom patienten opnår en effekt ved tillægsbehandling med rTMS. Derfor forventes det, at gennemsnitsomkostningerne for standardbehandling pr patient er de samme uanset valg af behandlingsstrategi. I en sundhedsøkonomisk analyse, hvor man ønsker at estimere omkostningsforskelle, vil denne forskel således summere til 0 kr.

Følsomhedsanalyser

Til at vurdere robustheden af analysens resultater blev der gennemført følsomhedsanalyser. I one-way analysen blev centrale parametre varieret ét ad gangen inden for intervaller baseret på enten konfidensintervaller eller ± 20 % variation. Følgende parametre blev testet: enhedsomkostninger, ressourceforbrug samt antagelser om varighed af behandlingsforløb. Formålet var at identificere, hvilke variable der har størst indflydelse på de rapporterede omkostninger.

Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen er udarbejdet med et regionalt perspektiv og en tidshorizont på fem år. Formålet er at estimere de økonomiske konsekvenser ved gradvis implementering af rTMS som tillægsbehandling til patienter med skizofreni med negative symptomer. Populationen er baseret på et forventet årligt behov på 268 patienter. Implementeringen antages at følge en trinvis optagelsesrate på hhv. 0,5 %, 1 %, 1,5 %, 2 % og 2,5 % over fem år svarende til 54, 108, 161, 215 og 268 patienter årligt ved fuld implementering.

Kapacitetsbehovet estimeres ud fra, at én rTMS-maskine kan levere 1.200 behandlinger årligt, og at et standard rTMS-behandlingsforløb består af ca. 20 behandlinger. Det betyder, at der ved fuld implementering er behov for fire maskiner. Implementeringen antages at starte med køb af alle fire maskiner, for at kunne tilbyde behandling på tværs af landet.

Omkostningerne omfatter teknologi- og udstyrsomkostninger (køb af maskine, installation og service), personaleomkostninger. Standardbehandlingens omkostninger indgår ikke i analysen, da rTMS tilføjes som tillægsbehandling, og da budgetkonsekvensen beregnes som forskellen mellem scenariet med og uden rTMS.

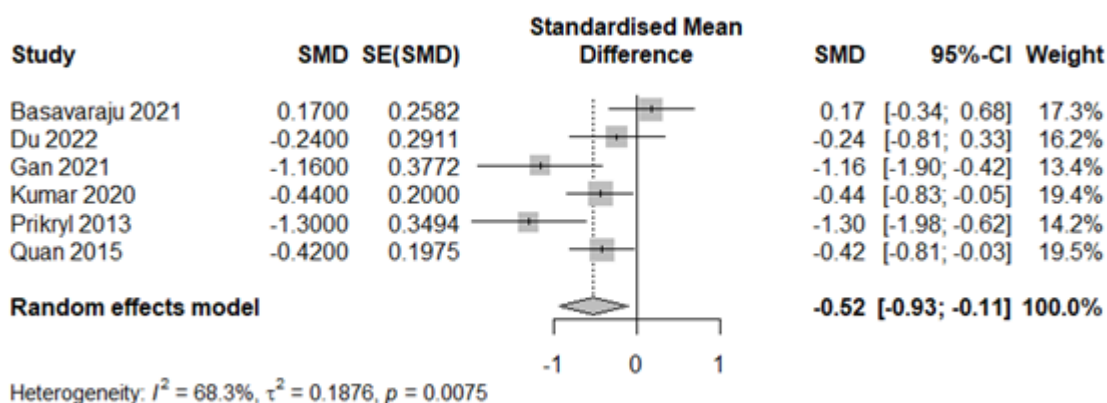
Resultater

I det følgende præsenteres de gennemførte meta-analyser separat for total SANS scoren samt for de fem subskalaer: anhedoni, avolition, affekt afladning, opmærksomhedsforstyrrelser og alogi. Resultaterne er opgivet som SMD. SMD siger ikke noget direkte om hvor mange point patienterne forbedres på SANS og heller ikke om forbedringen opleves som meningsfuld i hverdagen. SMD fortolkes på følgende måde ~0,2 vurderes i litteraturen som lav effekt, ~0,5 vurderes i som moderat effekt og ~0,7 vurderes som høj effekt.

Effekten af rTMS-behandling

Total scoren

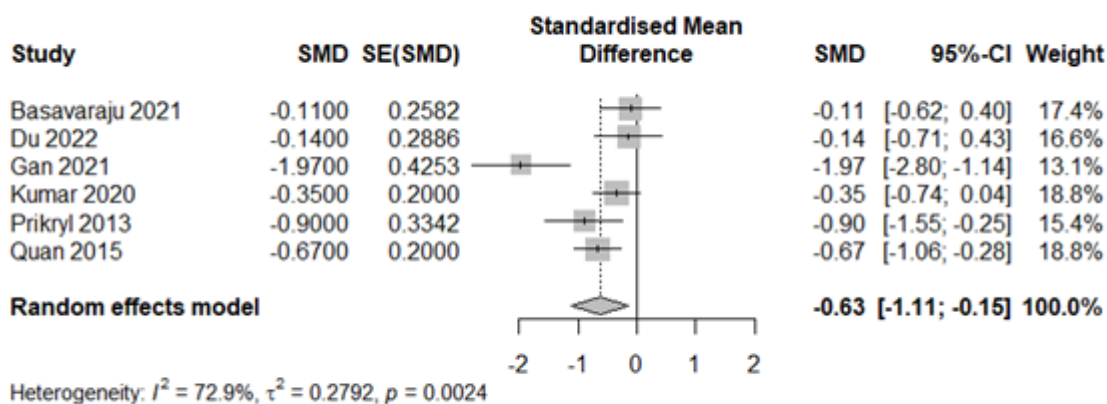
Meta-analysen for total scoren viser statistisk signifikant moderat effekt af rTMS (SMD = -0,52, 95% CI: -0,93;-0,11). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til høj effekt. Heterogeniteten var høj ($I^2 = 68\%$), hvilket indikerer stor variation mellem studierne populationskarakteristika, interventionsparametre og protokol, og giver herved en usikkerhed på resultatet.



Anhedoni

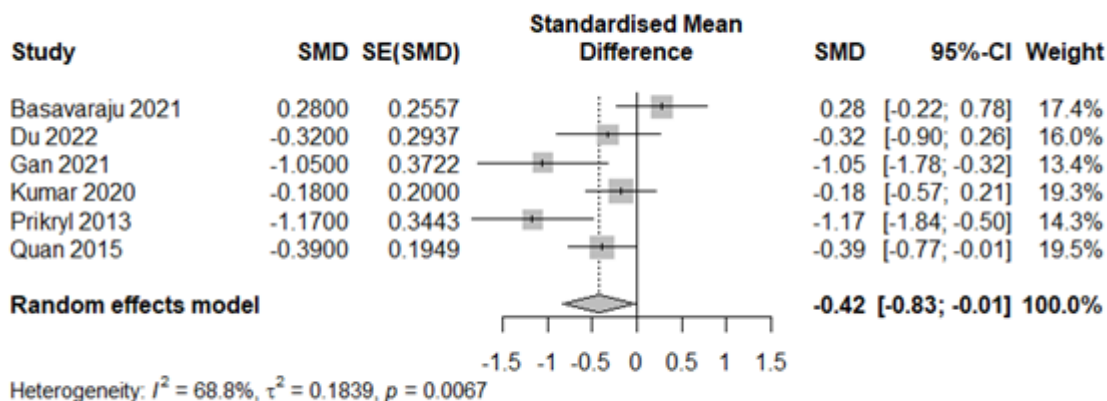
Meta-analysen viser en statistisk signifikant moderat effekt af rTMS på anhedoni (SMD = -0,63, 95% CI: -1,11;-0,15). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til høj effekt. Heterogeniteten var høj ($I^2 = 73\%$), hvilket tyder på betydelig variation mellem studierne populationskarakteristika,

interventionsparametre og protokol.



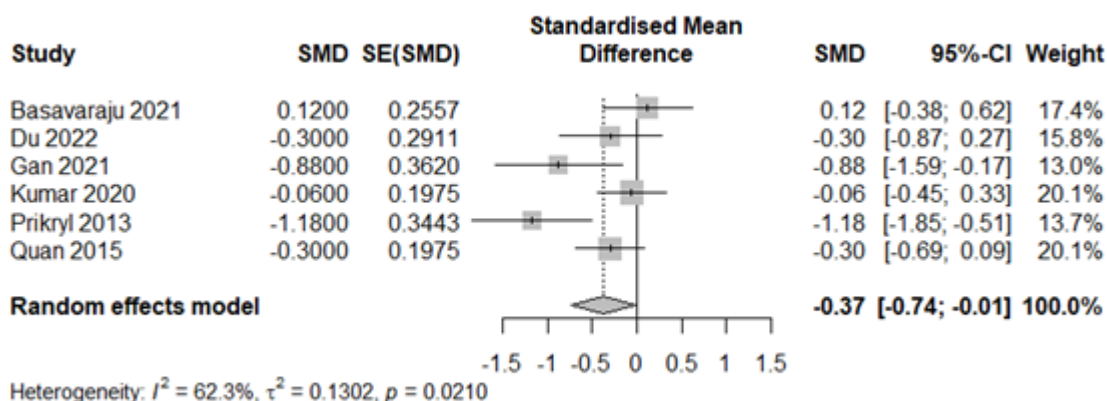
Avolution

Meta-analysen viser en statistisk signifikant moderat effekt af rTMS på avolution (SMD = -0,42, 95% CI: -0,83;-0,01). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til høj effekt. Heterogeniteten var høj ($I^2 = 69\%$), hvilket tyder på betydelig variation mellem studierne populationskarakteristika, interventionsparametre og protokol.



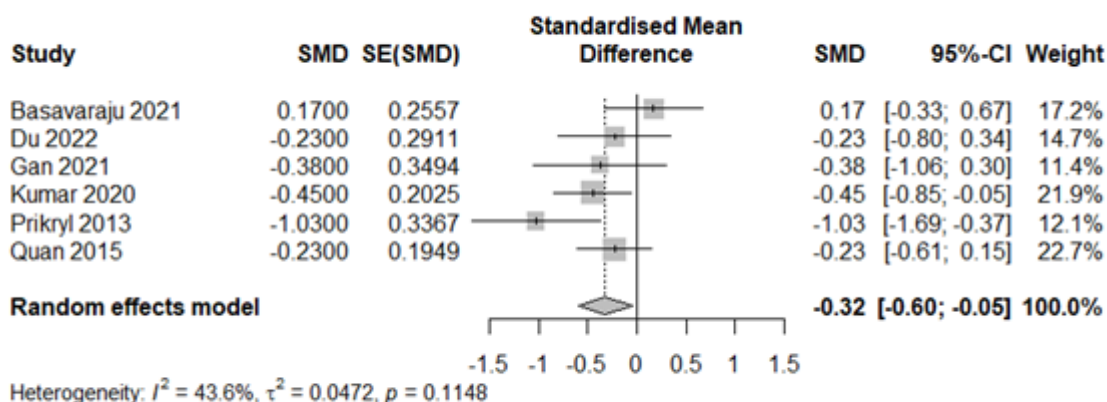
Affektaffladning

Meta-analysen viser en statistisk signifikant lav effekt af rTMS på affektaffladning (SMD = -0,37, 95% CI: -0,74;-0,01). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til moderat effekt. Heterogeniteten var høj ($I^2 = 62\%$), hvilket tyder på betydelig variation mellem studierne populationskarakteristika, interventionsparametre og protokol.



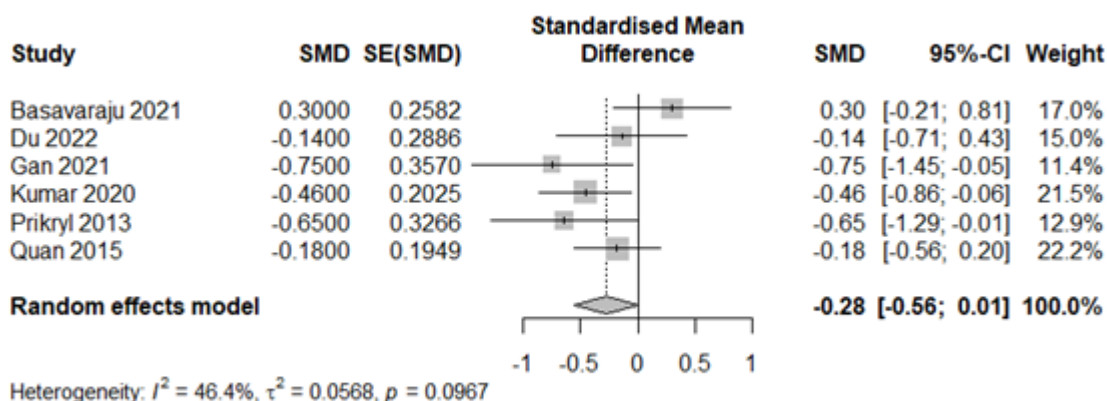
Opmærksomhedsforstyrrelse

Meta-analysen viser en ikke statistisk signifikant lav effekt af rTMS på opmærksomhedsforstyrrelse (SMD = -0,32, 95% CI: -0,60;-0,05). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men den er ikke signifikant og konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til moderat effekt. Heterogeniteten var moderat ($I^2 = 44\%$), hvilket tyder på betydelig variation mellem studierne populationskarakteristika, interventionsparametre og protokol.



Alogi

Meta-analysen viser en ikke statistisk signifikant lav effekt af rTMS på alogi (SMD = -0,28, 95% CI: -0,56;0,01, $p = 0,09$). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men den er ikke signifikant og konfidensintervallet indikerer også at resultat er usikkert da der kan variere fra effekt til fordel for rTMS til Sham effekt. Heterogeniteten var moderat ($I^2 = 46\%$), hvilket tyder på betydelig variation mellem studierne populationskarakteristika, interventionsparametre og protokol.



Den sundhedsøkonomiske analyse

Resultaterne af CCA'en er opgjort i Tabel 4. I løbet af et akut behandlingsforløb på 20 behandlinger over ca. 4 ugers varighed vil de gennemsnitlige omkostninger pr patient akkumuleres til 30.108 DKK, taget de angivne antagelser om antal behandlinger og personaleressourcer i betragtning (jf. metodeafsnittet). Der skal være en opmærksomhed på, at antallet af behandlinger, som en patient har gavn af, kan variere betydeligt. Patienter, der evt. får tilbagefald, kan ligeledes have behov for gentagne behandlinger og opstart i nye behandlingsserier med jævne mellemrum. De samlede omkostninger for et forløb på omkring 20 behandlinger inklusiv opstart, opfølgninger mm. summerer til omkring 30.000 DKK hvilket giver et indblik i, hvad hvert behandlingsforløb kan koste regionerne i gennemsnit, men ikke nødvendigvis hvad en gennemsnitlig patient kan koste regionerne over en livstid med eventuelt løbende nye behandlinger.

Tabel 4 – Oversigt over omkostninger for rTMS behandling som tillæg til standardbehandling pr patient.

Totalomkostninger for rTMS skal fortolkes som differencen i omkostninger mellem intervention og komparator, da det er forventningen, at omkostninger for standardbehandlingsforløb forbliver uændret. CCA=Cost-consequence analyse (omkostningskonsekvens analyse)

CCA	rTMS som tillæg til standardbehandling per patient
Omkostninger, akut behandlingsforløb*	
Teknologiomkostninger	3.691 DKK
Personaleomkostninger	17.194 DKK
Patientrelateret omkostninger	9.214 DKK
Totalomkostninger, akut rTMS behandlingsforløb	30.099 DKK
Effekt – SMD - SANS	
	SMD mellem rTMS som tillægsbehandling til standardbehandling og standardbehandling alene
Total	-0,52

anhedoni	-0,63
avolition	-0,42
affekt affladning	-0,37
opmærksomhedsforstyrrelser	-0,32
alogi	-0,28

*Akut behandlingsforløb består af gennemsnitligt 20 behandlingssessioner med rTMS som forløber over en periode på ca. fire uger med én daglig behandling i ugens hverdage.

Følsomhedsanalyser

For at undersøge robustheden af den sundhedsøkonomiske evaluering blev der gennemført en række følsomhedsanalyser, hvor de centrale omkostningskomponenter blev systematisk varieret, se Tabel 5.

Først blev varigheden af det akutte rTMS-forløb ændret fra det oprindelige estimat på 20 sessioner til hhv. 10 og 30 sessioner. Et forkortet behandlingsforløb på 10 sessioner reducerede totalomkostningerne til 24.111 DKK, mens et udvidet forløb på 30 sessioner øgede totalomkostningerne til 36.087 DKK. Resultaterne viser dermed, at behandlingsvarigheden er den parameter, der påvirker omkostningsniveauet mest sammenlignet med resultaterne af de øvrige følsomhedsanalyser, se tabel 5.

Dernæst blev teknologiomkostningerne for rTMS-apparatet justeret med $\pm 20\%$. Ændringerne havde kun begrænset indflydelse på totalomkostningerne. En stigning på 20 % i udstyrsrelaterede omkostninger medførte samlede omkostninger på 30.268 DKK, mens et fald på 20 % reducerede totalomkostningerne til 29.928 DKK. Dette indikerer, at udstyrsudgifter kun udgør en mindre del af de samlede omkostninger, og at resultaterne derfor er relativt robuste over for variationer i denne omkostningskategori.

Endelig blev betydningen af patientafholdte omkostninger analyseret ved både at ekskludere dem og ved at øge transportomkostningerne gennem en antaget gennemsnitlig kørselsafstand på 40 km. Udelades patientomkostninger helt, falder totalomkostningerne til 20.885 DKK, mens øgede transportudgifter resulterer i samlede omkostninger på 33.147 DKK. Dette viser, at patientrelaterede omkostninger, især transport, har en væsentlig indvirkning på de samlede omkostninger ved et rTMS-forløb.

Samlet set viser følsomhedsanalyserne, at de totale omkostninger for rTMS som tillægsbehandling til standardbehandlingen er mest følsomme over for ændringer i behandlingsvarighed og patientrelaterede udgifter, mens variationer i teknologiomkostninger kun i mindre grad påvirker de samlede økonomiske estimater.

Tabel 5 – Oversigt over resultater af følsomhedsanalyser der er udført som en del af CCA'en.

Følsomhedsanalyse, ændring i omkostninger pr patient	Omkostninger pr patient, DKK	Totalomkostninger pr patient, DKK
Ændring i varighed af et akut rTMS behandlingsforløb		
Akut behandlingsforløb a 10 sessioner	11.206 DKK	24.111 DKK
Akut behandlingsforløb a 30 sessioner	23.182 DKK	36.087 DKK

Omkostninger til rTMS udstyr ændret med +/- 20% (vedligehold, kurser og reservedele holdes konstant)

Teknologiomkostninger pr akut behandlingsforløb (+20%)	3.860 DKK	30.268 DKK
Teknologiomkostninger pr akut behandlingsforløb (-20%)	3.520 DKK	29.928 DKK
Patientafholdte omkostninger ændret		
Totalomkostninger pr akut behandlingsforløb ekskl. Patientafholdte omkostninger (kørsel og tidsforbrug)	20.885 DKK	
Patientafholdt kørsel, gnsn. afstand 40 km (takst 3,73 DKK/km)	6.096 DKK	33.147 DKK

Budgetkonsekvens analyse

Budgetkonsekvensanalysen viser, at en gradvis implementering baseret på et optag mellem 0,5–2,5 % af en relevant årlig population på ca. 10.750 personer kræver en samlet investering på 12,2 mio. DKK over fem år. Ved fuld implementering antages et behov for fire nye rTMS-maskiner og tilhørende personaleressourcer. Udgifter til uddannelse tager ikke højde for udskiftning i personalegruppen. De største udgiftsposter er personale, mens udstyrsomkostningerne er koncentreret i det første år. De samlede budgetkonsekvenser stiger proportionelt med antallet af patienter, da omkostningerne pr. behandlingsforløb er faste i analysen. Resultaterne viser derfor en trinvis stigning i de årlige omkostninger i takt med det stigende optag.

I denne analyse er der kun taget højde for behandling af nye patienter, der indtræder i analysen over den femårige periode. Det er meget usikkert at estimere en prævalent population og behovet for gentagne behandlinger over tid. Af denne grund har det ikke været muligt at estimere andelen af patienter, som skal fortsætte i behandlinger over tid. Antal af behandlinger har størst betydning, da det vil ændre personaleomkostningerne, som udgør den største omkostningsparameter, mens resultatet ikke ændres betydeligt af en ændring i teknologiomkostninger. Hvis en stor andel af patienter skal have gentagne behandlinger over tid må kapaciteten stige i takt med forøgelsen af patientgrundlaget. Disse beregninger er ikke mulige at foretage på nuværende tidspunkt da der ikke er viden om hvor længe behandlingens effekt varer ved og dermed hvornår patienter vil have et behov for at genoptage behandling.

Tabel 6 – Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvenser ved enighed i anvendelse	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Personaleudgifter	554,507	1,109,013	1,663,520	2,218,026	2,772,533	8,317,598
TMS-udstyr	1,840,000	0	0	0	0	1,840,000
Reservedele	0	400,000	400,000	400,000	400,000	1,600,000
Service	0	60,000	60,000	60,000	60,000	240,000
Medarbejderuddannelse	240,000	0	0	0	0	240,000
5-årig budgetkonsekvens ved enighed om anvendelse	2,634,507	1,569,013	2,123,520	2,678,026	3,232,533	12,237,598

Sammenfatning

Denne analyse har vurderet den kliniske effekt, omkostningerne og de organisatoriske implikationer ved at tilbyde rTMS som tillægsbehandling til patienter med skizofreni med persisterende negative symptomer. Grundlaget udgøres af en meta-analyse af SANS skalaen, et estimat af omkostninger forbundet med et standardiseret behandlingsforløb samt en femårig budgetkonsekvensanalyse. Resultaterne er relateret til eksisterende litteratur, herunder *Chen et al.* og *Lorentzen et al.*, med henblik på en integreret vurdering af interventionens kliniske og økonomiske relevans.

Den foreliggende evidens er begrænset i den forstand at der er høj heterogenitet mellem studierne. De inkluderede studier omfatter små patientpopulationer, hvilket reducerer statistisk styrke og generaliserbarhed. Derudover er behandlingsperioderne i eksisterende studier korte (typisk 1–2 uger), hvilket adskiller sig markant fra kliniske praksisser i andre indikationer, hvor behandlingen ofte strækker sig over 4–6 uger for at sikre tilstrækkelig respons. Studierne beskriver hverken vedligeholdelses- eller udtrappingsprotokoller, og der foreligger begrænset viden om behandlingens effektvarighed. Dette giver stor usikkerhed om behandlingseffekten og økonomisk prognostisering.

De kliniske resultater må derfor fortolkes med forsigtighed. Chen et al. rapporterer lovende effekter af rTMS på negative symptomer, mens Lorentzen et al. fremhæver behovet for større og sammenlignelige studier, som kan synliggøre patientudvælgelse, optimale protokoller og varighed af effekt.

Omkostningsanalysen viser, at et rTMS-behandlingsforløb på 20 sessioner estimeres til ca. 30.099 DKK pr. patient. Personaleudgifter udgør den største omkostningsparameter, mens udstyr bidrager relativt beskedent. Patientrelaterede udgifter, særligt transport, er ligeledes betydelige. Følsomhedsanalyser viser, at totalomkostningen primært påvirkes af behandlingsvarighed og transportafstand, mens variation i teknologiudgifter kun har marginal betydning. Analysen inkluderer alene et akut forløb og inddrager ikke gentagne behandlingsforløb eller vedligeholdelsesbehandling, da effektvarighed og recidivrisiko ikke er tilstrækkeligt belyst i litteraturen. Dette betyder, at den reelle økonomiske byrde kan være væsentligt højere end estimatet.

Der er desuden mangel på evidens om optimale protokoller for denne patientgruppe, herunder om lav- eller højfrekvent TMS eller iTBS er mest hensigtsmæssig ift. effektivitet, bivirkningsprofil og varighed af respons. Dette er relevant, da der i danske klinikker allerede er tilgængeligt udstyr til flere protokoltyper. Beslutningen om implementering bør desuden omfatte overvejelser om patientgruppens compliance og evne til daglig deltagelse, da behandlingen kræver kontinuerligt fremmøde over en længere periode.

Budgetkonsekvensanalysen viser, at en gradvis implementering baseret på et optag på 0,5–2,5 % af en årlig målpopulation på ca. 10.750 personer kræver en samlet investering på ca. 12,2 mio. DKK over fem år. Ved fuld implementering vurderes behovet at omfatte fire rTMS-klinikker samt tilhørende personaleressourcer. De største omkostninger er knyttet til personale, mens udstyrsomkostninger primært forekommer i år ét. Da analysen alene omfatter nye patienter og ikke en prævalent population med potentielt tilbagevendende behandlingsbehov, er det sandsynligt, at både kapacitets- og udgiftsestimater er konservative.

Organisering af TMS-behandling i regionerne og muligheder for udvidelse til skizofreni

Følgende afsnit er tilbagemeldinger og refleksioner fra TMS-klinikkerne i Region Nordjylland og Region Midt i forhold til udvide indikationen til behandling af patienter med skizofreni.

Implementering af TMS til patienter med skizofreni og persisterende negative symptomer vurderes organisatorisk at være mulig inden for de eksisterende strukturer i begge regioner, idet der allerede findes etablerede TMS-klinikker, relevant udstyr og personale med generel TMS-kompetence. Den primære organisatoriske udfordring relaterer sig dermed ikke til etablering af en helt ny teknologi, men til kapacitet, driftstilpasninger og målgruppehåndtering.

Begge regioner peger på, at en indikationsudvidelse vil øge belastningen på de eksisterende klinikker betydeligt, navnlig fordi behandlingsprotokollerne for skizofreni typisk indebærer daglige sessioner over 20-30 dage samt potentielle behov for gentagne eller vedligeholdende forløb. Samtidig vurderes denne patientgruppe at have højere risiko for udeblivelser og ustabil fremmøde, hvilket øger behovet for bufferkapacitet og fleksible planlægningsmodeller. Hertil kommer, at en stor del af patienterne ikke vil kunne stå for egen transport, hvilket, især i Region Nordjylland, vil medføre betydelige transportudgifter samt en geografisk skævhed i optag på grund af store afstande.

I Region Midtjylland vurderes kapaciteten at kunne absorbere et mindre antal skizofrenipatienter (ét behandlingsforløb pr. patient pr. år) uden større organisatoriske justeringer, men ikke ved gentagne, længerevarende forløb. I et scenarie med vedligeholdelsesbehandling skønnes der behov for både ekstra udstyr, yderligere personale samt udvidelser eller ombygninger for at skabe plads til flere behandlingspladser. Der er desuden behov for nye interne samarbejdsmodeller, da skizofrenipatienter typisk behandles i andre kliniske spor end dem, der i dag modtager TMS.

Region Nordjylland har ét TMS-apparat placeret i Aalborg til depressionsbehandling og fungerer som regionalt center med central visitation. I tilfælde af en indikationsudvidelse vurderes det mest ressourcestærkt at udvide kapaciteten i Aalborg via indkøb af ét yderligere apparat og oplæring af én ekstra TMS-sygeplejerske (eller omstrukturering af eksisterende personale). En decentral løsning i Brønderslev vil derimod kræve et fuldt nyt set-up med investering i udstyr og uddannelse af et sygeplejeteam, hvilket samlet gør denne løsning dyrere og mere kompleks. Region Nordjylland vurderer ikke, at der er behov for ændringer af fysiske rammer, men transportudgifter vil fortsat være en væsentlig udfordring. For andre personalegrupper forventes marginale udvidelser (f.eks. ca. 0,1 overlægstilling).

Samlet set er infrastrukturen til stede, men en indikationsudvidelse vil kræve strategiske kapacitetsløft samt organisatorisk koordinering for at kunne håndtere en mere kompleks patientgruppe med langvarige og gentagne behandlingsbehov.

Samlet vurdering

På baggrund af analysen vurderes rTMS at have et klinisk lovende potentiale som tillægsbehandling for patienter med skizofreni og persisterende negative symptomer. Evidensen peger på mulige gavnlige effekter, men usikkerheden er betydelig, især hvad angår effektstørrelse, effektvarighed, patientudvælgelse og adherence.

Økonomisk vurderes omkostningerne pr. behandlingsforløb til ca. 30.000 kr., baseret på erfaringer fra depression, men med begrænset viden om vedligeholdelsesforløb og genbehandling. Regional implementering er mulig, men vil kræve kapacitetsopbygning, investering i udstyr og dedikerede personaleressourcer samt systematisk opsamling af klinisk viden om den mest hensigtsmæssige rTMS-protokol.

TMS-udstyr er ikke CE-godkendt til behandling af skizofreni, hvilket betyder, at anvendelsen vil ske off-label og kræver faglig og organisatorisk forankring.

Rådets beslutning

Anbefalingen "Overvej at tilbyde tillægsbehandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til udvalgte voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer" er behandlet af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut på baggrund af en vurdering af sundhedsøkonomiske og organisatoriske implikationer i forhold til interventionens effekt og sikkerhed.

SundK Rådet er enige i, at anbefalingen fra DMPG Skizofreni kan anvendes til patientgruppen, idet Rådet dog understreger, at rTMS ikke anbefales som rutinebehandling men udelukkende i protokolleret regi. Rådet kan genoptage og revurdere beslutningen, når der foreligger nye relevante data i forbindelse med revision af den pågældende retningslinje.

På baggrund af den sundhedsøkonomiske analyse vurderes anbefaling 11 vedrørende rTMS at have et klinisk lovende potentiale som tillægsbehandling til patienter med skizofreni og persisterende negative symptomer. Evidensen peger på mulige gavnlige effekter, men usikkerheden er betydelig, især hvad angår effektstørrelse, effektvarighed, patientudvælgelse og adherence.

På grund af manglende CE-mærkning til indikationen samt usikkerhed om langtidseffekt og fravær af en standardiseret behandlingsprotokol anbefaler SundK Rådet, at rTMS udelukkende anvendes i et protokolleret og systematisk regi. SundK Rådet anbefaler således, at anvendelsen ledsages af systematisk dokumentation af effekt og sikkerhed. Rådet kan genoptage og revurdere beslutningen, når der foreligger nye relevante data i forbindelse med revision af den pågældende retningslinje.

Reference liste

1. Starzer M, Hansen GH, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M. The prognosis of schizophrenia. *Ugeskrift for Læger*. 2024;1-8.
2. Isabelle Mairey, Siri Rosenkilde, Klitgaard MB, Lau Caspar Thygesen, Statens Institut for Folkesundhed, Universitet S. *Sygdomsbyrden i Danmark — sygdomme*. 2022.
3. Fonden P. Forekomst af psykisk sygdom. 2023. Available from: Forekomst af psykisk sygdom Available from: Psykiatrifonden.
4. Correll UC, Schooler RN. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;Volume 16:519-34.
5. Lorentzen R, Nguyen DT, Mcgirr A, Hieronymus F, Østergaard DS. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia*. 2022;8(1).
6. Behandlingsrådet. *Evalueringsrapport vedrørende Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation til behandling af patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression*. 2024.
7. Chen Y, Li Z, Yan C, Zou L. Is it more effective for anhedonia and avolition? A systematic review and meta-analysis of non-invasive brain stimulation interventions for negative symptoms in schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2024;30(3).
8. Barata CP, Alves PS, Sack TA. TMS in the Kingdom of Denmark: an overview of current clinical practice. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2025;79(1):15-25.
9. Siskind D, Orr S, Sinha S, Yu O, Brijball B, Warren N, et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2022;220(3):115-20.
10. Marder RS, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14-24.

