



Evalueringsrapport vedrørende

**Repetitiv Transkraniel Magnetisk
Stimulation til behandling af pati-
enter med behandlingsresistent
moderat til svær unipolar depres-
sion**

Behandlingsrådet

Om evalueringsrapporten

Formål

Denne evaluering har til formål at danne grundlag for Behandlingsrådets anbefaling vedr. repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression.

Proces

Behandlingsrådet besluttede d. 5. oktober 2023 at igangsætte en evaluering af egen drift vedrørende rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression. En evaluering af egen drift indebærer, at Behandlingsrådet varetager selve evalueringen. Evalueringen er igangsat på baggrund af Behandlingsrådets proces for identifikation, screening og udvælgelse af allerede publicerede internationale Health Technology Assessments (HTA'er) fra Storbritannien, Norge, Finland og Sverige. Evaluering af rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression er udgivet af Health Technology Wales i november 2021. Evalueringsforslag, evalueringsdesign og evalueringsrapport fremgår på Behandlingsrådets hjemmeside.

Evalueringsrapporten tager afsæt i en publiceret HTA fra Health Technology Wales fra november 2021, som evalueringen er initieret af. Evalueringsdesignet er derefter tilpasset til at afspejle en dansk klinisk praksis i et samarbejde mellem Fagudvalget vedrørende rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent depression og Behandlingsrådets sekretariat. Evalueringsrapporten tager udgangspunkt i et evalueringsdesign, Behandlingsrådets proceshåndbog og metodevejledning for evalueringer. Der vil ikke blive udarbejdet en ansøgning, da Behandlingsrådet varetager evalueringen. Kommissoriet for fagudvalget kan sammen med de øvrige dokumenter ligeledes findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den nuværende tilgængelige evidens.

Eventuelle ændringer i metodikken beskrevet i tidligere dokumenter, er fremhævet i de pågældende afsnit i evalueringsrapporten som 'Afvigelser fra evalueringsdesign'. Fortrolige oplysninger, som for eksempel produktpriser, er overstreget i den offentlige version af indeværende evalueringsrapport.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
31. oktober 2024	11073	1.0

Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	31. oktober 2024	Godkendt af Behandlingsrådet

Indhold

Om evalueringsrapporten	2
Formål	2
Proces	2
Vejledning	2
Oplysninger om dokumentet	2
Indhold	3
1 Begreber og forkortelser	5
2 Rapportresumé	6
3 Baggrund	8
3.1 Depression	8
3.2 Standard klinisk praksis for behandling af depression	8
3.3 Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) som behandlingsmetode	9
3.4 Behandlingsresistent depression som patientpopulation for nærværende evaluering ..	10
4 Evalueringsspørgsmål	11
4.1 Specifikation for patientpopulation	13
4.2 Specifikation for intervention	13
4.3 Specifikation for komparatorer	14
4.4 Litteratursøgning efter HTA-rapporter	16
4.5 Inkluderede HTA-rapporter	17
5 Klinisk effekt og sikkerhed	18
5.1 Datagrundlag og analyse	18
5.2 Resultatgennemgang - Klinisk effekt og sikkerhed	32
5.3 Samlet vurdering	46
6 Patientperspektivet	48
6.1 Datagrundlag og analyse	48
6.2 Resultatgennemgang – Præferencer mellem behandlingsalternativer	52
6.3 Resultatgennemgang – Patienternes oplevelse af behandlingsforløbet, i relation til tidsforbrug, behandlingsvarighed og geografisk ulighed	56
6.4 Resultatgennemgang – Patienternes oplevelse af bivirkninger relateret til behandlingsalternativerne	59
6.5 Evidensens kvalitet	62
6.6 Samlet vurdering	63
7 Organisatoriske implikationer	65
7.1 Datagrundlag og analyse	66
7.2 Resultatgennemgang – Behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression	69
7.3 Resultatgennemgang – Behandlingskapacitet af rTMS i det offentlige sundhedsvæsen	77
7.4 Resultatgennemgang – Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse	80

7.5	Evidensens kvalitet	82
7.6	Samlet vurdering.....	82
8	Sundhedsøkonomi	84
8.1	Datagrundlag og analyse.....	85
8.2	Resultater for de sundhedsøkonomiske analyser	106
8.3	Resultater for budgetkonsekvensanalysen	115
8.4	Evidensens kvalitet	119
8.5	Samlet vurdering.....	119
9	Referencer	121
10	Fagudvalgets sammensætning.....	131

1

Begreber og forkortelser

BDI	Becks Depression Inventory
BIA	Budgetkonsekvensanalyse (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CEA	<i>Cost-effectiveness</i> analyse
CUA	<i>Cost-utility</i> analyse
DKK	Danske kroner
DLPFC	Dorsolateral præfrontal cortex
EQ-5D	<i>EuroQol-5Dimensions</i>
ECT	Elektrokonvulsiv terapi
GRADE	System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
LF/HF-rTMS	Lavfrekvent/Højfrekvent repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation
HTA	Health Technology Assessment
iTBS	Intermitterende Theta Burst Stimulering (<i>Intermittent Theta Burst Stimulation</i>)
MDI	Major Depression Inventory
MKRF	Mindste kliniske relevante forskel
NIBS	Non-invasive Brain Stimulation
NNT	Number needed to treat
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
RR	Relativ risiko
rTMS	Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation
SE	Standard fejl (<i>Standard error</i>)
SF-12, 36	Short-form 12, Short-form 36
TMS	Transkraniel Magnetisk Stimulation
QALY	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)

2 Rapportresumé

Rapportresumeeet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende rTMS til behandling af voksne patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør tilsammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evalueringsspørgsmålet, som fremgår herunder. Afgrænsningen af de fire perspektiver er foretaget med udgangspunkt i en række undersøgelsesspørgsmål, som fremgår af afsnit 5, 6, 7 og 8.

Evalueringsspørgsmål

Bør behandling med rTMS tilbydes som tillægsbehandling til voksne patienter med behandlingsresistent unipolar depression?

Tabel 1 – Oversigt over resultater for de fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Organisatoriske implikationer, Patientperspektivet og Sundhedsøkonomi.

Klinisk effekt og sikkerhed	Formålet med perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed er at vurdere, om der er forskelle i effekt og sikkerhed mellem rTMS og de valgte komparatorer (sham-rTMS, ændring i farmakologisk behandling og ECT) til behandling af unipolar behandlingsresistent depression uden psykotiske eller maniske symptomer. Der blev identificeret 34 relevante studier. Ingen komparative studier blev fundet for effektmålene livskvalitet og recidivrate, og resultaterne heraf er baseret på HTA'er fra Health Technology Wales og Ontario Health. Metaanalyser viste en klinisk relevant effektforskel til fordel for rTMS i forhold til sham-rTMS i henhold til både responsrate og remissionsrate. Evidenskvaliteten vurderes som moderat. rTMS medfører sjældent alvorlige bivirkninger, men flere tilfælde af hovedpine og smerte ved behandling sammenlignet med sham-rTMS. Ved sammenligning med Ændring i farmakologisk behandling var remissionsraten højere ved rTMS, men evidensgrundlaget er svagt. Sammenligningen mellem rTMS og ECT viste ingen systematisk forskel i effekt, men ECT medfører flere kognitive bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at rTMS generelt har en lettere bivirkningsprofil.
Patientperspektivet	Patientperspektivet er baseret på tre kilder: publiceret litteratur, ekspertudtalelser fra fagudvalget og en spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen i 2024. Formålet er at undersøge, om patienterne har præferencer for behandling, og hvilke faktorer der påvirker deres valg. Der er ikke fundet klare præferencer i litteraturen, men faktorer som tidligere erfaringer, forventet effekt, bekymringer om bivirkninger, viden om behandlingen, om-dømme og praktiske aspekter som transport spiller en rolle. Patienter rapporterer generelt en positiv oplevelse af rTMS, og mange oplever symptomforbedring, men behandlingsforløbet kan være udfordrende for patienter med lang transporttid. Bivirkninger ved rTMS er mildere end ved farmakologisk behandling og ECT, hvilket påvirker præferencerne. Fagudvalget vurderer, at rTMS kan øge behandlingstilfredsheden og reducere stigmatiseringen af patienter med behandlingsresistent depression.
Organisatoriske implikationer	Datagrundlaget for Organisatoriske implikationer består af videnskabelig litteratur, ekspertudtalelser fra fagudvalget samt grå litteratur, herunder regionale forløbsbeskrivelser og retningslinjer. Fagudvalget har udledt gennemsnitlige behandlingsforløb med og uden rTMS. ECT har længe været den eneste neurostimulationsbehandling til patienter med moderat til svær depression med bl.a. presserende selvmordstanker eller som behandling af patienter med behandlingsresistent depression. For sidstnævnte patienter har der manglet

behandlingsalternativer, hvilket rTMS kan imødekomme. Da efterspørgslen på alternative behandlinger stiger i takt med stigende forekomst af depression, vil en positiv anbefaling af rTMS kræve flere TMS-klinikker og maskiner i Danmark. Der skal stilles organisatoriske krav i forbindelse med implementering og varetagelse af rTMS-behandling. Fagudvalget vurderer, at der på tværs af sundhedsvæsenet er behov for øget viden om neurostimulation. Yderligere gør fagudvalget opmærksom på, at Dansk Psykiatrisk Selskab aktuelt udarbejder nationale retningslinjer for ECT og neurostimulation.

**Sundheds-
økonomi**

Det sundhedsøkonomiske perspektiv viser, at rTMS som tillæg til standardbehandling er omkostningseffektiv med en ICER på ca. 200.000 DKK/QALY. CEA'en viser, at patienter kan vinde op til 17 uger i remission over tre år ved rTMS plus standardbehandling. Fagudvalget vurderer, at rTMS har potentiale til at opnå remission, som er den største værdi for patienterne. BIA'en estimerer, at regionerne skal betale ca. 45 mio. DKK over fem år for implementering af rTMS, men på længere sigt kan besparelser opnås, bl.a. ved færre ECT-behandlinger. En positiv anbefaling af rTMS vil medføre et øget ressourcetræk på personale. Fagudvalget vurderer, at sundhedsgevinsterne, opnået ved rTMS, opvejer ressourcetrækkene og kan reducere indlæggelser, medicinforbrug og ECT-behandlinger. Dog er udtrappings- og vedligeholdelsesforløb ikke fuldt evalueret i den videnskabelige litteratur, hvilket skaber usikkerhed om langtidseffekten. Fagudvalget vurderer, at vedvarende remission har stor værdi for patienternes livskvalitet, men mangel på data påvirker de sundhedsøkonomiske resultater.

3 Baggrund

3.1 Depression

Depression er en af de mest almindelige psykiske lidelser, der påvirker millioner af mennesker verden over. Globalt set udgør depression 4,4% af den totale, globale sygdomsbyrde. WHO anslår, at depression vil blive den anden mest belastende sygdom på verdensplan indenfor de næste 20 år, hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet [1].

Prævalensen af unipolar depression i Danmark er estimeret til at udgøre 3% af befolkningen [2], hvilket i 2022 svarede til ca. 150.000 personer (baseret på befolkningstal fra december 2022) [3]. For den økonomiske byrde i sundhedsvæsenet betyder det, at depression medfører udgifter for over 9,7 mia. DKK til behandling, pleje og medicin [1,4].

Fordelingen af den prævalente forekomst mellem kvinder og mænd for behandlingskrævende depression i Danmark er hhv. 15-25% og 7-12%, hvilket indikerer, at depression er dobbelt så hyppig hos kvinder sammenlignet med mænd [5].

Depressionens sværhedsgrad defineres på baggrund af de depressive symptomer, heriblandt kernesymptomerne; nedtrykthed, nedsat lyst eller interesse, nedsat energi eller øget træthed samt ledsagesymptomer i form af bl.a. søvn- og appetitforstyrrelser. Det anslås af både internationale og danske undersøgelser, at det er omkring halvdelen af personer med diagnosen depression, som modtager behandling, hvorfor udvikling og implementering af nye behandlingsalternativer kan være nødvendigt [5].

Diagnosen depression stilles på baggrund af flere redskaber, herunder anerkendte diagnostiske kriterier, hvor patienten i mindst 2 uger skal være præget af minimum to kernesymptomer såsom nedtrykthed/depressivt stemningsleje og nedsat lyst eller interesse. Disse rangeres i sværhedsgrad (let, moderat, svær) ud fra antallet af tilhørende ledsagesymptomer såsom selvbefejdelser eller skyldfølelse og tanker om død eller selvmord. I diagnostisk sammenhæng kan der samtidig anvendes validerede spørgeskemaer såsom Major Depression Inventory (MDI), Becks Depression Inventory (BDI-II) eller Hamiltons Depression Rating Scale (HDRS). De validerede spørgeskemaer kan anvendes til at kvantificere sværhedsgraden af depressionen og dermed bidrage til valget af behandlingsregime [6].

3.2 Standard klinisk praksis for behandling af depression

Behandling af depression foregår i tæt samarbejde mellem patientens almen praktiserende læge og speciallæge i psykiatri med evt. tilhørende samtalebehandling ved psykoterapeut afhængig af den/de behandlingsmetoder, der vurderes som bedste valg for den enkelte patient. Så snart der er medicinsk behandling involveret for patientgruppen mellem 18 og 24 år, har en speciallæge i psykiatri, behandlingsansvaret. Dette kan dog i stabil fase overgå til patientens egen læge. Patienter fra 25 år behandles typisk i almen praksis, såfremt der er tale om let til moderat depression med lange raske intervaller. Ved manglende effekt af behandling, ved forværring af sygdom eller ved relativt hyppige episoder foregår behandlingsansvaret i psykiatrien og ikke i almen praksis. Akut indlæggelse på en psykiatrisk afdeling kommer på tale i de tilfælde, hvor den behandlingsansvarlige læge vurderer, at

patienten eksempelvis er svært selvmordstruet. Derfor er den behandlingsansvarlige læge forpligtet til løbende at vurdere patientens selvmordsrisiko [5].

Flere behandlingsmetoder anvendes i Danmark til behandling af depression. Overordnet set omfatter behandlingsmetoderne farmakologisk behandling, samtaleterapi og elektrokonvulsiv terapi (ECT) ved de sværeste tilfælde. Valget af behandlingsmetode afhænger i høj grad af sygdommens ætiologi, sværhedsgrad, kombination og kompleksitet af symptombilledet og patientens behandlingshistorik. Den rette behandling er derfor betinget af et komplekst diagnostisk forløb, som både baseres på screening, blodprøver og ofte tværfaglig koordination med det somatiske sundhedsvæsen [6,7].

I dansk klinisk praksis er det anerkendt, at patienten tilbydes forskellige former for samtalebehandling ved milde og moderate depressioner samt antidepressiv medicin, hvor der er tale om moderate til svære depressioner. Det er ofte standardpraksis, at patienter med depression tilbydes en kombination af medicin og samtalebehandling [6].

ECT, også kendt som elektrochok eller elektroterapi, er en behandlingsmetode, anvendes til at behandle alvorlig depression ved akut suicidal fare eller ved tilstedeværelsen af psykotiske symptomer, samt hvis andre behandlingsmetoder ikke har været effektive. Proceduren indebærer, at elektroder placeres på patientens hoved, og en kontrolleret elektrisk strøm sendes gennem hjernen for at inducere et kortvarigt anfald, der varer i omkring et minut. ECT udføres under generel anæstesi og med muskelafslappende midler for at reducere risikoen for skade. I Danmark er en primær udløsende faktor for ECT-behandling bl.a. akut suicidalfare, som også typisk er forbundet med akut indlæggelse af patienten med henblik på at opnå en hurtig ændring af symptomer og adfærd. De patienter som er indikeret til ECT-behandling, er derfor mere syge og har brug for livreddende behandling [8]. Er patienten ikke vurderet i akut suicidalfare og/eller med psykotiske symptomer, så er der ikke nødvendigvis klinisk belæg for at igangsætte ECT-behandling, og det er netop den patientgruppe, som kan have gavn af rTMS-behandling som tillæg til standardbehandling. På baggrund af dette bemærker fagudvalget, at ECT ikke altid optræder som relevant komparator overfor rTMS behandling. Der er dog undtagelser for en specifik andel af patientgruppen.

3.3 Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) som behandlingsmetode

Ikke-invasivhjernestimulering (*non-invasive brain stimulation*, NIBS) er en samlet gruppe af hjerne-stimulerings-teknikker, som anvendes til at ændre hjerneaktiviteten ved at påvirke den elektriske og kemiske aktivitet af neuroner mhp. enten at øge eller reducere specifikke områder eller nervekredsløb i hjernen [10].

Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) er en NIBS stimuleringssteknik, der anvender elektromagnetisk stråling til at modulere neuronaktiviteten i bestemte områder af hjernen. Der eksisterer flere forskellige behandlingsprotokoller for rTMS, der karakteriseres på baggrund af frekvensen og intervallet af de genererede magnetiske impulser; herunder dyb TMS, intermitterende theta burst stimulering (iTBS), kontinuerlig theta burst stimulering (kTBS), høj- eller lavfrekvens rTMS (HF-rTMS og LF-rTMS) og uni- eller bilateral rTMS [11].

rTMS er i EU-forordningen om medicinsk udstyr i december 2022 omklassificeret fra risikoklasse IIa til risikoklasse III (medicinsk udstyr på linje med kirurgisk invasivt udstyr). Omplaceringen er begrundet med, at ændringer i hjernens neuronale aktivitet kan have langvarige effekter, og eventuelle Uønskede hændelser kan dermed potentielt også være langvarige eller irreversible [9]. rTMS-behandling adskiller sig fra standardbehandling af depression ved at kræve dagligt fremmøde i et individuelt sammensat forløb, som kan strække sig over 15-40 dage og tage alt imellem 5-30 minutter.

Der findes flere producenter af rTMS-udstyr på markedet. Nærværende rapport arbejder ud fra den antagelse, at de tilgængelige produkter er klinisk ligeværdige, hvilket betyder, at behandling med det ene produkt fremfor det andet produkt ikke forventes at have forskellig behandlingseffekt. Produkterne kan indstilles i de forskellige protokoller, der angiver frekvensen og intervallet af den magnetiske stråling, som skal anvendes som behandlingsmetode. Denne evaluering behandler de tilgængelige produkter på markedet ligeligt og dermed som en produktkategori, hvilket betyder, at Behandlingsrådets evaluering ikke kommer til at fremhæve enkeltstående produkter i evalueringen og anbefalingen, men at evalueringen udtaler sig samlet set om rTMS-behandling indenfor kategorien af TMS-udstyr.

3.4 Behandlingsresistent depression som patientpopulation for nærværende evaluering

Definitionen af behandlingsresistent depression er uklar, og der er ikke international konsensus vedr. grænsen for, hvornår en patient vurderes behandlingsresistent. I indeværende rapport defineres patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression som: Patienter som ikke har opnået tilstrækkelig effekt efter at have forsøgt mindst to behandlingsforløb med antidepressiv medicin fra forskellige farmakologiske klasser, og hvor behandlingen har været adækvat med hensyn til dosis, varighed og kompliance. Denne definition bliver anvendt i nærværende evaluering som rammesættende for definition af patientpopulationen (P) i PICO afsnit 4. Det er det en lægefaglig opgave at vurdere om der er tale om behandlingsresistens og udelukke andre årsager til manglende respons på behandling, herunder bl.a. om der kan være tale om andre somatiske eller psykiske årsager til symptomerne, eksempelvis bipolar lidelse, demens eller misbrug.

Det skønnes, at 14% af patienter med moderat til svær depression bliver udredt og behandlet uden en tilfredsstillende effekt. Jo længere tid patienterne med moderat til svær depression forbliver ubehandlet eller utilstrækkeligt behandlet, jo sværere vil depressionen være at behandle, og risikoen for at udvikle behandlingsresistens vil dermed stige [2].

Til trods for den utilstrækkelige effekt af antidepressiva, vil patienter med behandlingsresistent depression typisk fortsætte med farmakologisk behandling for at forebygge forværring af symptomerne. rTMS anses i standard klinisk praksis at kunne fungere som en tillægsbehandling til den farmakologiske standard behandling for nogle af patienterne.

Organiseringen af behandlingsforløbet er på nuværende tidspunkt således, at patienten får en henvisning, typisk fra almen praksis til regionspsykiatrien mhp. mere specialiseret behandling. Regionspsykiatrien kan da iværksætte en mere specialiseret behandling, f.eks. henvise til rTMS-behandling som supplement til standardbehandling. I den nuværende danske kliniske praksis i regionernes klinikker, tilbydes rTMS som behandling til patienter med behandlingsresistent depression som følger definitionen angivet ovenfor. Det kan desuden være praksis at have yderligere indikationskriterier der skal være opfyldt før rTMS-behandling kan indiceres, herunder augmentering med antipsykotikum og lithium. Det betyder samtidig at vurderingen af behandlingsresistens er vigtig for de behandlingsresistente patienters mulighed for at modtage anden form for behandling end hvad almen praksis kan tilbyde.

4 Evalueringsspørgsmål

For at fokusere evalueringen vedrørende rTMS til behandling af patienter med behandlingsresistent unipolar depression, har fagudvalget opstillet nedenstående evalueringsspørgsmål, som Rådet skal træffe en anbefaling på baggrund af. Af nedenstående fremgår evalueringsspørgsmålet, den tilhørende PICO samt beskrivelser af de inkluderede effektmål.

Evalueringsspørgsmål

Bør behandling med rTMS tilbydes som tillægsbehandling til voksne patienter med behandlingsresistent unipolar depression?

Fagudvalget forventer ikke, at rTMS kan erstatte den standardbehandling som patienter med behandlingsresistent depression modtager. I stedet afdækkes det, hvorledes tilføjelsen af rTMS som tillægsbehandling til standardbehandlingen medfører en klinisk gevinst i forhold til standardbehandling alene. Definitionen af standardbehandling som den er anvendt i nærværende evaluering, er angivet i afsnit 4.3.1.

Besvarelsen af evalueringsspørgsmålet tager udgangspunkt i specifikationen af *population, intervention, comparator* og *outcome* (PICO), som angivet i Tabel 2. PICO er rammesættende for alle fire perspektiver i evalueringen. De specifikke krav til hhv. intervention og komparator fremgår af afsnit 4.2 og 4.3.

Af Tabel 2 fremgår endvidere de effektmål, som fagudvalget vurderer, er de væsentligste for patientgruppen, der er omfattet af evalueringen. For hvert effektmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). MKRF er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, der vurderes at have en klinisk betydning for patientgruppen, og som er afgørende for tolkningen af effektforskelle mellem rTMS, sham-rTMS, ECT og Ændring i farmakologisk behandling. Fagudvalget argumenterer for valg af effekt- og sikkerhedsmål, opgørelse af disse, samt MKRF i Evalueringsdesign vedr. repetitiv transkraniel magnetisk stimulation.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO

PICO	Specifikation
Population:	<p>Patienter over 18 år med moderat til svær episode af behandlingsresistent unipolar depression.</p> <p>Populationen inkluderer følgende ICD-10 koder:</p> <p>F32 (depressiv enkeltepisode) herunder: F32.1, F32.2,</p> <p>F33 (periodisk depression) herunder: F33.1 og F33.2</p> <p>Eksklusionskriterier for populationen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pågående alkoholmisbrug (pga. risiko for krampeanfald under abstinens-tilstand)• Manisk episode• Aktuell psykotisk episode

	<ul style="list-style-type: none"> • Presserende selvmordstanker • Nylig blodprop (under 3 mdr.) og aktuell hjerneblødning • Fremmede færomagnetiske metallegemer i hoved og brystkasse 	
Intervention:	Repetitiv Transkraniel Magnetisk Stimulation (rTMS) behandling. Interventionen inkluderer følgende behandlingsprotokoller: <ul style="list-style-type: none"> • Højfrekvens stimulering af den venstre dorsolaterale præfrontale cortex (venstre DLPFC) med 10-20 Hz • Lavfrekvens stimulering af den højre dorsolaterale præfrontale cortex (højre DLPFC) med 1 Hz • Intermittent thetaburst stimulering (iTBS) af DLPFC 	
Komparator:	<ul style="list-style-type: none"> • Sham-rTMS • Farmakologisk behandling • Elektrokonvulsiv terapi (ECT) Beskrivelse af hvordan komparatorerne er anvendt i evalueringen er angivet i afsnit 4.3.	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Remissionsrate (kritisk)	Andel, der opnår remission på valideret depressionsskala.	10%-point opgjort ved endt behandling
Responstrate (kritisk)	Responstrate (defineret som $\geq 50\%$ reduktion i depressionsscore)	10%-point opgjort ved endt behandling
Recidivrate (kritisk)	Opgjort som det er gjort i de inkluderede studier	Baseret på opgørelsesmetoden
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	European Quality of Life questionnaire in five dimensions (EQ-5D)	0,028 opgjort ved endt behandling
Frafald (vigtig)	Opgjort som andel af patienter, der ophører med behandlingen præmaturo	10%-point opgjort ved endt behandling (sammenholdes kun med ECT)
Uønskede hændelser (bivirkninger) (kritisk)	Opgjort som det er gjort i de inkluderede studier	Baseret på opgørelsesmetoden

Afvigelse fra design

Under Intervention: rTMS blev i designet defineret som en pulje af protokoller, herunder højfrekvens stimulering (HF-rTMS), lavfrekvens stimulering (LF-rTMS) og intermitterent theta burst stimulering (iTBS), der alle puljes sammen i analysen af klinisk effekt og sikkerhed. Denne gruppe af stimulationsprotokoller er nu udvidet til også at inkludere bilateral rTMS og accelereret rTMS, hvor der administreres op til to daglige stimulationer og det samlede behandlingsforløb så halveres i antal dage. Desuden er definitionen af et rTMS-forløb skærpet således, at studier, der inkluderes, som minimum skal have administreret 15 sessioner af rTMS, da fagudvalget vurderer, at dette er

den kortest mulige tid, det tager, før en eventuel effekt kan detekteres. Disse ændringer er ligeledes inkluderet i afsnit 4.2.

Under Komparator: Komparatoren 'farmakologisk behandling' er i evalueringsrapporten blevet skærpet til, udelukkende at omhandle en ændring i den farmakologiske behandling til anden dosis eller klasse af antidepressiva eller augmentering med antipsykotika eller Lithium, da patientpopulationen definitorisk ikke responderer tilstrækkeligt på den gængse farmakologiske behandling. Således vil metaanalyserne, der sammenligner rTMS med denne komparator kun bygge på studier, hvor denne ændring i farmakologisk behandling er eksplicit beskrevet. I rapporten angives denne komparator 'Ændring i farmakologisk behandling'.

4.1 Specifikation for patientpopulation

Patientpopulationen i indeværende evaluering er defineret i PICO. I definitionen er der eksplicit afgrænset til unipolar depression til trods for, at der i klinisk praksis formentlig ikke vil skelnes mellem patienter med unipolar og bipolar depression såfremt rTMS-behandling var indiceret. En tidligere HTA fra Ontario Health [12] har defineret en bredere patientpopulation som inkluderer både unipolar og bipolar depression. HTA'en fra Health Technology Wales [11] som er inspirationsgrundlag for denne evaluering har ekskluderet bipolar depression fra deres definerede patientpopulation grundet forskelligheder i standardbehandling mellem de to diagnosegrupper.

Indeværende evalueringsrapport adskiller sig fra HTA'erne fra hhv. Wales og Ontario ved at ekskludere studier, hvor patienter er karakteriseret som behandlingsresistente efter kun at have afprøvet en klasse af antidepressiv medicin.

Patientpopulationen der er defineret eksplicit i PICO Tabel 2, vil i resten af rapporten blive omtalt som 'patienter med behandlingsresistent depression'.

4.2 Specifikation for intervention

Indenfor rTMS er der særligt to behandlingsprotokoller, som belyses i litteraturen; rTMS HF-rTMS¹ og LF-rTMS². HF-rTMS administreres over den venstre dorsolaterale præfrontale cortex (venstre DLPFC) med 10-20 Hz. LF-rTMS administreres over den højre dorsolaterale præfrontale cortex (højre DLPFC) med 1 Hz. HF-rTMS er godkendt i USA af Food and Drug Administration (FDA) på indikationen depression, hvilket ikke er tilfældet for LF-rTMS [13].

Intermitterende Theta Burst Stimulering (iTBS) er en nyere stimulationsprotokol, der også anvendes i dansk klinisk praksis. Denne protokol består af færre og højere frekvenser af impulser sammenlignet med HF-rTMS; 3 minutter frem for de sædvanlige 12-25 min [10]. Forskning i effekten og sikkerheden af iTBS sammenlignet med rTMS på patienter med behandlingsresistent depression, viser klinisk non-inferioritet sammenlignet med de andre rTMS protokoller. I et randomiseret studie (THREE-D trial) fra 2018 har iTBS vist sig at være lige så effektiv som HF-rTMS med en responsrate på 49% og remissionsrate på 32% [14]. iTBS er ligesom HF-rTMS godkendt i USA af Food and Drug Administration (FDA) på indikationen depression [13]. Fagudvalget vurderer dermed, at effekten af

¹ Administreres overfor den venstre dorsolaterale præfrontale cortex

² Administreres overfor den højre dorsolaterale præfrontale cortex

HF-rTMS, LF-rTMS og iTBS til behandling af depression er klinisk ligeværdig, hvorfor litteratur, der belyser hver af disse rTMS-protokoller vil puljes sammen i metaanalyserne for de seks respektive effektmål. Den ligeværdige kliniske effekt er ligeledes underbygget af metareviewene af hhv. Somani & Sujita (2019) [15] Xian-Jun et al. (2023) [16] og HTA-rapporten fra Ontario (2021)[12]. Fagudvalget har efter gennemgang af litteraturen vurderet, at både bilateral højfrekvens stimulation og accelereret rTMS-behandlingsforløb, hvor patienten modtager op til to daglige behandlinger, også bør inkluderes som interventioner. Studier, der rapporterer på disse protokoller, vil derfor puljes sammen med de fornævnte protokoller.

Den mest optimale behandlingsvarighed er endnu ikke fastlagt, men FDA anbefaler som minimum 15 sessioner [13]. Fagudvalget vurderer, at den inkluderede litteratur bør afgrænses til studier, der har foretaget minimum 15 sessioner og anvender rTMS protokoller med en stimulationsintensitet på minimum 80% af motortærsklen, da det er standard klinisk praksis i Danmark jf. de eksisterende regionale rTMS-behandlingsvejledninger.

Afvigelse fra design ift. specifikation af intervention

Fagudvalget vurderer, at følgende kriterier som minimum skal være til stede ved TMS-udstyret, for at det kan anskues som at leve op til samme kliniske standard og være ligeværdigt:

- Udstyret skal inkludere en mekanisk arm, der kan fastholde TMS-spolen under behandlingen.
- Udstyret skal kunne generere magnetiske impulser i de frekvenser, der karakteriseres ved både lav-og højfrekvent stimulation, bilateral stimulation samt iTBS.

4.3 Specifikation for komparatorer

Effekten af rTMS er jf. designet ønsket sammenlignet med tre komparatorer; sham-rTMS, Ændring i farmakologisk behandling og ECT-behandling. I de følgende afsnit beskrives specifikationerne for anvendelse af komparatorer i evalueringen.

4.3.1 Sham-rTMS

Sham repetitive transkraniel magnetisk stimulation (Sham-rTMS) refererer til en kontrolprocedure, der bruges i kliniske forsøg med rTMS. Sham-rTMS består af en procedure som efterligner den rigtige rTMS, men uden den terapeutiske effekt. Dette kan gøres ved at placere magneten over patientens hoved, og enten administrere elektriciteten ved en lavere intensitet, meget kortvarigt eller ved at vinkle magnetspolen på en måde, der ikke påvirker hjernen som den ægte rTMS. Fagudvalget vurderer, at det er essentielt at sammenligne effekten af rTMS med sham-rTMS for at kunne vurdere, hvorvidt de observerede effekter er specifikke for behandlingen eller er et resultat af placeboeffekter eller andre faktorer.

I evalueringen anvendes sham-rTMS som surrogat for standardbehandling. Begrebet standardbehandling dækker over de behandlingsmuligheder, der tilbydes i dansk klinisk praksis i dag for den definerede patientgruppe. Standardbehandling udgør farmakologisk behandling bestående af antidepressiv medicin og evt. i kombination med psykoterapi. Der findes flere forskellige farmakologiske klasser af antidepressiva, herunder bl.a. Selektiv Serotoningenoptagsinhibitor (SSRI), Serotonin- og Noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) og Tricycliske antidepressiva (TCA). Fagudvalget

vurderer, at en typisk medicinsk behandling kan bestå af SNRI-præparatet Venlafaxin i kombination med Lithium. Dog bemærker fagudvalget, at en medicinsk behandling til den inkluderede patientpopulation altid er individuelt tilrettelagt, og derfor kan det være svært at tale om en typisk eller gennemsnitlig medicinsk behandling. Den farmakologiske behandling er beskrevet i Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af unipolar depression [17].

I forbindelse med den sundhedsøkonomiske analyse, henviser begrebet 'standardbehandling' til resultaterne fra sham-rTMS analyserne, hvilket betyder, at sham-rTMS anvendes til at belyse effekten af standardbehandling både i den sundhedsøkonomiske model og dermed i beslutningsøjemed. At anvende sham-rTMS som surrogat for standardbehandling begrundes med, at placebo og sham-modeller ligestilles med ingen behandling eller den behandling patienterne i de kliniske studier modtager som standardbehandling.

4.3.2 Ændring i farmakologisk behandling

Da patienter med behandlingsresistent depression ikke reagerer tilstrækkeligt på standardbehandling, vil alternative medicinske strategier ofte overvejes. En almindelig metode er at optimere den nuværende medicinering ved at justere doseringen eller skifte til et andet antidepressivt præparat inden for samme eller en anden klasse. Ofte kombineres flere medikamenter, såsom at tilføje en anden type antidepressiv, antipsykotika eller stemningsstabiliserende medicin. En Ændring i farmakologisk behandling vil således anvendes som en komparator til rTMS. Denne komparator henvises fremadrettet til som Ændring i farmakologisk behandling.

4.3.3 Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Patienter, der tilbydes ECT-behandling, er typisk de patienter der lider af den mest alvorlige form for depression og kendetegnes ofte ved at være indlagt på en psykiatrisk afdeling. ECT-behandling er anerkendt for at være den mest effektive korttids-behandling og kan være livreddende pga. sin hurtigt indtrædende effekt ved de mest alvorlige og svære depressioner. ECT-behandling gennemføres i generel anæstesi og gives tre gange ugentligt indtil patienten har modtaget i gennemsnit 10-12 behandlinger. Effekten af ECT-behandling er veldokumenteret, men beskrives med generende bivirkninger, såsom muskelsmerter, hovedpine og retrograd amnesi [6].

Den targeterede patientpopulation, som kan være kandidater til rTMS-behandling er defineret med eksklusionskriterierne; uden akutte psykotiske symptomer og uden presserende selvmordstanker. Denne definition frasorterer de sværeste tilfælde af depression og de angivne eksklusionskriterier vil ofte være netop de kliniske symptomer som indicerer ECT-behandling i Danmark.

Fagudvalget bemærker, at der er forskel i indikationen for hhv. rTMS-behandling og ECT-behandling, men der findes et mindre overlap af patienter, der forventeligt vil kunne få gavn af både rTMS-behandling og ECT-behandling og som dermed kan være kandidater til begge typer af neurostimulationsbehandlinger. På baggrund af ovenstående, vurderer fagudvalget, at rTMS ikke kan erstatte ECT-behandling i klinisk praksis for de sværeste depressioner, da de har behov for mere hurtigvirkende behandling, end hvad der er mulig med rTMS. Denne komparator vil i nærværende evaluering indgå i belysningen af klinisk effekt og sikkerhed overfor rTMS-behandling. I et sundhedsøkonomisk beslutningsgrundlag vil der ikke foretages en vurdering af hvilken af de to behandlingsmuligheder, der bidrager med mest værdi for pengene, da begge behandlinger er relevante på forskellige kliniske indikationer.

4.4 Litteratursøgning efter HTA-rapporter

Litteratursøgningen er foretaget i tre trin med henblik på at identificere relevant litteratur. Først er der søgt efter eksisterende *Health Technology Assessment reports* (HTA-rapporter), som evalueringen helt eller delvist kan basere sig på. For at en eksisterende HTA-rapport er inkluderet, skal den svare til designet for indeværende evaluering. Andet trin af litteratursøgningen er identifikation af systematiske reviews og til sidst primærstudier. Søgningerne efter systematiske reviews og primærstudier er foretaget for hvert enkelt perspektiv, hvorfor processen for litteratursøgningerne samt resultaterne heraf fremgår under hvert perspektiv.

Som beskrevet ovenfor, er der først søgt efter eksisterende HTA-rapporter vedrørende rTMS til behandling af voksne med moderat til svær behandlingsresistent unipolar depression. Følgende søgeord er anvendt for at identificere HTA-rapporter:

Engelsk: TMS, transcranial magnetic stimulation, depression,
Norsk: Transkranieell magnetisk Stimulering, TMS, depresjon,
Svensk: Transkranieell magnetstimulering, TMS, depression,
Dansk: Transkranieel magnetisk stimulering, TMS, depression.

Søgningen efter HTA-rapporter er udført af Behandlingsrådets interne søgespecialist ud fra anvisning af sekretariatet og fagudvalget. Litteratursøgningerne er begrænset til 2019 og frem samt afgrænset til sprogene; dansk, engelsk, norsk og svensk. De identificerede HTA-rapporter er gennemgået uafhængigt af to sekretariatsmedlemmer. Af Tabel 3 fremgår informationskilder, antal søgeresultater samt dato for søgningerne.

Tabel 3 – Overblik over eksisterende HTA-rapporter.

Informationskilde	Interface	Resultat	Dato
INATHA – International HTA database	https://database.inahta.org/	3	11.01.2024
NICE (UK) – National Institute for Health and Care Excellence	https://www.nice.org.uk/	0	11.01.2024
CRD – Centre for Reviews and Dissemination	https://www.crd.york.ac.uk/CRD-Web/	0	11.01.2024
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	https://www.cadth.ca/	1	11.01.2024
SHTG – Scottish Health Technologies Group	https://shtg.scot/	0	11.01.2024
EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment	https://www.eunethta.eu/	0	11.01.2024
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/research/findings/ta/index.html	0	11.01.2024

Informationskilde	Interface	Resultat	Dato
<i>Norge</i>			
NIPH – Norwegian Institute of Public Health	https://www.fhi.no/en/	0	11.01.2024
Helsebiblioteket	https://www.helsebiblioteket.no/	0	11.01.2024
<i>Sverige</i>			
Swedish Council on Health Technology Assessment	https://www.sbu.se/	1	11.01.2024
Nationellt kliniskt kunskapsstöd	https://www.nationelltkliniskt-kunskapsstod.se/		
HTA-Centrum	https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/utveckling--uppfoljning/hta-centrum/	0	11.01.2024
	https://janusinfo.se/	0	11.01.2024
	https://www.tlv.se/		
Janusinfo		0	
TLV Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket		0	11.01.2024
			11.01.2024
<i>Danmark</i>			
Bibliotek.dk	https://bibliotek.dk/	1	11.01.2024
I alt		6	
÷ dubletter		5	

4.5 Inkluderede HTA-rapporter

Der er identificeret fem HTA-rapporter, hvoraf fagudvalget vurderer, at to er relevante for den større evaluering, da disse to inkluderer fundene af de tidligere tre. Fagudvalget vurderer, at HTA-rapporten fra *Health Technology Wales* [11] og *Ontario Health* [12] kan benyttes i belsningen af evalueringsspørgsmålet i relation til alle fire perspektiver. Fagudvalget vurderer, at de identificerede HTA-rapporter ikke er udtømmende i forhold til at afdække de opstillede undersøgelsesspørgsmål i relation til designet, hvorfor der er foretaget yderligere litteratursøgninger under hvert perspektiv. Metoden samt resultaterne for disse litteratursøgninger er præsenteret under de enkelte perspektiver.

5

Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit præsenteres resultaterne vedrørende klinisk effekt og sikkerhed for rTMS-behandling set i forhold til sham-rTMS, Ændring i farmakologisk behandling og ECT-behandling. Fagudvalget har opstillet nedenstående undersøgelsesspørgsmål til at belyse perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed.

Undersøgelsesspørgsmål 1

Bør behandling med rTMS tilbydes som tillægsbehandling til voksne patienter med behandlingsresistent unipolar depression i henhold til klinisk effekt og sikkerhed?

Besvarelsen af undersøgelsesspørgsmålet tager udgangspunkt i den videnskabelige litteratur identificeret ud fra den systematiske litteratursøgning, som er beskrevet i afsnit 5.1.1.

I de næste afsnit fremgår datagrundlaget for evalueringen af klinisk effekt og sikkerhed, metoden for databehandling, resultaterne for hver effektmål samt en vurdering af evidenskvaliteten. Til sidst præsenterer fagudvalget en samlet vurdering af den kliniske effekt og sikkerhed forbundet med rTMS til behandling af behandlingsresistent depression.

5.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed baseres på en litteratursøgning, som vil blive præsenteret i de følgende afsnit. I afsnittet præsenteres de inkluderede studier, samt hvordan data behandles og analyseres.

5.1.1 Litteratursøgning

Som det fremgår af afsnit 4.5 er der identificeret en HTA-rapport fra Health Technology Wales [11], der kan anvendes til at belyse klinisk effekt og sikkerhed i relation til effektmålene Remissionsrate, Responsrate, Recidivrate og Uønskede hændelser (bivirkninger). Der er ligeledes identificeret en HTA-rapport fra Ontario Health [12], der kan anvendes til at belyse effektmålet frafald. HTA-rapporterne er præsenteret i afsnit 4.5. Eftersom litteratursøgningen i HTA-rapporten fra Health Technology Wales er foretaget i november 2021, er litteratursøgningen opdateret til februar 2024. HTA-rapporten fra Ontario Health er foretaget august 2019, så søgningen for effektmålet frafald er opdateret derfra.

Der er foretaget en litteratursøgning efter først systematiske reviews og efterfølgende primærstudier. Litteratursøgningerne er udført af Behandlingsrådets interne søgespecialist ud fra anvisning af sekretariatet og fagudvalget, der har identificeret nøgleordene, der danner grundlag for søgestrategierne. For begge søgninger er følgende databaser afsøgt: PubMed, Embase og Cochrane Library. Litteratursøgningerne er begrænset til videnskabelig litteratur fra hhv. 2019 og 2021 jf. ovenstående og er afgrænset til sprogene; dansk, engelsk, norsk og svensk. Søgningerne er foretaget hhv. 07.03.2024 og d. 16.04.2024. Se oversigt over søgeresultater for hver database samt søgestreng i bilag 2.

Litteraturudvælgelsen af systematiske reviews og primærstudier er udført af to sekretariatsmedarbejdere vha. *Covidence systematic review software* (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia,

www.covidence.org). To sekretariatsmedarbejdere har gennemgået studierne på titel/abstract-niveau og efterfølgende på fuldtekstniveau. Litteraturudvælgelsen baserer sig på opstillede inklusions- og eksklusionskriterier, som fremgår af Tabel 4 og som afspejler PICO-rammen i Tabel 2. Ved uoverensstemmelse mellem sekretariatsmedarbejderen beslutning af inklusion eller eksklusion af et studie, er studiet drøftet indtil enighed.

Tabel 4 – In- og eksklusionskriterier for den systematiske litteraturscreening for Klinisk effekt og sikkerhed.

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Voksne med unipolar behandlingsresistent depression (behandlingsresistent defineret ved at have prøvet minimum to klasser af antidepressiva uden effekt).	Somatisk eller psykisk komorbiditet (angst og stress undtaget).
Behandlet med minimum 15 sessioner af rTMS.	Modtaget flere end to rTMS-behandlinger per dag.
Kontrolgruppe, der har modtaget sham-rTMS, ECT-behandling eller Ændring i farmakologisk behandling.	Modtaget anden TMS-procedure end de som indværende analyse er afgrænset til. F.eks. dyb TMS.
Studiet skal inkludere minimum et af analysens effektmål.	Inkluderet patienter med et af følgende karakteristika: Pågående alkoholmisbrug Manisk episode Aktuel psykotisk episode Presserende selvmordstanker Nylig blodprop (under 3 mdr.) og aktuel hjerneblødning Fremmede færomagnetiske metallegemer i hoved og brystkasse

Litteratursøgningen efter sekundærlitteratur resulterede i nul reviews, der havde inkluderet nyere litteratur end HTA-rapporten fra Wales, hvorfor der ikke er ekstraheret data herfra. I stedet blev der foretaget en systematisk litteratursøgning efter primærlitteratur, for at opdatere evidensgrundlaget fra HTA-rapporten.

Litteratursøgningen efter RCT-studier, der er publiceret efter søgedatoen for HTA-rapporten fra Wales har resulteret i otte studier, der er relevante til besvarelse af undersøgelsesspørgsmål 1 under klinisk effekt og sikkerhed.

PRISMA-diagrammerne for både systematiske reviews samt primærstudier fremgår af bilag 2.2.

Data og fund i de inkluderede studier er ekstraheret af en sekretariatsmedarbejder, og valideret af en anden sekretariatsmedarbejder.

5.1.1.1 Inkluderede studier

I Tabel 5 fremgår væsentlige studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier. Datagrundlaget består af 34 studiedesigns. Studierne fordeler sig således i forhold til effektmålene:

- 18 RCT-studier belyser effektmålet Remissionsrate
- 26 RCT-studier belyser effektmålet Responstrate
- To RCT-studier belyser effektmålet Recidivrate
- Nul studier belyser effektmålet helbredsrelateret livskvalitet

- To systematiske oversigtsartikler belyser effektmålet frafald
- 33 RCT-studier belyser effektmålet Uønskede hændelser

Table 5 – Studiekarakteristika for primærlitteratur. rTMS = repetitiv transkranial magnetisk stimulation. TRD = Behandlingsresistent depression som følger den definition der er fastsat i nærværende evaluering. HDRS = Hamilton Depression Rating Scale. MARDS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. DLPFC = Dorsolateral præfrontal cortex. ECT = elektrokonvulsiv terapi.

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
Akpinar et al. (2022), Tyrkiet [18]	Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af rTMS hos patienter med behandlingsresistent depression.	rTMS, 20 sessioner (2 per dag), 10Hz	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser eller misbrug	Response rate (HDRS)
Anderson et al. (2007), USA [19]	Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af rTMS hos patienter med behandlingsresistent depression.	rTMS, gennemsnitlig 15 sessioner (1 per dag), 10 Hz	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS.	Response rate (MARDS)
Avery et al. (2006), USA [20]	A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af rTMS hos patienter med behandlingsresistent depression.	rTMS, 15 sessioner, 10 Hz	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS.	Response rate (HDRS), Remissionsrate
Bakim et al. (2012), Tyrkiet [21]	The Combination of Antidepressant Drug Therapy and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af rTMS på patienter med behandlingsresistent depression.	rTMS, 30 sessioner, 20 Hz.	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS.	Response rate, Remissionsrate, Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
	Stimulation in Medication-Resistant Depression								
Blumberger et al. (2012), Canada [22]	A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af unilateral og bilateral rTMS hos patienter med behandlingsresistent depression.	rTMS, 15 sessioner	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS.	Responstrate og Remissionsrate (HDRS)
Blumberger et al. (2016), Canada [23]	Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression: a randomized controlled study	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af MRI-assisteret unilateral og bilateral rTMS hos patienter med behandlingsresistent depression.	rTMS, 15-30 sessioner, 10 Hz	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Alvorlig somatisk sygdom, demens	Responstrate, Remissionsrate (HDRS)
Chail et al. (2022), Indien [24]	Comparative efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsolateral prefrontal cortex as an augmentation strategy versus	Randomiseret, sham-kontrolleret studie	At evaluere effekten af rTMS på unge individer (>18 år) med høj stressniveau	rTMS, 20 sessioner, 10 Hz, DLPFC	Farmakologisk intervention	Klinisk setting	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
	pharmacological augmentation in non-psychotic, unipolar, treatment-resistant depression: A randomized controlled trial								
Cheng et al. (2022), Kina [25]	Antidepressant effects of prolonged intermittent theta-burst stimulation monotherapy at the bilateral dorsomedial prefrontal cortex for medication and standard transcranial magnetic stimulation-resistant major depression: a three arm, randomized, double blind, sham-controlled pilot study	Randomiseret kontrolleret studie, 3-armede, double blind	At undersøge effekten af rTMS på kognitiv funktion hos patienter.	iTBS, to daglige sessioner, 600 pulser, 6 uger. Prolonged iTBS, 1800 pulser over to uger. Venstre DLPFC.	Sham-rTMS	Hospital	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Bivirkninger
Dalhuisen et al. (2020), Holland [26]	Longitudinal effects of rTMS on neuroplasticity in chronic treatment-resistant depression	Randomiseret kontrolleret studie	At beskrive de longitudinale effekter af rTMS på TRD.	rTMS, 20 sessioner, 10 Hz, DLPFC	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
Dalhuisen et al. (2024), Holland [27]	rTMS as a Next Step in Antidepressant Nonresponders: A Randomized Comparison With Current Antidepressant Treatment Approaches	Randomiseret kontrolleret studie	Sammenholde effekten af rTMS sammenlignet med en ændring i farmakologisk behandling	rTMS, 30 sessioner,	Ændring i farmakologisk behandling som følge af den hollandske behandlingsalgoritme	Multicenter	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Remissionsrate
Dannon et al. (2002), Israel [28]	Three and Six-Month Outcome Following Courses of Either ECT or rTMS in a Population of Severely Depressed Individuals-Preliminary Report	Randomiseret kontrolleret studie	Sammenholde de langvarige effekter af rTMS og ECT på voksne med TRD.	rTMS, 20 sessioner, venstre DLPFC, 1200 pulser, 10 Hz.	ECT	Psykiatrisk klinik	Voksne med TRD, der alle responderede på deres givne interventioner.	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Bivirkninger, Recidivrate
Eranti et al. (2007), England [29]	A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression	Randomiseret kontrolleret studie	Sammenholde effekten af rTMS og ECT	rTMS, 15 sessioner, 10 Hz, DLPFC.	ECT	Multicenter	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Recidivrate
Fitzgerald et al. (2012), Australien [30]	A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial	Randomiseret, dobbeltblindet, sham-kontrolleret studie	At evaluere effekten af høj-dosis accelereret intermitterende	rTMS, 15 sessioner, 10 Hz, DLPFC.	Sham iTBS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er	Responstrate, Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
	magnetic stimulation in treatment resistant major depression		theta burst rTMS (iTBS) på unipolar depression					kontraindikation for TMS	
George et al. (2010), USA [31]	Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial	Randomiseret, dobbeltblind, sham-kontrolleret studie	At evaluere effekten af daglig vens-tresidet præ-frontal TMS-terapi på unipolar depres-siv lidelse	rTMS, 15 ses-sioner, 120% MT, 10 Hz, L-DLPFC.	Sham TMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Responstrate, Remissions-rate, Bivirk-ninger
Grunhaus et al. (2000), Israel [32]	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is as Effective as Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Nondelusional Major Depressive Disorder: An Open Study	Randomiseret kontrolleret forsøg	At sammen-ligne effekten af ECT og rTMS i be-handlingen af unipolar de-pression	rTMS, 10 Hz, 20 sessioner, L-DLPFC	ECT	Klinik og hos-pital	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Responstrate, Bivirkninger
Grunhaus et al. (2003), Israel [33]	A Randomized Controlled Comparison of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Severe and	Randomiseret kontrolleret forsøg	At evaluere effekten af rTMS som akut behand-ling for unipo-lar depression	rTMS, 20 ses-sioner, L-DLPFC	ECT	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Responstrate, Remissions-rate, Bivirk-ninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
	Resistant Nonpsychotic Major Depression								
Januel et al. (2006), Frankrig [34]	A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks	Randomiseret kontrolleret studie	At sammenligne rTMS og ECT i behandlingsresistent depression	rTMS, 1 Hz, 16 sessioner, H-DLPFC	ECT	Hospital	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responsrate, Remissionsrate, Bivirkninger
Kang et al. (2016), Sydkorea [35]	Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-controlled study	Randomiseret kontrolleret studie	At undersøge effekten af høj-frekvent rTMS på depression	Høj-frekvent rTMS.	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responsrate, Bivirkninger
Mantovani et al. (2013), USA [36]	Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af DLPFC rTMS på voksne med TRD	rTMS, 1 Hz, H-DLPFC, 20 sessioner.	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responsrate, Remissionsrate, Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
	panic disorder with comorbid major depression								
Mogg et al. (2008), Storbritannien [37]	A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge langtidseffekten af DLPFC rTMS på voksne med TRD	rTMS-behandling, L-DLPFC	Sham-rTMS	Psykiatrisk klinik	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Respons, Remission, Bivirkninger
Padberg et al. (2002), Tyskland [38]	Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge sammenhængen mellem behandlingseffekt og stimulationsparametre af rTMS hos patienter med TRD	rTMS-behandling, forskellige parametre	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Remissionsrate, Bivirkninger
Pallanti et al. (2010), Italien [39]	Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression?	Randomiseret kontrolleret forsøg	Sammenholde effekten af to rTMS protokoller sammenlignet med sham-rTMS ved personer med TRD	rTMS-behandling, LF-rTMS og HF-rTMS.	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Remissionsrate, Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
Pan (2023), Kina [40]	The cognitive effects of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for late-onset depression: a randomized controlled trial with 4 week follow-up	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af rTMS på kognition og depressionsscore ved personer med TRD	rTMS-behandling	Sham-rTMS	Forskellige kliniske settings	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Bivirkninger
Papakostas (2024), Grækenland [41]	Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af rTMS på personer med TRD	rTMS-behandling	3. Gruppe af farmakologisk behandling (Venlafaxin el. Duloxin)	Forskellige kliniske settings	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Bivirkninger
Peng et al. (2012), Kina [42]	High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af HF-rTMS på fysiologiske parametre i hjernen samt depressionssymptomer ved personer med TRD	rTMS-behandling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuropsykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
Pridmore et al. (2000), Australien [43]	Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode	Randomiseret kontrolleret forsøg	Sammenholde effekten af rTMS sammenlignet med ECT på personer med TRD	HF-rTMS-behandling	ECT	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Remissionsrate, Bivirkninger
Rosa et al. (2006), Brasilien [44]	Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study	Randomiseret kontrolleret forsøg	Sammenholde effekten af rTMS sammenlignet med ECT på personer med TRD	rTMS-behandling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Response-rate, Remissionsrate, Bivirkninger
Stern et al. (2007), USA [45]	Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge behandlings-effekten af rTMS på personer med TRD	HF-rTMS-behandling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responstrate, Remissionsrate, Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
Theleiteris et al. (2017), Grækenland [46]	Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge behandlings-effekten af to stimulations-protokoller af rTMS på personer med TRD.	rTMS-be-handling	Sham-rTMS	Forskellige kliniske set-tings	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Responstrate, Remissions-rate, Bivirk-ninger
Valkonen-Korhonen et al. (2018), Finland [47]	Bifrontal active and sham-rTMS in treatment-resistant unipolar major depression.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af rTMS af DLPFC på personer med TRD.	rTMS-be-handling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Responstrate, Remissions-rate, Bivirk-ninger
Voineskos et al. (2021), Canada [48]	Neurophysiological effects of repetitive transcranial mag-netic stimulation (rTMS) in treatment resistant depres-sion	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge den neurofysi-ologiske ef-fekt af rTMS i behandling af TRD.	rTMS-be-handling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Responstrate, Remissions-rate, Bivirk-ninger
Yildiz et al. (2022), Tyrkiet [49]	Cognitive out-comes of transcranial magnetic stim-ulation in treat-ment-resistant de-pression: a ran-domized controlled study	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af rTMS på kog-nitive para-metre ved personer med TRD.	rTMS-be-handling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske li-delser, mis-brug eller li-delser, der er kontraindika-tion for TMS	Bivirkninger

Forfatter, årstal, land	Titel	Design	Formål	Intervention	Komparator	Setting	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Effekt mål
Yin et al. (2024), Kina [50]	Comparative Efficacy of Augmenting Escitalopram with Modified Electroconvulsive Therapy or High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depressive Symptoms, Quality of Life, and Cognitive Function in Treatment-Resistant Depression	Randomiseret kontrolleret forsøg	Sammenholde behandlings-effekten af rTMS med to typer af farmakologiske præparater ved personer med TRD	rTMS-behandling	ECT	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responsrate, Remissionsrate, Bivirkninger
Zhang et al. (2011), Kina [51]	Adjunctive treatment with transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression: a randomized, double-blind, sham controlled study.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge effekten af rTMS ved personer med TRD.	rTMS-behandling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responsrate, Bivirkninger
Zheng et al. (2015), Kina [52]	Abnormal anterior cingulate N-acetylaspartate and executive functioning in treatment-resistant depression after rTMS therapy.	Randomiseret kontrolleret forsøg	Undersøge behandlings-effekten af rTMS og dets påvirkningen af kognitive evner på personer med TRD.	rTMS-behandling	Sham-rTMS	Klinik	Voksne med TRD	Andre neuro-psykiatriske lidelser, misbrug eller lidelser, der er kontraindikation for TMS	Responsrate, Bivirkninger

5.1.1.2 Databehandling og analyse

Med udgangspunkt i den identificerede litteratur har Behandlingsrådets sekretariat syntetiseret effektestimater ved brug af metaanalyser. For alle effektmål i indeværende evaluering, er der benyttet såkaldte 'random effects' metaanalytiske metoder, og den øvrige fremgangsmåde følger Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser. Behandlingsrådets sekretariat benytter softwaret RevMan 5 til at udarbejde metaanalyser.

5.2 Resultatgennemgang - Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit præsenteres resultaterne per effektmål for undersøgelsesspørgsmål 1.

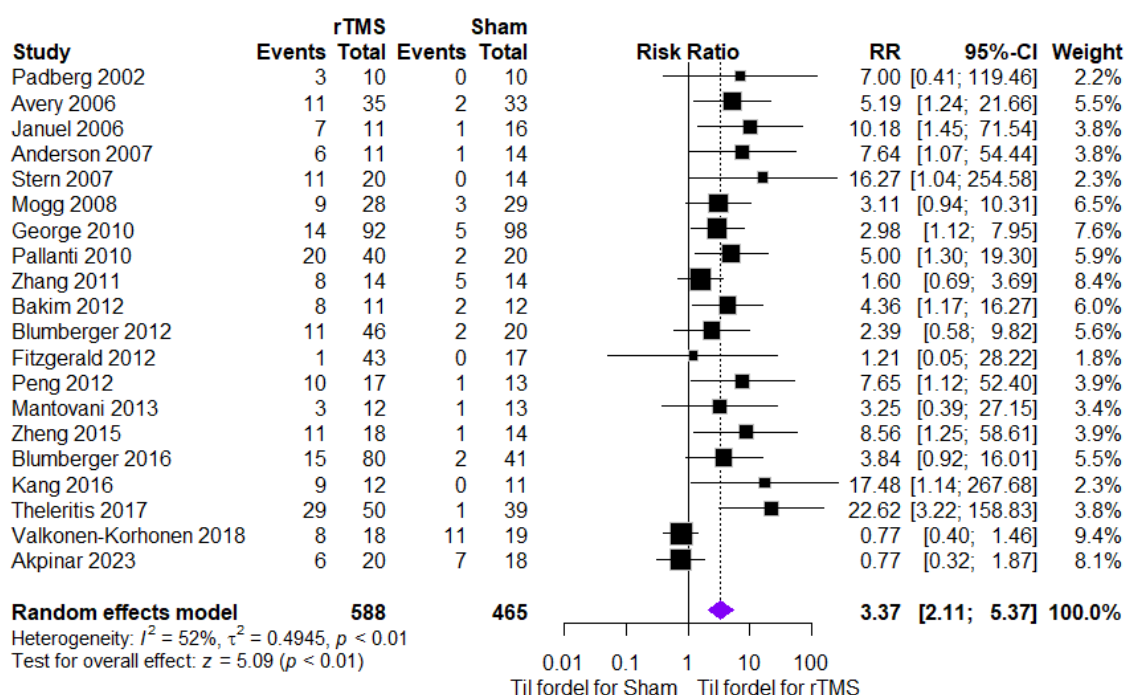
Undersøgelsesspørgsmål 1 Bør behandling med rTMS tilbydes som tillægsbehandling til voksne patienter med behandlingsresistent unipolar depression i henhold til klinisk effekt og sikkerhed?

For mere viden om de enkelte effektmål, henviser fagudvalget til evalueringsdesignet. Ved hver effektmål sammenholdes rTMS med de tre komparatorer; Sham-rTMS, Ændring i farmakologisk behandling og ECT-behandling, såfremt der er identificeret litteraturgrundlag til analysen.

5.2.1 Responsrate (Kritisk)

Responsrate defineres som andelen af patienter, der opnår en $\geq 50\%$ reduktion i depressionsscore. Fagudvalget vurderer, at MKRF er 10%-point mellem intervention og komparator og effektmålet er opgjort efter endt behandling. Der er identificeret litteratur, der underbygger en metaanalyse op mod alle tre komparatorer; hhv. rTMS mod Sham-rTMS, rTMS mod Ændring i farmakologisk behandling og rTMS mod ECT.

Figur 1 – Metaanalytisk estimat for Responsrate mellem Sham og rTMS



Tabel 6 – Absolut effektestimater for Responsrate mellem Sham og rTMS

Relativ risiko	Absolut difference, %-point [95% KI]
3,37 [2,11; 5,37], ($p < 0,01$)*	14,73%-point [6,78%-point; 27,22%-point]**

*markerer en statistisk signifikant forskel

**markerer en klinisk relevant forskel

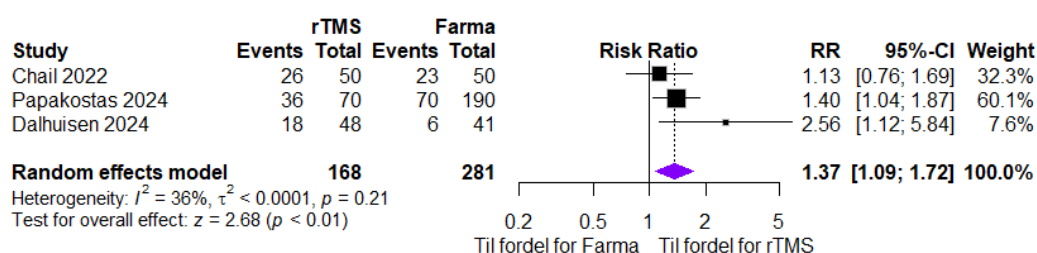
Af den systematiske litteratursøgning er der identificeret 20 studier, hvor data kan anvendes til at informere effektmålet Responsrate mellem Sham-rTMS og rTMS, hhv. Padberg et al. [38], Avery et al. [20], Januel et al. [34], Anderson et al. [19], Stern et al. [45], Mogg et al. [37], George et al. [31], Pallanti et al. [39], Zhang et al. [51], Bakim et al. [21], Blumberger et al. (2012) [22], Fitzgerald et al. [30], Peng et al. [42], Mantovani et al. [36], Zheng et al. [52], Blumberger et al. (2016) [23], Kang et al. [35], Theleritis et al. [46], Valkonen-Korhonen et al. [47] og Akpinar et al. [18].

En metaanalyse af disse studier giver en RR på 3,37 [95%KI: 2,11; 5,37], hvilket indikerer, at den relative chance for at opnå respons er 3,37 gange højere ved behandling med rTMS end ved behandling med Sham-rTMS. Denne effektforskel er statistisk signifikant. I tillæg hertil ses en absolut forskel i Responsrate på 14,73%-point [6,78%-point; 27,22%-point] til fordel for rTMS i forhold til Sham-rTMS. Resultatet er klinisk relevant, da punktestimatet er højere end den prædefinerede MKRF på 10%-point. Konfidensintervallet (6,78%-point; 27,22%-point) overskrider dog MKRF, hvilket indebærer, at der er risiko for at den reelle effektforskel ikke er klinisk relevant.

ntervallet (6,78%-point; 27,22%-point) overskrider dog MKRF, hvilket indebærer, at der er risiko for at den reelle effektforskel ikke er klinisk relevant.

GRADE-vurderingen af dette effektmål er moderat (jf. afsnit 5.2.7.3), hvilket indebærer, at tilliden til resultatet er moderat. Den sande værdi af Responsraten ligger sandsynligvis tæt på den estimerede effekt, men der er mulighed for, at den er anderledes. Fagudvalget vurderer at resultatet af Responsrate er så overvejende positivt til fordel for aktiv rTMS frem for sham-rTMS, at det virker pålideligt. Fundet stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring, hvor de ofte har set god Responsrate med rTMS.

Figur 2 – Metaanalytisk estimat for Responsrate mellem Ændring i farmakologisk behandling og rTMS



Tabel 7 – Absolut effektestimater for Responsrate mellem Ændring i farmakologisk behandling og rTMS

Relativ risiko	Absolut difference, %-point [95% KI]
1,37 [1,09; 1,72], ($p < 0,01$)*	13,49%-point [3,23%-point; 35,73%-point]**

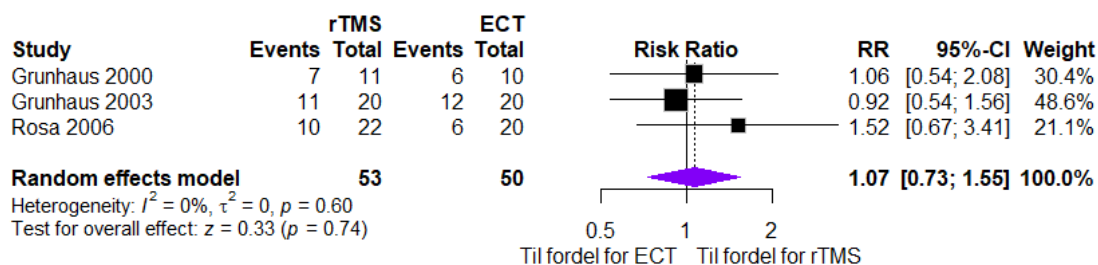
*markerer en statistisk signifikant forskel

**markerer en klinisk relevant forskel

Af den systematiske litteratursøgning er der identificeret tre studier, hvor data kan anvendes til at informere effektmålet Responsrate mellem behandlingsalternativerne Ændring i farmakologisk behandling og rTMS-behandling, hhv. Chail et al. [24], Papakostas et al. [41] og Dalhuisen et al. [27]. En metaanalyse af disse studier giver en RR på 1,37 [1,09; 1,72], hvilket indikerer, at den relative chance for at opnå respons er 37% højere ved behandling med rTMS-behandling end ved Ændring i farmakologisk behandling. Denne effektforskel er statistisk signifikant. I tillæg hertil ses en absolut forskel i Responsrate på 13,49%-point [3,23%-point; 35,73%-point] til fordel for rTMS i forhold til Ændring i farmakologisk behandling. Resultatet er klinisk relevant, da punkttestimatet er højere end den prædefinerede MKRF på 10%-point. Konfidensintervallet (3,23%-point; 35,73%-point) overskrider dog MKRF, hvilket indebærer, at der er risiko for at den reelle effektforskel ikke er klinisk relevant.

GRADE-vurderingen af dette effektmål er lav (jf. afsnit 5.2.7.3), hvilket indebærer, at tilliden til resultatet er begrænset. Den sande værdi af Responsraten kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt. Fagudvalget vurderer at indeværende fund bygger på så begrænset evidens, at det ikke er muligt at foretage en entydig vurdering heraf. Dog tyder resultatet på, at rTMS medfører bedre Responsrate når denne behandling sammenlignes med Ændring i farmakologisk behandling.

Figur 3 – Metaanalytisk estimat for Responsrate mellem ECT-behandling og rTMS-behandling.



Tabel 8 – Absolut effektestimat for Responsrate mellem ECT-behandling og rTMS-behandling

Relativ risiko	Absolut difference, %-point [95% KI]
1,07 [0,73; 1,55], ($p = 0,74$)	3,91 %-point [-15,95 %-point; 32,72 %-point]

*markerer en statistisk signifikant forskel

**markerer en klinisk relevant forskel

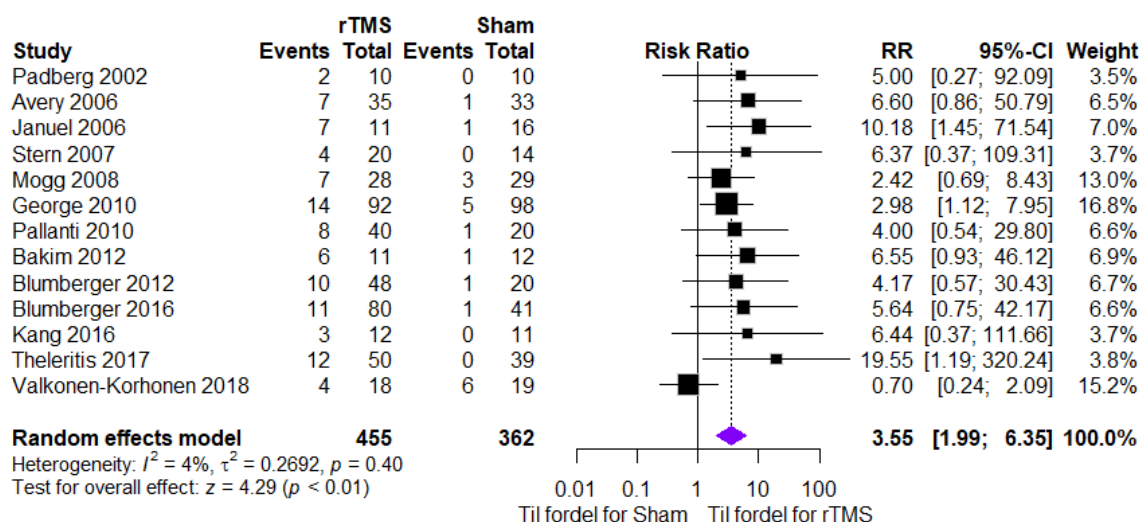
Af den systematiske litteratursøgning er der identificeret 3 studier, hvor data kan anvendes til at informere effektmålet Responsrate mellem interventionerne ECT-behandling og rTMS-behandling, hhv. Grunhaus et al. (2000 & 2003) [32,33] og Rosa et al. En metaanalyse af disse studier giver en RR på 1,07 [95%KI: 0,73; 1,55], hvilket indikerer, at den relative chance for at opnå remission er 7% højere ved behandling med rTMS end ved behandling med ECT. Denne effektforskel er ikke statistisk signifikant. I tillæg hertil ses en absolut forskel i Responsrate på 3,91%-point [-15,95 %-point; 32,72 %-point] til fordel for rTMS i forhold til ECT. Den absolutte forskel er ikke statistisk signifikant, så analysen påviser ingen entydig effektforskel mellem de to interventioner, men siden MKRF på 10%-point er indfanget i konfidensintervallet (-15,95 %-point; 32,72 %-point) i begge retninger kan en reel effektforskel ikke afvises.

GRADE-vurderingen af dette effektmål er meget lav (jf. afsnit 5.2.7.3), hvilket indebærer, at tilliden til resultatet er ringe. Den sande værdi af Responsraten vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt. Fagudvalget vurderer, at dette fund bygger på så begrænset evidens, at det ikke er muligt at foretage en entydig vurdering af denne analyse. Dog tyder resultatet på, at rTMS-behandling og ECT-behandling har tilsvarende Responsrate.

5.2.2 Remissionsrate (Kritisk)

Remissionsrate karakteriseres her som den procentmæssige andel af personer, der opnår samme psykologiske og sociale funktionsniveau, som de oplevede før begyndelsen af depressionen. Hvorvidt remission er opnået, kan vurderes af en behandler eller ved hjælp af en valideret rating skala/spørgeskema. Fagudvalget vurderer, at MKRF er 10%-point, og effektmålet er opgjort efter endt behandling. Der er identificeret litteratur, der underbygger en metaanalyse op mod alle tre komparatorer; hhv. rTMS mod Sham-rTMS, rTMS mod Ændring i farmakologisk behandling og rTMS mod ECT-behandling.

Figur 4 – Metaanalytisk estimat for 'Remissionsrate' mellem Sham-rTMS og rTMS.



Tabel 9 – Absolut effektestimat for 'Remissionsrate' mellem Sham og rTMS

Relativ risiko	Absolut difference, %-point [95% KI]
3,55 [1,99; 6,35], ($p < 0,01$)	12,77%-point [4,95%-point; 26,73%-point]**

*markerer en statistisk signifikant forskel

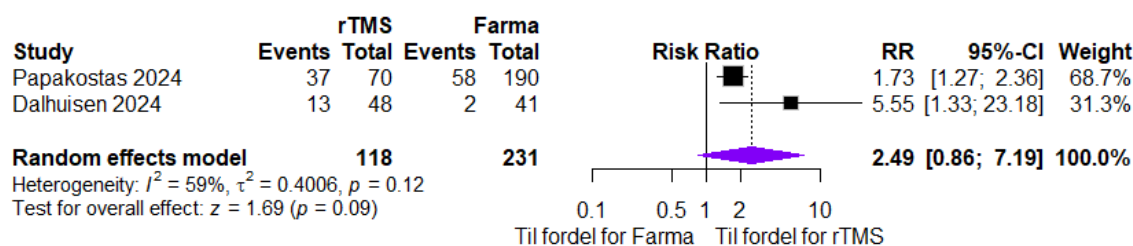
**markerer en klinisk relevant forskel

Af den systematiske litteratursøgning er der identificeret 13 studier, hvor data kan anvendes til at informere effektmålet Remissionsrate mellem interventionerne Sham-rTMS og rTMS, hhv. Padberg et al. [38], Avery et al. [20], Januel et al [34]., Stern et al. [45], Mogg et al. [37], George et al. [31], Pallanti et al. [39], Bakim et al. [21], Blumberger et al. (2012 & 2016) [22,23], Kang et al. [35], Theleritis et al. [46] og Valkonen-Korhonen et al. [47] En metaanalyse af disse studier giver en RR på 3,55 [95%KI: 1,99; 6,35], hvilket indikerer, at den relative chance for at opnå remission er 3,55 gange højere ved behandling med rTMS end ved behandling med Sham-rTMS. Denne effektforskel er

statistisk signifikant. I tillæg hertil ses en absolut forskel i Remissionsrate på 12,77%-point [4,95%-point; 26,73%-point] til fordel for rTMS i forhold til sham-rTMS. Resultatet er klinisk relevant, da punkttestimatet er højere end den prædefinerede MKRF på 10%-point. Konfidensintervallet (4,95%-point; 26,73%-point) overskrider dog MKRF, hvilket indebærer, at der er risiko for at den reelle effektforskelle ikke er klinisk relevant.

GRADE-vurderingen af dette effektmål er moderat (jf. afsnit 5.2.7.3), hvilket indebærer, at tilliden til resultatet er moderat god. Den sande værdi af Remissionsraten er sandsynligvis tæt på dette estimat, men der er mulighed for, at den er anderledes. Fagudvalget vurderer at resultatet af Remissionsrate er så overvejende positivt til fordel for rTMS frem for sham-rTMS, at det virker pålideligt. Fundet stemmer desuden overens med fagudvalgets kliniske erfaring, hvor de ofte har set en positiv Remissionsrate som følge af behandling med rTMS.

Figur 5 – Metaanalytisk estimat for ‘Remissionsrate’ mellem Ændring i farmakologisk behandling og rTMS-behandling.



Tabel 10 – Absolut effekttestimat for ‘Remissionsrate’ mellem Ændring i farmakologisk behandling og rTMS

Relativ risiko (RR)	Absolut difference, %-point [95% KI]
2,49 [0,86; 7,19], ($p < 0,01$)*	26,45%-point [-2,39%-point; 109, %-point]**

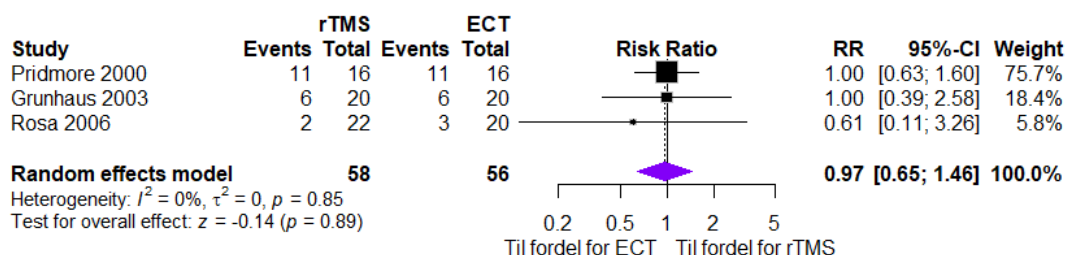
*markerer en statistisk signifikant forskel

**markerer en klinisk relevant forskel

Af den systematiske litteratursøgning er der identificeret to studier, hvor data kan anvendes til at informere effektmålet Remissionsrate mellem interventionerne Ændring i farmakologisk behandling og rTMS; Papakostas et al. (2024) [41] og Dalhuisen et al. (2024) [27]. En analyse af disse studier giver en RR på 2,49 [0,86; 7,19], hvilket indikerer, at den relative chance for at opnå remission er 249% højere ved behandling med rTMS end ved Ændring i farmakologisk behandling. Denne effektforskelle er statistisk signifikant. I tillæg hertil ses en absolut forskel i Remissionsrate på 26,45%-point [-2,39%-point; 109, %-point] til fordel for rTMS i forhold til Ændring i farmakologisk behandling. Resultatet er klinisk relevant, da punkttestimatet er højere end den prædefinerede MKRF på 10%-point. Konfidensintervallet overskrider dog MKRF (-2,39%-point; 109, %-point), hvilket indebærer, at der er risiko for at den reelle effektforskelle ikke er klinisk relevant.

GRADE-vurderingen af dette effektmål er lav (jf. afsnit 5.2.7.3), hvilket indebærer, at tilliden til resultatet er begrænset. Den sande værdi af Responraten kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt. Fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget for analysen er så sparsom, at det ikke er muligt at foretage en entydig vurdering af resultatet. Dog tyder resultatet på, at rTMS medfører højere Remissionsrate sammenlignet med Ændring i farmakologisk behandling.

Figur 6 – Metaanalytisk estimat for Remissionsrate mellem ECT-behandling og rTMS-behandling.



Tabel 11 – Absolut effektestimat for ‘Remissionsrate’ mellem ECT-behandling og rTMS-behandling.

Relativ risiko	Absolut difference, %-point [95% KI]
0,97 [0,65; 1,46], ($p = 0,89$)	-0,86%-point [-10,6%-point; 13,75%-point]

*markerer en statistisk signifikant forskel

**markerer en klinisk relevant forskel

Af den systematiske litteratursøgning er der identificeret 3 studier, hvor data kan anvendes til at informere effektmålet Remissionsrate mellem interventionerne ECT og rTMS, hhv. Pridmore et al. [43], Grunhaus et al. [33] og Rosa et al. [44]. En metaanalyse af disse studier giver en RR på 0,97 [95%KI: 0,65; 1,46], hvilket indikerer, at den relative chance for at opnå remission er 3% lavere ved behandling med rTMS end ved behandling med ECT. Denne effektforskelle er ikke statistisk signifikant. I tillæg hertil ses en absolut forskel i Remissionsrate på -0,86%-point [-10,6%-point; 13,75%-point] til fordel for ECT i forhold til rTMS. Den absolutte forskel er ikke statistisk signifikant, så analysen påviser ingen entydig effektforskelle mellem de to interventioner, men siden MKRF på 10%-point er indfanget i konfidensintervallet (-10,6%-point; 13,75%-point) i begge retninger kan en reel effektforskelle ikke afvises.

GRADE-vurderingen af dette effektmål er lav (jf. afsnit 5.2.7.3), hvilket indebærer, at tilliden til resultatet er begrænset. Den sande værdi af Remissionsraten kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt. Fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget for analysen er så sparsom, at det ikke er muligt at foretage en entydig vurdering af resultatet. Dog tyder fundet på, at behandling med rTMS og ECT fører til lignende Remissionsrater.

5.2.3 Recidivrate (Kritisk)

Recidivrate defineres som andelen af patienter, der oplever tilbagefald inden for en specificeret tidsramme efter afsluttet behandling. Da definitionen af Recidivrate ofte varierer mellem studier, inkluderes alle studier, der anvender variationer af dette effektmål og disse grupperes efter definitionen. Grundet variationen i opgørelsesmetoden har fagudvalget ikke fastsat en MKRF for dette effektmål. I HTA-rapporten fra Health Technology Wales beskrives det, at der er identificeret et systematisk review (Health Quality Ontario, 2016), der baserer sig på to studier, der begge sammenholder Recidivraten ved rTMS sammenlignet med ECT; hhv. Eranti et al. (2007) [29] og Dannon et al. (2002) [28]. Der er ikke identificeret yderligere studier, der afdækker Recidivraten i den opdaterede systematiske litteratursøgning. Fagudvalget vurderer, derfor, at effektmålet bør afdækkes deskriptivt tilsvarende, hvordan effektmålet er afdækket i HTA-rapporterne fra både Health Technology Wales og Ontario Health.

Eranti et al. [29] rapporterede, at 50% af patienterne fik tilbagefald i løbet af de første seks måneder (rTMS-gruppe: 2/4 [50%] af de remitterede; ECT-gruppe: 6/12 [50%] af de remitterede; p = ikke signifikant). Dannon et al. [28] rapporterede, at tilbagefald var tilsvarende mellem dem, der modtog ECT og dem, der modtog rTMS efter 6 måneder (rTMS-gruppe: 4/21 [19%] af respondenter; ECT-gruppe: 4/20 [20%] af respondenter; p = ikke signifikant). På baggrund af RoB-II-vurderingerne af de to studier vurderer fagudvalget at fundene er pålidelige, men at evidensgrundlaget er for sparsomt til, at det med rette kan overføres til den danske patientpopulation.

Fagudvalget vurderer på baggrund af dette, at det ikke er muligt at udtale sig som Recidivraten af rTMS i forhold til nogle af komparatorerne. Deres kliniske erfaring er, at der typisk ses lignende Recidivrater på tværs af interventioner, hvorfor vedligeholdelsesbehandling kan være hensigtsmæssigt.

5.2.4 Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)

Helbredsrelateret livskvalitet er opgjort med det generiske EuroQol-5Dimensions-5Levels spørgeskema (EQ-5D-5L). MKRF er fastsat til 0,028 ændring i indeksscore. Der er gennem den systematiske litteratursøgning ikke identificeret nogle RCT-studier, der lever op til de indeværende inklusions- og eksklusionskriterier, der kan informere om dette effektmål. Der er ikke fundet studier som kan belyse en ændring i indeksscore for HRQoL mellem rTMS og komparator.

5.2.5 Frafald (Vigtig)

Frafald opgøres som den procentuelle andel af personer, der afbryder behandlingen præmaturot (drop-out ratio) eller gennemfører med sporadisk fremmøde, så behandlingen definitivt ikke er modtaget. Fagudvalget vurderer, at MKRF er 10%-point og opgøres ved endt behandling. Frafald udledes typisk ved hjælp af frafaldsraterne, der rapporteres fra opstart af de inkluderede RCT-studier til slutningen heraf. Efter gennemgang af metoderne i de identificerede RCT-studier kan fagudvalget konstatere, at flere af studierne har løbende eksklusionskriterier, der er inkongruent med den danske kliniske praksis. Dette gælder f.eks. studier, der foretager elektroencefalografi eller gentests under studier, og ekskluderer forsøgsdeltagere på baggrund af fejlmålinger, artefakter eller manglende data. Af denne årsag, vurderer fagudvalget at effektmålet 'Frafald' bør afdækkes deskriptivt tilsvarende, hvordan effektmålet er afdækket i HTA-rapporterne fra både Health Technology Wales og Ontario Health.

I HTA-rapporten fra Health Technology Wales er det beskrevet, at to systematiske oversigtsartikler omfatter gennemførselsrater; hhv. Berlim et al. [53], og Mutz et al. [54] Berlim et al. [53] fandt ingen forskel (OR 0,70 [95%KI 0,3-1,9], p = 0,50) i frafaldsprocenten ved slutningen af undersøgelsen mellem iTBS og sham-iTBS. Mutz et al. [54] fandt "ingen signifikante forskelle i frafaldsprocenter for nogen behandlingsmodaliteter".

Fagudvalget vurderer, at det ikke er muligt at vurdere frafaldsraten af rTMS i forhold til komparatorerne på dette datagrundlag. Fagudvalget vurderer dog, at frafaldsraten i deres kliniske erfaring er meget lav.

5.2.6 Uønskede hændelser (bivirkninger) (Vigtig)

Behandlingsmulighederne for patienter med behandlingsresistent depression er forbundet med risici for Uønskede hændelser. Typen og alvorligheden af de Uønskede hændelser afhænger af behandlingen, og fagudvalget finder derfor effektmålet vigtigt for vurderingen af de forskellige behandlingsmuligheder. Fagudvalget vurderer, at det er relevant at undersøge forskellen i andelen af patienter med én eller flere Uønskede hændelser mellem de forskellige behandlingsmuligheder. Da definitionen af Uønskede hændelser ofte varierer mellem studier, inkluderes alle studier, der anvender variationer af dette effektmål og disse grupperes efter definitionen. Fagudvalget ønsker effektmålet

opgjort ved både kort (<6 måneders) og lang (>6 måneders) opfølgningstid, og med afsæt i effektmålets alvorlighed vurderer fagudvalget, at enhver statistisk signifikant forskel er klinisk relevant. Der blev gennem den systematiske litteratursøgning ikke identificeret studier, der opgør effektmålet på den ønskede måde, og effektmålet Uønskede hændelser er derfor i stedet beskrevet deskriptivt for de 33 inkluderede studier beskrevet i Tabel 12.

Tabel 12 – Uønskede hændelser

Forfatter, årstal, land	Uønsket hændelse
Akpinar et al. (2022), Tyrkiet [18]	Ingen alvorlige bivirkninger. Den mest almindelige bivirkning var hovedpine (n=8/38). Derudover rapporterede 1/38 patient tinnitus, og 1/38 patient døsigthed.
Anderson et al. (2007), USA [19]	rTMS: 2/11 havde ubehag i hovedbunden. Sham: Ingen.
Avery et al. (2006), USA [20]	rTMS: 11/33 oplevede smerte. Sham: 1/30 oplevede smerte.
Bakim et al. (2012), Tyrkiet [21]	Ingen alvorlige bivirkninger (SAE) blev rapporteret under studiet. Fem af deltagerne rapporterede om mild hovedpine (4 der modtog aktiv rTMS og 1, der modtog sha. To af deltagerne fra de aktive studiegrupper rapporterede mildt ubehag i området, hvor administrationen fandt sted.
Blumberger et al. (2012), Canada [22]	Tre personer trak sig efter alvorlige bivirkninger vurderet som ikke var relateret til rTMS-behandling: en person i bilateralgruppen efter en hjerteanfald, to personer oplevede selvmordstanker og krævede indlæggelse (en i hver af unilaterale- og sham-grupperne). Milde bivirkninger var fordelt således blandt de tre interventionsarme: rTMS (unilateral): 1/22 ubehag i hovedbunden rTMS (bilateral): 1/22 hovedpine. Sham: Ingen.
Blumberger et al. (2016), Canada [23]	rTMS: 7/40 hovedpine, 7/40 smerte, 2/40 træthed, 2/40 søvnproblemer, 1/40 tanke-mylder, 1/40 forværret humør, 1/40 mareridt, 1/40 svimmelhed, 1/40 tinnitus, 1/40 influenza, 1/40 metallisk smag, 1/40 laktation, 1/40 angst. Unilateral: 7/40 hovedpine, 8/40 smerte, 2/40 træthed, 2/40 søvnproblemer, 1/40 vrede, 1/40 forvirring, 1/40 influenza, 1/40 skrap fornemmelse, 1/40 nakkestivhed, 1/40 opkastning, 3/40 angst. Sham: 7/41 hovedpine, 2/41 smerte, 1/41 træthed, 1/41 søvnproblemer, 1/41 tanke-mylder, 1/41 selvmordstanker, 1/41 rysten, 1/41 øm hofte, 1/41 influenza.
Chail et al. (2022), Indien [24]	rTMS: 2/44 personer afbrød behandlingen på grund af hovedpine. Farmakologisk behandling: 6/41 personer afbrød behandlingen på grund af bivirkninger.
Cheng et al. (2022), Kina [25]	Standard iTBS: 2/6 oplevede midlertidig hovedpine. piTBS: 3/6 oplevede midlertidig hovedpine. Sham: 1/6 oplevede midlertidig hovedpine. 5 patienter rapporterede midlertidig svimmelhed (standard iTBS, n=1; piTBS, n=3; sham, n=1). Ingen tilfælde af krampes eller maniske episoder blev rapporteret.
Dalhuisen et al. (2020), Holland [26]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Dannon et al. (2002), Israel [28]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Eranti et al. (2007), England [29]	Ingen rapporterede bivirkninger.

Forfatter, årstal, land	Uønsket hændelse
Fitzgerald et al. (2012), Australien [30]	Ingen rapporterede bivirkninger.
George et al. (2010), USA [31]	rTMS: 29/92 hovedpine, 17/92 ubehag i hovedbunden, 7/92 søvnløshed, 6/92 forværret depression eller angst, 6/92 gastrointestinal, 5/92 træthed, 4/92 muskelømheden, 2/92 svimmelhed, 1/92 hudsmærter, 18/92 andre. Sham: 23/98 hovedpine, 10/98 ubehag i hovedbunden, 10/98 søvnløshed, 8/98 forværret depression eller angst, 3/98 gastrointestinal, 4/98 træthed, 4/98 muskelømheden, 2/98 svimmelhed, 1/98 hudsmærter, 1/98 ansigtstrækninger, 15/98 andre.
Grunhaus et al. (2000), Israel [32]	Bivirkningsprofilen for rTMS var mild. Fem patienter i rTMS-gruppen oplevede mild hovedpine.
Grunhaus et al. (2003), Israel [33]	De bivirkninger, der blev rapporteret af patienterne behandlet med rTMS, var meget milde. Tre patienter rapporterede mild hovedpine, som reagerede på paracetamol, og to patienter havde behov for tilføjelse af brotizolam mod søvnforstyrrelser. Den ECT-behandlede gruppe blev håndteret klinisk, og der blev ikke foretaget nogen særlig registrering af bivirkninger. Ingen patienter i ECT-behandlingsgruppen fik afbrudt deres behandling på grund af bivirkninger fra behandlingen.
Januel et al. (2006), Frankrig [34]	rTMS: Ingen kognitive bivirkninger ECT: Generel reduktion af kognitive evner, særligt den episodiske hukommelse. Ingen somatiske bivirkninger rapporteret
Kang et al. (2016), Sydkorea [35]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Mantovani et al. (2013), USA [36]	<i>"None of the patients reported significant side effects. The rTMS sessions were well tolerated. There were no seizures, neurological complications, or subjective complaints about memory or concentration impairments. Ratings of common side effects of rTMS showed no difference between the active and sham groups"</i>
Mogg et al. (2008), Storbritannien [37]	<i>"Used Subjective Side Effects Schedule (CSSES). There was no significant group-time interaction for the CSSES scores". Sham: 1/29 tinnitus, 1/29 svimmelhed.</i>
Padberg et al. (2002), Tyskland [38]	<i>"No severe side effects of rTMS were observed. Five patients reported an aversive tactile artifact during rTMS (two patients with 100%, three with 90% and none with sham rTMS) and five patients experienced the rTMS as generally unpleasant (two patients with 100%, three with 90% and none with sham rTMS). Mild headaches and numbness of the left temple were reported by two patients. In another patient, a migraine attack occurred within four hours after sham rTMS. VAS rating of pain during rTMS showed no general perceptual change of pain intensity over the two weeks. No spread of excitation monitored by EMG and no seizures occurred."</i>
Pallanti et al. (2010), Italien [39]	Uge 0 Unilateral rTMS: Hovedpine (30%), smerter/brændende fornemmelse i hovedbunden (40%), kognitive klager (20%), svimmelhed (0%), angst (15%), epileptisk anfald (0%). Bilateral rTMS: Hovedpine (40%), smerter/brændende fornemmelse i hovedbunden (50%), kognitive klager (25%), svimmelhed (5%), angst (20%), epileptisk anfald (0%). Sham (kontrolgruppe): Hovedpine (20%), smerter/brændende fornemmelse i hovedbunden (15%), kognitive klager (35%), svimmelhed (0%), angst (15%), epileptisk anfald (0%).

Forfatter, årstal, land	Uønsket hændelse
	<p>Uge 3</p> <p>Unilateral rTMS: Hovedpine (5%), smerter/brændende fornemmelse i hovedbunden (0%), kognitive klager (10%), svimmelhed (0%), angst (0%), epileptisk anfald (0%).</p> <p>Bilateral rTMS: Hovedpine (5%), smerter/brændende fornemmelse i hovedbunden (5%), kognitive klager (15%), svimmelhed (0%), angst (0%), epileptisk anfald (0%).</p> <p>Sham (kontrolgruppe): Hovedpine (5%), smerter/brændende fornemmelse i hovedbunden (10%), kognitive klager (30%), svimmelhed (0%), angst (5%), epileptisk anfald (0%).</p>
Pan (2023), Kina [40]	Under forsøget blev der ikke observeret nogen alvorlige bivirkninger i de aktive eller sham-rTMS grupper. I den aktive rTMS gruppe rapporterede 7 deltagere hovedpine og 3 kvalme. I sham-rTMS gruppen rapporterede 4 deltagere hovedpine og 4 kvalme.
Papakostas (2024), Grækenland [41]	Aripiprazol: 1/92 patienter rapporterede bivirkninger Venlafaxine/Duloxetine: 2/98 patienter rapporterede bivirkninger rTMS: 0/70 patienter rapporterede bivirkninger
Peng et al. (2012), Kina [42]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Pridmore et al. (2000), Australien [43]	Ingen statistisk forskel i bivirkningsprofil mellem ECT og rTMS-grupperne.
Rosa et al. (2006), Brasilien [44]	Ingen somatiske bivirkninger rapporteret. For kognitive Uønskede hændelser beskrives følgende: <i>“There was no significant difference between the two groups in the neuropsychological tests performance after 2 wk and 4 wk of treatment. However, it is important to note that for most of the tests, patients in the ECT group had a trend of worsening in the neuropsychological performance after 2 wk and 4 wk of treatment, while for the rTMS groups, the tests did not change or showed a slight improvement after the treatment.”</i>
Stern et al. (2007), USA [45]	8/45 patienter udgik af studiet grundet Uønskede hændelser. 5 patienter, der modtog aktiv rTMS og 3 patienter, der modtog Sham-rTMS. Alle patienter tolererede proceduren uden store komplikationer. En patient fra Sham-rTMS gruppen rapporterede svær hovedpine.
Theleritis et al. (2017), Grækenland [46]	HF1: 7/25 ubehag i hovedbunden, 3/25 hovedpine. Sham1: 1/18 ubehag i hovedbunden, 1/18 hovedpine.
Valkonen-Korhonen et al. (2018), Finland [47]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Voineskos et al. (2021), Canada [48]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Yildiz et al. (2022), Tyrkiet [49]	Ingen rapporterede bivirkninger.
Yin et al. (2024), Kina [50]	Ingen rapporterede bivirkninger.

Forfatter, årstal, land	Uønsket hændelse
Zhang et al. (2011), Kina [51]	Ikke tilgængelig.
Zheng et al. (2015), Kina [52]	Ingen rapporterede bivirkninger

I studierne, der ikke rapporterer Uønskede hændelser, er det uklart, hvorvidt dette skyldes, at Uønskede hændelser ikke blev registreret og afrapporteret, eller hvorvidt det skyldes, at ingen af forsøgsparticipanterne oplevede nogen Uønskede hændelser.

I gennemgangen af bivirkninger fra de inkluderede studier er det fundet, at rTMS grundlæggende er en sikker intervention, der meget sjældent medfører alvorlige bivirkninger. I sammenligning med Sham-rTMS medfører rTMS dog gennemsnitligt flere rapporterede tilfælde af milde bivirkninger såsom smerte i hovedbunden og hovedpine.

Der er kun rapporteret bivirkninger i relation til ECT-behandling i tre studier; hhv. Januel et al. (2006) [34], Pridmore et al. (2000) [43] og Rosa et al. (2006) [44]. Ingen af disse studier har identificeret alvorlige somatiske bivirkninger, for hverken ECT-behandling eller rTMS-behandling. Dog beskriver både Rosa et al. og Januel et al., at der i ECT-grupperne i studierne blev identificeret en generel reduktion i kognitive evner, herunder bl.a. ved den episodiske hukommelse. Forstyrrelser af den episodiske hukommelse er jf. sundhed.dk [55] en forventelig bivirkning ved ECT-behandling, hvor hukommelsen typisk bliver normal igen uger efter behandling.

I sammenligningen af Uønskede hændelser mellem rTMS-behandling overfor Ændring i farmakologisk behandling, er der kun foretaget en systematisk rapportering af bivirkninger i Papakostas et al. (2024) [41]. I dette studie sås der enkelte milde bivirkninger med de to typer af antidepressiva og ingen bivirkninger ved rTMS.

Det er fagudvalgets kliniske vurdering, at rTMS grundlæggende er en sikker behandling med meget få og milde Uønskede hændelser. Særligt i forhold til ECT ses der ved rTMS grundlæggende en mildere bivirkningsprofil, der netop kræver indlæggelse og fuld narkose under administrationen heraf. Desuden forekommer det i deres kliniske erfaring, at succesfuld behandling med rTMS kan mindske behovet for antidepressiva og dermed kan reducere de bivirkninger, patienter oplever som følge af den sædvanlige farmakologiske behandling.

5.2.7 Evidensens kvalitet

Med henblik på at vurdere tilliden til resultaterne præsenteret i afsnit 5.2, sammenholder fagudvalget resultaterne med evidensens kvalitet. Vurderingen af risikoen for bias i de inkluderede studier, er gjort ved hjælp af tjeklister, der er tilpasset de konkrete studiedesign. Der er anvendt *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE-II) til de to HTA-rapporter fra hhv. Health Technology Wales og Ontario Health og *Cochranes Risk of Bias tool* (version 2) til de 34 RCT-studier. Ydermere er evidensens kvalitet for hvert effektmål på tværs af primærstudierne vurderet vha. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). I 'Behandlingsrådets metodehåndbog for større evalueringer' er der henvisninger til nærmere beskrivelser af tjeklisterne samt GRADE.

5.2.7.1 Vurdering af evidenskvaliteten af HTA-rapporter

Vurderingen af de to HTA-rapporter fra hhv. Health Technology Wales og Ontario Health er foretaget ved hjælp af AGREE-II værktøjet.

Tabel 13 – Oversigt over AGREE-II vurderinger.

Reference	Scope and purpose	Stakeholder involvement	Rigour of Development	Clarity of Presentation	Applicability	Editorial Independence	Weighted Average for All Domains	Overall Guideline Assessment (FINAL)
Wales	100,00%	100,00%	83,33%	100,00%	33,33%	100,00%	82,61%	6
Ontario	100,00%	100,00%	81,25%	100,00%	41,67%	100,00%	83,33%	6

Fagudvalget vurderer, at begge af de anvendte HTA-rapport er saglige og pålidelige.

5.2.7.2 Vurdering af risikoen for bias i RCT-studier

Vurderingen af studierne ud fra *Cochranes Risk of Bias tool* (version 2) er foretaget på baggrund af domænerne 'bias grundet randomiseringsprocessen', 'afvigelse fra interventioner', 'manglende data om effektmål', 'målingen af effektmål' og 'afrapporteringen'. Svarkategorierne for den samlede vurdering af risikoen for bias på tværs af domænerne er henholdsvis 'Lav risiko for bias', 'Nogle bekymringer' og 'Høj risiko for bias'. Fagudvalget har vurderet RCT-studierne som havende mellem lav og nogle bekymringer for risiko for bias (se bilag 2.3). Dette skyldes hovedsageligt en nedgradering af domænerne 'bias grundet randomisering' og 'bias grundet manglende data og effektmål'.

5.2.7.3 Vurdering af tilliden til evidensens kvalitet med GRADE

For at vurdere evidensens kvalitet for hvert effektmål på tværs af primærstudierne, er redskabet *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) anvendt. GRADE-vurderingen giver indblik i tilliden til resultaterne for hvert effektmål på tværs af primærstudierne, hvor svarkategorierne for den samlede vurdering på tværs af domænerne 'risiko for bias', 'inkonsistens', 'indirekte evidens', 'unøjagtighed', 'publikationsbias', er henholdsvis 'Høj', 'Moderat', 'Lav' og 'Meget lav'. GRADE-vurderingen er lavet i henhold til 'Behandlingsrådets metodevejledning for større evalueringer', og er præsenteres i Tabel 14.

Tabel 14 – GRADE-evidensprofil.

Effektmål (vigtighed)	Kvalitetsvurdering						Antal patienter og events		Effekt		Tillid
	Studiedesign (antal studier)	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Intervention	Komparator	Relativ (95%CI)	Absolut (95%CI)	
Responsrate Sham vs. rTMS (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (20)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	588	465	3,37 [2,11; 5,37], ($p < 0,01$)*	14,73%-point [6,78%-point; 27,22%-point]**	⊕⊕⊕○ Moderat
Responsrate Ændring i farmakologisk behandling vs. rTMS (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	120	240	1,37 [1,09; 1,72], ($p < 0,01$)*	13,49%-point [3,23%-point; 35,73%-point]	⊕⊕○○ Lav
Responsrate ECT vs. rTMS (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig	Ingen	53	50	1,07 [0,73; 1,55], ($p = 0,74$)	3,91 %-point [-15,95 %-point; 32,72 %-point]	⊕○○○ Meget lav
Remissionsrate, Sham vs. rTMS (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (13)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	455	362	3,55 [1,99; 6,35], ($p < 0,01$)*	12,77%-point [4,95%-point; 26,73%-point]**	⊕⊕⊕○ Moderat
Remissionsrate, Ændring i farmakologisk	Randomiseret kontrolleret studie (2)	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	70	190	2,49 [0,86;	26,45%-point [-2,39%-	⊕⊕○○ Lav

behandling vs.
rTMS (kritisk)

7,19], (p
< 0,01) point;
109,%-
point]

Remissionsrate, ECT vs. rTMS (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Ikke alvor- lig	Ikke alvorlig	Ingen	Meget al- vorlig	Ingen	58	56	0,97 [0,65; 1,46], (p = 0,89)	-0,86%- point [- 10,6%- point; 13,75%- point]	⊕⊕○○ Lav
--	--	--------------------	---------------	-------	---------------------	-------	----	----	---	--	-------------

Generelt er der i GRADE-vurderingerne af effektmålene nedgraderet for unøjagtighed. Dette skyldes, at studierne har høj spredning i deres effektestimater, således at konfidensintervallet indeholder MKRF i den ene retning (alvorlig) eller i begge retninger (meget alvorlig). Ved effektmålene, hvor der er nedgraderet for risiko for bias, skyldes dette vurderingerne foretaget med værktøjet RoB-II jf. bilag 2.3.

Jævnfør GRADE betyder vurderingen:

'Meget lav', at den sande effekt sandsynligvis er væsentlig anderledes en effektestimateret.

'Lav', at den sande effekt muligvis er markant forskellig fra effektestimateret.

'Moderat', at den sande effekt formentligt er tæt på effektestimateret.

'Høj', at den sande effekt er tilsvarende effektestimateret.

5.3 Samlet vurdering

Perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed har til formål at undersøge, hvorvidt der er forskelle i kliniske effekt- og sikkerhedsmål mellem rTMS og de udvalgte komparatorer til behandling af patienter med behandlingsresistent depression i Danmark. Komparatorerne dækker i nærværende evaluering over placebomodellen sham-rTMS, Ændring i farmakologisk behandling og ECT-behandling.

Der er i alt identificeret 34 studier med relevans for analysen af Klinisk effekt og sikkerhed. Der blev ikke identificeret komparative studier, der sammenligner rTMS med nogle af de udvalgte komparatorer og gældende inklusionskriterier på effektmålene: Helbredsrelateret livskvalitet og Recidivrate. Derfor blev resultaterne af disse effektmål beskrevet ved hjælp af de inkluderede HTA'er fra hhv. Health Technology Wales og Ontario Health.

I sammenligningen af rTMS og sham-rTMS viste metaanalyserne en klinisk relevant effektforskel til fordel for rTMS på både Responsrate og Remissionsrate, dog med konfidensinterval der overskrider den mindste kliniske relevante forskel. Evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen af de respektive effektmål lå på moderat, hvilket betyder, at der er moderat tiltro til evidensen. I den kvantitative opgørelse af uønskede hændelser for hhv. rTMS og sham-rTMS fremgår det, at rTMS grundlæggende er en sikker intervention, der meget sjældent medfører alvorlige bivirkninger. I sammenligning med sham-rTMS medfører rTMS dog gennemsnitligt flere rapporterede tilfælde af bl.a. smerter i hovedbunden og hovedpine.

For sammenligningen mellem rTMS og ændring i farmakologisk behandling viste analyserne en klinisk relevant forskel i Remissionsrate til fordel for rTMS. Effektforskellen ved Responsraten var ikke klinisk relevant, men dog statistisk signifikant til fordel for rTMS. GRADE-vurderingen lå ved disse effektmål på lav, hvilket betyder, at der er begrænset tiltro hertil. I den kvantitative opgørelse af bivirkningerne for hhv. rTMS og Ændring i farmakologisk behandling var det komparative evidensgrundlag sparsomt, men det tyder på, at begge interventioner er sikre og kun meget sjældent medfører svære bivirkninger. Fagudvalget bemærker desuden, at succesfuld behandling med rTMS i visse tilfælde kan reducere behovet for psykofarmaka og derfor reducerer de medfølgende bivirkninger deraf.

For sammenligningen mellem rTMS og ECT til behandling af voksne med behandlingsresistent depression viste metaanalyserne ingen systematisk forskel i effekten på de to interventioner på nogen af effektmålene. GRADE-vurderingen lå ved disse effektmål mellem lav og meget lav, hvilket betyder, at der er begrænset til ringe tiltro hertil. I den kvantitative opgørelse af bivirkningerne for hhv. rTMS og ECT er det komparative evidensgrundlag meget sparsomt. Ligeledes er evidensgrundlaget for Recidivrate for ringe til at lave en entydig vurdering heraf, dog lader det til, at Recidivraten er sammenlignelig mellem de to interventioner. I forhold til Uønskede hændelser viste studierne, at ECT

typisk medfører flere kognitive bivirkninger end rTMS, hvilket stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring heraf. Fagudvalget vurderer at rTMS grundlæggende har en betydeligt lettere bivirkningsprofil end behandling med ECT.

Overordnet er det fagudvalgets vurdering, at rTMS er en sikker og effektiv behandling, der konsekvent har bedre Respons-og Remissionsrate end sham-rTMS og potentielt bedre end Ændring i farmakologisk behandling. I forhold til sammenligningen med ECT-behandling, vurderer fagudvalget, at de to behandlinger kun har et begrænset overlap i indikation, hvor ECT-behandling typisk anvendes til de sværere depressioner, hvor der enten er tilstedeværelse af suicidal fare eller psykotiske symptomer og rTMS i højere grad vil anvendes til moderat til svær behandlingsresistent depression. Fundene fra analyserne tyder dog på, at de to interventioner har sammenlignelig effekt på patienter med moderat til svær unipolar depression, uden tilstedeværelsen af akut suicidal fare og psykotiske symptomer.

6

Patientperspektivet

I dette afsnit præsenteres resultaterne vedrørende Patientperspektivet for evalueringen af rTMS som tillægsbehandling til standardbehandling for patienter med behandlingsresistent depression.

Fagudvalget har i evalueringsdesignet præciseret, at nedenstående skal afdækkes for at belyse perspektivet.

Tabel 15 - Emner der forventes belyst i forbindelse med patientperspektivet

Emne	Beskrivelse
Undersøgelsesspørgsmål 2: Præferencer mellem behandlingsalternativer	Det ønskes belyst om patienterne i den definerede patientpopulation har præferencer for valget mellem rTMS og komparator. Såfremt præferencer kan belyses, vil en række faktorer, der kan være påvirkende for patienternes ønske eller valg af behandling fremgå.
Undersøgelsesspørgsmål 3: Patienternes oplevelse af behandlingsforløbet, i relation til tidsforbrug, behandlingsvarighed og geografisk ulighed	Behandling med rTMS kræver dagligt fremmøde i klinikken i 4-6 uger af 15-30 minutters varighed, afhængig af det individuelle behandlingsforløb. Det ønskes belyst hvilken betydning et rTMS-behandlingsforløb og -varigheden kan have for patienter med depression, og hvorvidt den geografiske faktor er begrænsende for patientens oplevelse af mulighed for behandling. Såfremt dette er tilfældet, ønskes det belyst, hvilke faktorer der påvirker denne oplevelse, f.eks. om der er bestemte patientgrupper indenfor den definerede population, som er særligt udfordrede. Derudover ønskes det belyst, hvordan patienterne oplever effekten af behandling med rTMS.
Undersøgelsesspørgsmål 4: Patienternes oplevelse af bivirkninger relateret til behandlingsalternativerne	Litteraturen beskriver en række bivirkninger ved både rTMS, Ændring i farmakologisk behandling og ECT til behandling af depression. Det ønskes belyst, hvordan patienterne oplever disse bivirkninger. Såfremt bivirkninger opleves generende, ønskes det belyst, om de oplevede bivirkninger påvirker patientens daglige aktiviteter og gøremål. En kvantitativ opgørelse af bivirkninger belyses i afsnit 4 i relation til klinisk effekt og sikkerhed. Denne belysning af bivirkninger skal understøtte den kvantitative opgørelse med kvalitative beskrivelser af hvordan patienterne oplever bivirkningerne ift. deres hverdag.

Til sidst i afsnittet præsenterer fagudvalget en samlet vurdering af Patientperspektivet forbundet med rTMS som tillægsbehandling til patienter med behandlingsresistent depression.

6.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget af Patientperspektivet baseres på eksisterende videnskabelig litteratur identificeret via en systematisk litteratursøgning. Litteratursøgning samt -udvælgelse vil blive præsenteret i de følgende afsnit. Derudover præsenteres de inkluderede studier, samt hvordan data behandles og analyseres.

6.1.1 Litteratursøgning

Der er identificeret en HTA-rapport fra Health Technology Wales publiceret i 2021, der kan anvendes til at belyse dele af Patientperspektivet. HTA-rapporten er præsenteret i afsnit 4.5. Eftersom litteratursøgningen i den identificerede HTA-rapport fra Health Technology Wales er foretaget frem til 1. november 2021, er litteratursøgningen opdateret frem til marts 2024.

Litteraturopdateringen er foretaget som en systematisk søgning efter systematiske reviews og primærstudier i databaserne PubMed, Embase, CINAHL og PsycINFO. Litteratursøgningen er begrænset til videnskabelig litteratur på dansk, engelsk, norsk og svensk. Litteratursøgningerne er udført af Behandlingsrådets interne søgespecialist ud fra anvisning af sekretariatet og fagudvalget, der har identificeret nøgleordene. Søgehistorien og PRISMA-diagram er angivet i bilag 3.

Litteraturudvælgelse

Litteraturudvælgelsen af systematiske reviews og primærstudier er udført af to sekretariatsmedarbejdere vha. *Covidence systematic review software* (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia, www.covidence.org). To sekretariatsmedarbejdere har gennemgået studierne på titel/abstract-niveau og efterfølgende på fuldtekstniveau. Litteraturudvælgelsen baserer sig på opstillede inklusions- og eksklusionskriterier, som fremgår af Tabel 16. Ved uoverensstemmelse mellem sekretariatsmedarbejdernes beslutning af inklusion eller eksklusion af et studie, er studiet drøftet indtil enighed.

Tabel 16 – In- og eksklusionskriterier for den systematiske litteraturscreening for Patientperspektivet.

Kriterier	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Studiedesign	Systematiske reviews og primærstudier Interview- og spørgeskemaundersøgelser, der har til formål at belyse Patientperspektivet, herunder patienternes præferencer mellem behandlingsalternativer, patienternes oplevelser forbundet med et behandlingsforløb med rTMS og patienternes oplevelse af bivirkninger forbundet med behandlingsalternativerne.	F.eks. konsensusrapporter, retningslinjer, kommentarer, 'case reports' og laboratoriestudier.
Publikationstype	Kvalitative fuldtekstartikler	Upubliceret litteratur fx abstracts og posters
Tidshorisont	Litteratur udgivet i perioden november 2021 til marts 2024	Litteratur udgivet før november 2021, da denne er medtaget i HTA-rapporten fra Health Technology Wales
Sprog	Engelsk, dansk, norsk og svensk	Øvrige sprog
Population	Voksne patienter >18år med behandlingsresistent depression. Voksne patienter med moderat og svær depression.	Patienter <18 år Selvmordstruet Andre psykiatriske diagnoser Aktuel psykotisk episode Kontraindikationer på hjernestimulation Somatiske lidelser
Intervention	rTMS-behandling	

Komparator	ECT-behandling Farmakologisk behandling
------------	--

Litteratursøgningen har resulteret i 277 studier, hvoraf 6 er relevante til besvarelse af undersøgelsesspørgsmålene under Patientperspektivet. Desuden er der identificeret yderligere et studie via en ad. hoc. søgning. PRISMA-diagrammerne for både sekundær litteratur samt primærstudier fremgår af bilag 3.1.2.

Data og fund i de inkluderede studier er ekstraheret af to medarbejdere i Behandlingsrådets sekretariat.

6.1.1.1 Inkluderede studier

Ud over de to HTA'er fra hhv. Ontario Health og Health Technology Wales er der i alt identificeret 7 studier med relevans for Patientperspektivet. Af Tabel 17 fremgår væsentlige studiekaraktistika for de inkluderede studier. Datagrundlaget består af fire kvalitative studier og tre kvantitative spørgeskemaundersøgelser. De inkluderede studier er foretaget i USA, Australien og Tyrkiet, hvorfor der kan være særlige forhold, som adskiller sig fra dansk klinisk praksis.

Tabel 17 – Studiekaraktistika for de inkluderede studier til belysning af Patientperspektivet. DBS = deep brain stimulation, ECT = elektrokonvulsiv terapi, rTMS = repetitiv transkraniel magnetisk stimulation.

Forfatter, år, land (reference)	Titel	Studiedesign	Deltagere	Formål
Bluhm et al., 2021, USA [56]	They Affect the Person, but for Better or Worse? Perceptions of Electroceutical Interventions for Depression Among Psychiatrists, Patients, and the Public	Kvalitativt interview studie	16 speciallæger i psykiatri, 16 patienter med depression og 16 personer fra offentligheden uden depression.	Formålet med studiet er, at undersøge hvordan patienter med depression, psykiatere og raske opfatter effekten af DBS, ECT og rTMS
Cabrera et al. 2021, USA [57]	Beyond the Cuckoo's Nest: Patient and Public Attitudes about Psychiatric Electroceutical Interventions	Kvalitativt interview studie	16 patienter med svær depression og 16 personer fra offentligheden uden depression.	Formålet med studiet er at undersøge personer med- og uden depressions holdninger til tre forskellige Neuromodulationsbehandlinger, herunder rTMS og ECT
Cabrera et al. 2023, USA [58]	Views about neuromodulation interventions for depression by stakeholder group, treatment modality, and depression severity	Spørgeskemaundersøgelse	1022 personer fra offentligheden uden depression, 1026 pårørende til personer med depression, 1050 patienter med moderat til	Formålet med studiet er at undersøge fire gruppers holdninger til fire forskellige neuromodulationsbehandlinger, herunder rTMS og

			svær depression og 505 speciallæger i psykiatri.	ECT, samt hvilke faktorer der påvirker disse holdninger.
Cortright et al., 2024, USA [59]	Perceived Barriers to Using Neurostimulation - A National Survey of Psychiatrists, Patients, Caregivers, and the General Public	Spørgeskemaundersøgelse	1022 personer fra offentligheden uden depression, 1026 pårørende til personer med depression, 1050 patienter med moderat til svær depression og 505 speciallæger i psykiatri.	Formålet med studiet er at identificere barrierer for anvendelse af forskellige behandlingsalternativer til depression, herunder ECT og rTMS, blandt fire forskellige populationer.
Cunningham et al., 2023, USA [60]	The differential effects of psychiatrists' and patients' prior experiences on views about psychiatric electroceutical interventions	Spørgeskemaundersøgelse	1050 patienter med depression og 505 speciallæger i psykiatri.	Formålet med studiet er at undersøge, hvordan tidligere erfaringer og kendskab til neuromodulationsbehandlinger, påvirker de adspurgtes holdning til disse.
Israel Berger, 2023, Australien [61]	A first-hand account of receiving repetitive transcranial magnetic stimulation	Narrativt case-studie	En patient med behandlingsresistent depression	En narrativ redegørelse af patientens oplevelse af behandling med rTMS
Yigitoglu et al., 2023, Tyrkiet [62]	Opinions of Depression Patients About Transcranial Magnetic Stimulation: A Qualitative Study	Kvalitativt interview studie	Ni patienter med depression	Formålet med studiet er at undersøge depressive patienters holdning til rTMS-behandling efter endt behandling.

6.1.1.2 Databehandling og analyse

Resultater er udledt på baggrund af den inkluderede litteratur fundet via den systematiske litteratursøgning samt inputs fra fagudvalget og grå litteratur i form af en spørgeskemaundersøgelse foretaget af DepressionsForeningen i 2024.

De inkluderede studier er analyseret gennem tematisk syntetisering, hvor kvalitative og kvantitative data er analyseret og grupperet under en række temaer, identificeret i eller på tværs af de enkelte studier. På baggrund af tematiseringen er der identificeret en række overordnede tematikker, som er drøftet med fagudvalget, med henblik på at henholde resultaterne med erfaringer fra en dansk kontekst. Til sidst er resultaterne sammenfattet og afrapporteret i narrativ form. De inkluderede citater er præsenteret som de fremgår i de respektive artikler, hvorfor flere er angivet på engelsk.

6.2 Resultatgennemgang – Præferencer mellem behandlingsalternativer

Undersøgelsesspørgsmålet har til formål at belyse, hvorvidt patienterne i den definerede patientpopulation har præferencer for valget af behandling, samt hvilke faktorer der lægger til grund herfor.

Undersøgelsesspørgsmål 2: Præferencer mellem behandlingsalternativer

Det ønskes belyst om patienterne i den definerede patientpopulation har præferencer for valget mellem rTMS og komparator. Såfremt præferencer kan belyses, vil en række faktorer, der kan være påvirkende for patienternes ønske eller valg af behandling fremgå.

Belysningen af undersøgelsesspørgsmålet sker på baggrund af eksisterende videnskabelig litteratur identificeret via en systematisk litteratursøgning samt inputs fra fagudvalget. Desuden baseres dele af beskrivelsen på grå litteratur i form af en spørgeskemaundersøgelse foretaget af DepressionsForeningen i Danmark. Spørgeskemaundersøgelsen inkluderer patienter, som enten modtager eller har modtaget rTMS-behandling i forbindelse med moderat til svær depression. Fagudvalget bemærker, at spørgeskemaundersøgelsen inkluderer patienter der hermed ligger udenfor den definerede patientpopulation, men at udtalelser fra undersøgelsen kan supplere og understøtte den inkluderede videnskabelige litteratur.

6.2.1 Patientpræferencer mellem behandlingsalternativer

Grundet et sparsomt evidensgrundlag er der, ved gennemgang af de inkluderede studier, ikke identificeret tydelige præferencer for valg af behandling blandt personer med behandlingsresistent depression. Imidlertid observeres der et væsentligt element, som omhandler patienter med moderat og svær depressions holdning til behandlingsalternativerne. Denne observation fører til nærmere undersøgelse af patienternes holdninger i forbindelse med behandlingsalternativer, da disse kan forventes at have indflydelse på præferencer i valget mellem behandlinger.

Fle faktorer har vist at påvirke patienternes holdninger til de inkluderede behandlingsalternativer. Disse kan opdeles i følgende temaer:

- Patienternes oplevelse af at leve med depression
- Tidligere oplevelse af behandling
- Patienternes viden om behandlingsalternativer
- Bekymring om potentielle risici og bivirkninger
- Offentligt omdømme og stigmatisering
- Praktik forbundet med rTMS-behandling

Tematikkerne behandles i følgende afsnit.

6.2.1.1 Symptombillede

Under dette afsnit belyses emnerne 'Patienternes oplevelse af at leve med depression' og 'Tidligere oplevelse af behandling'.

Mange patienter i de inkluderede studier har lidt af depression i mange år. Nogle beskriver, at depressionen udspringer fra en specifik hændelse eller har familiær oprindelse, men størstedelen er usikre på, hvad depressionen udspringer fra, og hvornår den startede. Patienternes oplevelse af depression er i høj grad præget af individuelle oplevelser af symptomerne forbundet hermed [12].

De hyppigst forekommende symptomer beskrives som vedvarende dyb tristhed, håbløshed, angst, stress, manglende energi og problemer med søvn og appetit.

Konstant træthed og udmattelse kan gøre det svært at udføre selv de mest basale dagligdagsopgaver, og flere patienter beskriver, at aktiviteter og begivenheder, som tidligere har været forbundet med noget positivt, nu bliver undgået på grund af depressionen. Det inkluderer f.eks. fremmøde i skole eller på arbejde, udførelse af dagligdagens opgaver eller interaktioner med familiemedlemmer og venner. De depressive symptomer kan til tider have en somatisk komponent, hvor patienterne oplever fysiske smerter, herunder hovedpine, rygsmerter, og muskelsmerter [12,61–63].

I en HTA fra Ontario Health beskriver én af de inkluderede patienter hvordan det føles at leve med behandlingsresistent depression:

“I live in a constant state of overwhelm. Tasks that for most people are easy, almost automatic, such as getting out of bed, showering, leaving the house, taking care of basic household chores, and making simple decisions are difficult and cause much stress, procrastination, and worry. I have no motivation and can't enjoy things I used to, mostly because I overthink and can't make decisions, so don't end up doing anything. There is a horrible, uncomfortable, and distressing feeling that is very hard to put into words. It's like being both paralyzed and panicked at the same time.”

Ontario Health (2021)

Patienter med moderat og svær depression har ofte været igennem et længere forløb med flere forskellige antidepressive præparater og doser. Mange føler frustration og opgiveness i deres søgen efter en effektiv og mere vedvarende behandling af deres depression [12]. I en spørgeskemaundersøgelse foretaget af DepressionsForeningen i Danmark har man spurgt et antal patienter, som enten modtager eller har modtaget rTMS, om denne behandling var deres foretrukne valg, og bedt dem begrunde deres svar. Flere af de inkluderede patienter beskriver, at de så rTMS som en sidste udvej efter at have afprøvet flere farmakologiske præparater og ECT-behandling (spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen, 2024).

“Jeg havde prøvet en del medicin uden effekt. Havde ligeledes modtaget ECT. Så TMS, virkede som det mest naturlige valg.”

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

“Havde tilbagevendende depressive perioder til trods for behandling med ECT, antidepressiv medicin, psykologsamtaler. TMS blev min redning.”

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

6.2.1.2 Patienternes indsigt i behandlinger

Temaerne 'Patienternes viden om behandlingsalternativer', 'Bekymring om potentielle risici og bivirkninger' samt 'Offentligt omdømme og stigmatisering' vil blive belyst i den følgende afsnit.

Flere af de inkluderede studier beskriver, at patienterne har en begrænset viden om rTMS, og at de havde svært ved at finde information om behandlingen [12,57,59,60,62]. Et studie af Cunningham et al. fra 2024 viser, at færre end 10% af de adspurgte depressive patienter kendte til rTMS-behandling forud for undersøgelsen [60]. Førnævnte HTA fra Ontario Health har undersøgt, hvorvidt patienters viden om rTMS, har betydning for deres valg af behandling. Deres varierende viden og forståelse om behandlingen, viste sig at have stor indflydelse på, hvorvidt patienterne valgte at igangsætte behandling med rTMS [12]. Det manglende kendskab til behandlingen kan være medvirkende til, at flere patienter sætter spørgsmålstegn ved effekten af behandlingen [57].

"I'm really intrigued by like what TMS could do because I don't know anything about it. ...Am I sceptical of it? Yeah, a little bit."

Public 4, Cabrera et al. (2021)

En gennemgående faktor for patienternes holdning til behandlingsalternativerne er bekymring vedrørende risici og potentielle bivirkninger forbundet med behandlingerne. Især udtrykte patienterne bekymring over risiko for hukommelsestab ved ECT-behandling [56,57].

ECT-behandling anses blandt patienter og offentligheden som en mere intensiv behandling sammenlignet med rTMS og farmakologisk behandling. Dette skyldes bl.a. anvendelsen af generel anæstesi, men også en bekymring om, hvordan behandlingen påvirker hjernen [11,57].

"I think that a potential risk might be that it changes your brain for good. And for the worst for good. You know, like the memory loss. They say, "short-term memory loss" and it's not permanent. Well, what if it is permanent?"

Patient 13, Cabrera et al. (2021)

Selvom bivirkninger forbundet med rTMS-behandling anses for at være mindre alvorlige sammenlignet med ECT-behandling, leder disse dog stadig til bekymring blandt patienterne [11].

"The rare but serious side effects... somewhat turn me off because it just seems like if it could [happen], it'll happen to me."

Health Technology Wales (2021)

Holdningen til ECT-behandling blandt patienter og offentligheden er generelt negativ og plaget af frygt og fordomme om behandlingen. Det skyldes blandt andet negative fremstillinger i film og medier. Flere studier nævner specifikt filmen *"One Flew Over the Cuckoo's Nest"* fra 1975, hvor hovedpersonen gennemgår ECT-behandling [57,58]. Selv efter et behandlingsforløb med positiv effekt, kan holdninger blandt patienters pårørende påvirke effekten negativt. Et af de inkluderede studier påpeger, at stigmatisering fra patienters omgivelser samt ECT-behandlingens misvisende omdømme i høj grad påvirker patienternes valg eller fravalg af behandling [11].

"I have a lot of concerns about ECT. Even though I know that's just a popular image I'm responding to, it just reminds me of the idea of torture."

Patient 7, Cabrera et al. (2021)

6.2.1.3 Praktik forbundet med rTMS-behandling

Den geografiske placering af behandlingsstedet for rTMS-behandling er endnu en faktor, som har vist at kunne påvirke patienternes holdning til behandlingen. rTMS-behandling er endnu ikke bredt implementeret i Danmark og tilbydes kun i nogle regioner. Nogle patienter oplever derfor lang transporttid til og fra behandlingsstedet. Et af de inkluderede studier beskriver, at lang transporttid i behandlingsforløbet kan være forbundet med udfordringer for patienterne, herunder stress og angst [11]. Det er fagudvalgets vurdering, at dette kan være en hindring for nogle patienter og i enkelte tilfælde medvirke til fravalg af rTMS-behandling.

6.2.2 Opsummering for undersøgelsesspørgsmål 2

Under den tematiske analyse af den inkluderede litteratur har det ikke været muligt at identificere præferencer for valget mellem behandlingsalternativer blandt patienter med behandlingsresistent depression. Dette skyldes, at der under litteratursøgningen ikke er fundet komparative kvalitative studier omhandlende dette emne. I den inkluderede litteratur er der dog elementer, som omhandler

patienternes holdning til behandlingsalternativerne og holdningernes indflydelse på præferencer i valget af behandling.

Flere faktorer påvirker patienternes holdning til behandlingsmulighederne.

Mange har levet med depression i årevis og beskriver symptomer som dyb tristhed, håbløshed, angst, stress, manglende energi og fysiske smerter. Tidligere erfaringer med behandling og forventninger til behandlingens effekt spiller en stor rolle. Patienterne har ofte prøvet forskellige behandlinger uden succes, hvilket fører til frustration og opgiveness. Behandling med rTMS ses derfor ofte som en sidste udvej i håb om at finde en behandling med vedvarende effekt.

Bekymringer om risici og bivirkninger har i høj grad indflydelse på patienternes holdning til behandlingsmulighederne. Især frygten for hukommelsestab ved ECT-behandling er udbredt, og selvom rTMS-behandling anses som en mildere form for neurostimulation, er der stadig bekymringer om potentielle bivirkninger.

Offentligt omdømme og stigmatisering er også en betydelig faktor. Negative og fejlagtige fremstillinger af ECT-behandling i medierne skaber frygt og fordomme om behandlingen.

Logistiske forhold, såsom den geografiske placering af behandlingssteder, kan være en hindring for nogle patienter. Lange transporttider kan skabe stress og angst, hvilket kan føre til fravalg af behandling.

Endelig spiller patienternes kendskab til rTMS-behandling en rolle. Manglende information om behandlingen kan føre til skepsis og påvirke beslutningen om at påbegynde behandling.

Overordnet beskriver den inkluderede litteratur en positiv holdning til behandling med rTMS sammenlignet med medicinsk behandling og ECT. Fagudvalget vurderer at denne positive holdning kan være et udtryk for, at patienternes præferencer peger i retning af rTMS-behandling sammenlignet med behandlingsalternativerne.

6.3 Resultatgennemgang – Patienternes oplevelse af behandlingsforløbet, i relation til tidsforbrug, behandlingsvarighed og geografisk ulighed

Dette undersøgelsesspørgsmål har til formål at belyse hvordan patienter i den definerede patientpopulation oplever behandlingsforløbet med rTMS.

Undersøgelsesspørgsmål 3: Patienternes oplevelse af behandlingsforløbet, i relation til tidsforbrug, behandlingsvarighed og geografisk ulighed

Behandling med rTMS kræver dagligt fremmøde i klinikken i 2-6 uger af 15-30 minutters varighed, afhængig af det individuelle behandlingsforløb. Det ønskes belyst hvilken betydning et rTMS-behandlingsforløb og -varigheden kan have for patienter med depression, og hvorvidt den geografiske faktor er begrænsende for patientens oplevelse af mulighed for behandling. Såfremt dette er tilfældet, ønskes det belyst, hvilke faktorer der påvirker denne oplevelse, f.eks. om der er bestemte patientgrupper indenfor den definerede population, som er særligt udfordrede. Derudover ønskes det belyst, hvordan patienterne oplever effekten af behandling med rTMS.

Belysningen af dette emne sker på baggrund af eksisterende videnskabelig litteratur identificeret via en systematisk litteratursøgning samt inputs fra fagudvalget. Desuden baseres dele af beskrivelsen på informationer fra førnævnte spørgeskemaundersøgelse foretaget af DepressionsForeningen i Danmark.

6.3.1 Patienternes oplevelse af behandlingsforløbet med rTMS

Et behandlingsforløb med rTMS kan variere bl.a. på baggrund af patientens depressive tilstand, lægens anvisninger og lokale forskelle i procedurer. Det samlede patientforløb er beskrevet i afsnit 8.2.1.

Det er fagudvalgets vurdering, at patienter, der gennemgår et behandlingsforløb med rTMS generelt har en positiv oplevelse af forløbet. Mange patienter oplever en gradvis forbedring af deres depressive symptomer og føler sig håbefulde og mere positive i forhold til deres behandling. Fagudvalget vurderer, at denne øgede optimisme i sig selv kan bidrage til en forbedret mental tilstand. Det kan være givende for nogle patienter at blive "tvunget" ud af døren, og interagere med bl.a. sundhedspersonale under hver session gennem behandlingsforløbet.

For andre patienter er de mange fremmøder i klinikken energidrænende, og flere beskriver, at de ikke havde overskud til andet end at møde op til behandlingen. (Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen, 2024)

"Det kræver behandling hver dag. Når man i forvejen ikke har meget overskud, kræver det noget." "Der var ikke overskud til meget andet end behandlingen."

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

Behandlingsforløbets længde og de mange fremmøder i klinikken kan være omvæltende for patienternes dagligdag. rTMS er endnu ikke et geografisk bredt behandlingstilbud, og den lange

transporttid til og fra behandlingsstedet kan være et forstyrrende og stressende element i patienternes hverdag [11,12,59].

“Hvis man er i job/studie, kan det være svært at finde tiden, da behandlingen foregår hver dag fra mandag-fredag. Jeg bliver udfordret af, at jeg får angst i offentlige transportmidler og derfor allerede har det dårligt, inden jeg kommer til hospitalet. Jeg er desuden meget træt efterfølgende og må sove nogle timer efterfølgende.”

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

“Jeg har været sygemeldt (er tildelt fleksjob), men fandt det meget omfattende at skulle ud på Skejby og modtage behandlinger hver dag i 6 uger og efterfølgende nedtrapning. Jeg brugte det meste af min formiddag på at komme til sygehuset, modtage behandling og tilbage igen. Jeg havde ikke kunnet overskue at arbejde ved siden af. Oplevede også hovedpine og øget træthed, men det hjalp på vinterdepressionen og effekten af TMS gjorde det tåleligt at leve og komme igennem vinteren.”

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

De fleste patienter oplever kun milde bivirkninger som hovedpine eller ubehag ved behandlingsstedet. Disse bivirkninger er normalt kortvarige og aftager ofte efter de første par behandlinger [57,62,64]. Patienternes oplevelse af bivirkninger forbundet med rTMS, vil yderligere blive belyst i afsnit 6.4.

6.3.2 Patienternes oplevelse af effekten forbundet med behandling med rTMS

Ontario Health beskriver, at patienterne generelt ikke er optimistiske omkring effekten af behandling med rTMS forud for deres behandlingsforløb. De er opmærksomme på, at nogle kun opnår en lille forbedring af deres symptomer, og at andre slet ikke opnår effekt af behandlingen.

Flere patienter i de inkluderede studier oplevede ingen positiv effekt af behandlingen, men hovedparten fortæller dog, at de og deres omgivelser oplevede langt større udbytte af behandlingen end forventet. Forbedringer i patienternes mentale sundhed indtræffer ofte først efter flere sessioner og for nogen først efter endt behandlingsforløb. Til trods for, at der er et fokus fra klinikerne på at informere patienterne om dette inden behandlingen, kan den langsomt indtrædende effekt stadig virke frustrerende på patienter. Særligt, hvis patienten oplever sværere symptomer eller har været vant til den hurtig indtrædende effekt af ECT-behandling [12,61,62].

Den positive effekt har meget varierende karakter, men beskrives bl.a. som forsvinden af negative tanker og følelsen af en vægt, der løftes fra patienternes skuldre.

Andre patientrapporterede forbedringer i forbindelse med behandlingen inkluderer [11]:

- Evne til at udføre daglige aktiviteter
- Mere energi
- Forbedret hukommelse og koncentration
- Forbedret humør
- Forbedret søvnmønster
- Større appetit
- Nedsat angst

Patienterne beskriver, at de derudover oplever en forbedring i relationen til deres nærmeste, og ikke i lige så høj grad føler sig som en byrde for deres omgivelser. Ligeledes oplever flere en positiv ændring i deres generelle følelsesmæssige tilstand og en fornyet oplevelse af livsglæde [12].

"I første omgang har det fået "dynen over øjnene" eller "tågen" til at lette, så jeg bedre kan vågne om morgenen. Rent kognitivt kan jeg også mærke, at jeg har nemmere ved at fastholde opmærksomhed og koncentration. Min søvn er på vej til at blive bedre og mit humør er på vej op."

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

Som beskrevet i afsnit 6.2.1 har patienterne i den definerede patientpopulation ofte været igennem et længerevarende og opslidende forløb med mislykkede behandlinger. De patienter, der oplever en positiv effekt af behandling med rTMS udtrykker derfor en taknemmelighed for, at denne behandlingsform var tilgængelig for dem. De er bevidste om, at ikke alle patienter med behandlingsresistent depression modtager samme behandlingstilbud, eller ikke har mulighed for at tage imod behandlingen f.eks. af logistiske årsager [12].

"It [worked]. It did. I mean, thank God it did. And it won't for everybody but there are a lot of kids who it will [help]. But if people never even heard about it, then it can't. And then even if they hear about it, if they can't get to it, then ... it just seems silly that we have this treatment that will work for quite a good number of people and we're not offering it."

Ontario Health (2021)

Selvom en stor del af patienterne i de beskrevne studier oplevede en positiv effekt efter endt behandlingsforløb med rTMS, er patienterne bevidste om, at effekten muligvis ikke er vedvarende. De er derfor opmærksomme på, at det kan blive nødvendigt med kontinuerlige behandlinger med rTMS fremadrettet. Dette skaber bekymring blandt flere af de adspurgte, da de bl.a. er bange for at en stor fremtidig efterspørgsel på behandlingen, vil skabe kapacitetsproblemer [12].

"Now that I have completed rTMS, I am concerned about how difficult it is to ... get this treatment if my severe symptoms return and I need it again. Quite simply, rTMS saved my life."

Ontario Health (2021)

6.3.3 Opsummering undersøgelsesspørgsmål 3

Det er fagudvalgets vurdering, at patienterne generelt har en positiv oplevelse af deres behandlingsforløb med rTMS. Mange rapporterer en gradvis forbedring af deres depressive symptomer og føler sig mere håbefulde og positive. Forbedringer i mental sundhed viser sig ofte først efter flere sessioner og kan omfatte færre negative tanker, mere energi, øget koncentration, bedre søvn og appetit samt nedsat angst. Desuden beskriver de en forbedring i relationerne til deres nærmeste og føler sig mindre som en byrde for omgivelserne.

Behandlingsforløbets længde og de mange fremmøder kan dog være energidrænende og forstyrre dagligdagen, især for dem med lang transporttid til behandlingsstedet. Nogle har svært ved at finde tid til behandlingerne, især hvis de arbejder eller studerer, og flere oplever træthed og udmattelse efter behandlingssessionerne. Ligeledes kan den relativt langsomt indtrædende effekt virke frustrerende for nogle patienter.

Indledningsvis er mange patienter ikke optimistiske om behandlingens effekt, men de fleste oplever større udbytte end forventet. Patienter, der har haft et opslidende forløb med mislykkede behandlinger, udtrykker stor taknemmelighed for rTMS-behandlingen.

6.4 Resultatgennemgang – Patienternes oplevelse af bivirkninger relateret til behandlingsalternativerne

Undersøgelsesspørgsmålet har til formål at belyse patienternes kvalitative oplevelse af bivirkninger, der kan forekomme som følge af behandling med hhv. rTMS, antidepressiv medicin eller ECT.

Undersøgelsesspørgsmål 4: Patienternes oplevelse af bivirkninger relateret til behandlingsalternativerne

Litteraturen beskriver en række bivirkninger ved både rTMS, farmakologisk behandling og ECT til behandling af depression. Det ønskes belyst, hvordan patienterne oplever disse bivirkninger. Såfremt bivirkninger opleves generende, ønskes det belyst, om de oplevede bivirkninger påvirker patientens daglige aktiviteter og gøremål.

En kvantitativ opgørelse af bivirkninger belyses i afsnit 4 i relation til klinisk effekt og sikkerhed. Denne belysning af bivirkninger skal understøtte den kvantitative opgørelse med kvalitative beskrivelser af hvordan patienterne oplever bivirkningerne ift. deres hverdag.

Belysningen er baseret på publiceret kvalitativ litteratur. Der er i den systematiske litteratursøgning identificeret tre relevante artikler, som belyser patienternes oplevelser af bivirkninger ved behandling af depression med rTMS, farmakologisk behandling og ECT. Disse studier og kvalitative analyser er fra hhv. Taşdemir Yiğitoğlu et al. (2023) [62], Cabrera et al. (2023) [58] og Wallman et al. (2022) [65]. Fagudvalget bemærker, at studiet af Wallman et al. (2022) [65] baserer sig på interviews af teenagere med depression, der har modtaget behandling med rTMS, og dermed ikke er helt overførbart til indeværende patientpopulation. Ligeledes er det ikke klart i den inkluderede litteratur, hvorvidt patienterne lider af behandlingsresistent depression eller blot svær depression. Fagudvalget vurderer dog, at studierne alligevel giver indsigt i patienternes subjektive erfaringer og præferencer ved de forskellige behandlingsmetoder, men bør tolkes med påpasselighed. Litteraturen omfatter både direkte patientudsagn og tematiske analyser, der fremhæver centrale bekymringer omkring bivirkninger og deres indvirkning på dagligdagen.

I behandlingen af behandlingsresistent depression spiller bivirkninger en central rolle i patienternes oplevelse og vurdering af forskellige behandlingsmuligheder. Kvalitative data fra den eksisterende litteratur giver indsigt i, hvordan patienter oplever bivirkningerne ved rTMS, farmakologisk behandling og ECT, samt hvordan disse oplevelser kan have en indvirkning på deres dagligdag og funktionsevne.

6.4.1 Oplevelsen af bivirkninger ved farmakologisk behandling

Flere patienter, der har været i farmakologisk behandling, rapporterer om betydelige bivirkninger, som i mange tilfælde har en negativ indvirkning på deres daglige funktionsevne. Ifølge Taşdemir Yiğitoğlu et al. (2023) [62] er der en udbredt erfaring blandt patienter om, at medicinsk behandling er forbundet med en række uønskede bivirkninger. En patient bemærkede følgende:

" They make worse as much as they heal. Drugs have side effects. You can urinate forcibly. There is incontinence. You cannot eat."

P3, Yiğitoğlu et al. (2023)

Dette citat illustrerer, hvordan de fysiologiske konsekvenser af medicinering kan være lige så problematiske som selve depressionen, hvilket yderligere komplicerer patientens motivation for at fortsætte behandlingen.

På trods af de negative oplevelser med bivirkninger er der blandt patienterne en erkendelse af nødvendigheden af medicin for at kunne håndtere deres symptomer. En anden patient udtrykte denne ambivalens med ordene:

" I used drugs besides TMS. All drugs have side effects. I do not think about drug therapy positively. My disease progresses when I stop using them. I have not seen anyone who saved him/herself from this. However, drugs have treated many of my problems."

P1, Yiğitoğlu et al. (2023)

Dette afspejler en kompleks holdning, hvor patienterne på den ene side anerkender de terapeutiske fordele ved medicinering, mens de på den anden side kæmper med de uønskede konsekvenser, som bivirkningerne medfører.

Fagudvalget bemærker, at behandling med rTMS til den pågældende patientpopulation ikke har til hensigt at erstatte den farmakologiske behandling, så disse bivirkninger hindres derfor ikke. Dog beskriver fagudvalget, at vellykket behandling med rTMS typisk vil reducere patientens behov for medicin og, at en reduktion heraf naturligvis vil mindske bivirkningerne relateret hertil og oplevelsen heraf.

6.4.2 ECT og patienternes bekymringer

ECT er ofte forbundet med dyb bekymring blandt patienter, især på grund af risikoen for kognitive bivirkninger som hukommelsestab. I Cabrera et al. (2023) [58] rapporteres det, at mange patienter er bekymrede for potentielle irreversible skader. En patient beskrev sin angst på følgende måde:

" I worry every time. Am I zapping more of my brain cells? And, you know, what won't I be able to get back?"

Patient 12, Cabrera et al. (2023)

Denne frygt for varige kognitive skader kan have en betydelig indflydelse på patienternes beslutning om at gennemgå ECT.

En lignende bekymring blev udtrykt af en anden patient:

" I think that a potential risk might be that it changes your brain for good. And for the worst for good. You know, like the memory loss. [T]hey say 'short-term memory loss' and it's not permanent. Well, what if it is permanent?"

Patient 13, Cabrera et al. (2023)

Sådanne udsagn afspejler den dybe usikkerhed og frygt, som mange patienter forbinder med ECT, og som i nogle tilfælde kan føre til en modvilje mod at vælge denne behandlingsform.

6.4.3 rTMS: Et alternativ til medicin og ECT

rTMS betragtes generelt som en mindre intensiv behandlingsmulighed, der er forbundet med færre og mindre alvorlige bivirkninger sammenlignet med både ECT og farmakologisk behandling. I

Wallman et al. (2022) [65] fremhæver både patienter og pårørende de relativt milde bivirkninger ved rTMS, især i sammenligning med andre behandlingsalternativer. En forælder udtalte:

"I'm not a big fan of the pills, you know if [my daughter] could get off the pills [...] and have this sort of treatment, I just think that it's the best way forward, for me as a parent."

Parent 7, Wallman et al. (2022)

Denne holdning afspejler en præference for rTMS, særligt med hensyn til dens bivirkningsprofil, som anses for mere acceptabel end den ved medicinsk behandling.

Selvom rTMS generelt betragtes som en behandling med færre alvorlige bivirkninger, rapporterede nogle patienter om ubehag ved behandlingen. Flere patienter nævnte for eksempel, at støjen fra rTMS-pulserne var ubehagelig, og nogle oplevede fysisk ubehag, især under de første behandlinger. En patient beskrev oplevelsen som:

" a weird sensation, like at the start, but you get used to it."

Adolescent 7, Wallman et al. (2022)

Dette tyder på, at selvom rTMS har en mildere bivirkningsprofil, kan behandlingen stadig medføre visse ubehagelige sensoriske oplevelser.

Derudover sammenlignede flere respondenter rTMS positivt med ECT. En patient beskrev rTMS som en "sikrere og foretrækkelig version af ECT" uden de "slemme bivirkninger", hvilket understreger en opfattelse af rTMS som et mere skånsomt og acceptabelt alternativ til ECT-behandling [65].

6.4.4 Fund fra spørgeskemaundersøgelse af DepressionsForeningen

DepressionsForeningen har i 2024 foretaget en kvalitativ spørgeskemaundersøgelse, hvori danske patienter, der er har været under behandling med rTMS for depression, er blevet adspurgt deres oplevelser heraf. Herunder er respondenterne blevet adspurgt om deres bivirkninger under og efter rTMS-behandlingen, samt hvordan bivirkningerne påvirkede deres hverdag og evne til at passe daglige gøremål. Fagudvalget bemærker, at disse besvarelser ikke kan forventes at være repræsentative for den fulde patientpopulation, men kan bidrage til at nuancere og understøtte fundene fra den kvalitative litteratur.

I spørgeskemaundersøgelsen rapporteres en række bivirkninger, som varierer betydeligt i intensitet og karakter. De to patienter, der har oplevet værste Uønskede hændelser som følge af behandlingen beskriver følgende:

"Jeg blev SÅ svimmel og afkræftet. Det var som at være køresyg+søsyg + have dobbelt influenza+ lavt lavt blodtryk det hele ganget med 2. Jeg kunne ikke engang fungere med det, hvis jeg kunne blive båret ind og ud og ligge i en seng og intet andet skulle dagen lang"

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

Og anden patient:

"Har fået syv behandlinger og er meget overrasket over, hvor smertefuldt det er. Det føles, som om mit venstre øje bliver hevet op i hjernen, og jeg får stød i amalgamplumber i tænderne."

Mens nogle patienter rapporterede om betydelige bivirkninger, der påvirkede deres hverdag i høj grad, oplevede andre kun milde eller midlertidige symptomer. En patient beskrev følgende:

” Bivirkningerne har været milde. I starten af behandlingen. Efter ca. 4 uger kunne jeg ikke mærke meget andet end mild lokal hovedpine, som forsvandt inden for et par timer.”

Spørgeskemaundersøgelse fra DepressionsForeningen (2024)

Flere patienter nævnte også, at selvom bivirkningerne kunne være ubehagelige under selve behandlingen, havde de ingen varig effekt på deres daglige aktiviteter. Disse udsagn fremhæver den varierende påvirkning af bivirkninger ved rTMS, fra alvorlige symptomer til mere forbigående og milde oplevelser, som påvirkede patienternes evne til at udføre deres daglige gøremål. Fagudvalget bemærker, at de svære bivirkninger, der er citeret i spørgeskemaundersøgelsen, står i kontrast til deres kliniske oplevelse af behandlingen, hvor langt størstedelen af patienter kun oplever milde bivirkninger, i tråd med fundene fra den kvalitative litteratur.

6.4.5 Opsummering undersøgelsesspørgsmål 4

De kvalitative data fremhæver, at patienternes oplevelse af bivirkninger er en væsentlig faktor i deres valg og vurdering af behandlingsmuligheder ved depression. Mens medicinering ofte opfattes som nødvendig, er den forbundet med betydelige bivirkninger, som kan forringe patientens livskvalitet. ECT-behandling vækker dyb bekymring på grund af risikoen for kognitive bivirkninger, hvilket kan påvirke patienternes beslutningstagning negativt. rTMS-behandling fremstår som et foretrukket alternativ med en mere acceptabel bivirkningsprofil, selvom behandlingen ikke er fri for ubehag. Disse indsigter understøtter den kvantitative opgørelse af bivirkninger og understreger behovet for en holistisk tilgang til behandling af depression, hvor patienternes oplevelser og præferencer integreres i behandlingsbeslutningen.

6.5 Evidensens kvalitet

Med henblik på at vurdere tilliden til resultaterne præsenteret i henholdsvis afsnit 6.2, 6.3 og 6.4, sammenholder fagudvalget resultaterne med evidensens kvalitet. Kvalitetsvurderingen af de inkluderede kvalitative studier er foretaget ved anvendelse af *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*.

Tabel 18 - Kvalitetsvurdering af inkluderet kvalitativ litteratur på baggrund af *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*.

Studie (årstal)	Sektion A: Er resultaterne valide?	Sektion B: Hvad er resultaterne?	Sektion C: Vil resultaterne hjælpe lokalt?
Yiğitoğlu et al., 2023 [62]	5 ud af 6	3 ud af 3	Ja
Cabrera et al., 2021 [57]	5 ud af 6	3 ud af 3	Ja
Cunningham et al., 2024 [60]	5 ud af 6	2 ud af 3	Moderat

Isreal Berger, 2023 [61]	5 ud af 6	1 ud af 3	Moderat
Wallman et al., 2022 [65]	5 ud af 6	3 ud af 3	Ja

Af Tabel 18 fremgår vurderingerne foretaget på baggrund af tjeklisten CASP. Studierne af Yiğitoğlu et al.[62] og Cabrera et al. [57] opfylder begge 8 ud af de 9 domæner. Domænet, der ikke opfyldes, skyldes manglende beskrivelse af forholdet mellem forsker og deltager. Studiet af Cunningham et al. [60] som opfylder 7 ud af 9 domæner mangler ligeledes en beskrivelse af forholdet mellem forsker og deltagere og derudover også en beskrivelse af de etiske overvejelser forbundet med studiet. Studiet af Isreal Berge [61] er et narrativt casestudie, hvor forfatteren selv beskriver sine oplevelser med depression og et behandlingsforløb med rTMS. Det er derfor ikke relevant at beskrive forholdet mellem forsker og deltagere, og der indgår ligeledes ikke en beskrivelse af etiske overvejelser forbundet med studiet.

6.6 Samlet vurdering

Patientperspektivet er udledt på baggrund af tre datakilder; publiceret litteratur fundet via systematisk litteratursøgning, ekspertudtalelser fra fagudvalget samt grå litteratur i form af en spørgeskemaundersøgelse foretaget af DepressionsForeningen i 2024.

Undersøgelsesspørgsmål 2 har til formål at afdække, hvorvidt den definerede patientpopulation har præferencer i valget mellem de belyste behandlingsalternativer, samt hvilke faktorer der kan have betydning herfor.

I den inkluderede litteratur forekommer der ikke tydelige præferencer i valget af behandlingen blandt den pågældende patientpopulation. Der er dog identificeret flere faktorer, der kan være betydende for præference af behandling: Patienternes oplevelse af at leve med depression, tidligere oplevelse af behandling og forventelig effekt af behandling, bekymring om potentielle risici og bivirkninger, manglende viden om behandlingen, offentligt omdømme og stigmatisering samt logistiske forhold i forbindelse med behandlingsforløbet. Fagudvalget vurderer, at fundene er repræsentative for den danske patientpopulation og kan overføres til dansk kontekst.

Undersøgelsesspørgsmål 3 belyser patienternes oplevelse af et behandlingsforløb med rTMS i relation til tidsforbrug, behandlingsvarighed og geografisk ulighed.

Litteraturen beskriver en overordnet positiv oplevelse af behandlingsforløbet, og mange rapporterer en gradvis forbedring af deres depressive symptomer. Fagudvalget bemærker desuden, at flere patienter ønsker et forebyggende behandlingsforløb efter endt behandling, for at vedligeholde den opnåede effekt. Behandlingsforløbets omfang kan dog være problematisk for en del af patienterne, specielt for patienter med lang transporttid til behandlingsstedet. I tilfælde af en positiv anbefaling af teknologien, vurderer fagudvalget at fremtidige TMS-faciliteter bør inkludere hensyntagen til geografi, for at sikre lige mulighed for behandling på tværs af landet.

I afdækningen af undersøgelsesspørgsmål 4 beskrives patienternes oplevelser af bivirkninger relateret til behandlingsalternativerne. Den inkluderede litteratur fremhæver, at bivirkninger er en væsentlig faktor i forbindelse med patienternes præferencer for valg af behandling. Bivirkningerne forbundet med rTMS er af mildere karakter sammenlignet med farmakologisk behandling og ECT-behandling.

Fagudvalget vurderer, at den generelle opfattelse af neurostimulation til behandling af patienter med behandlingsresistent depression har ændret sig mod en mere positiv holdning i samfundet. Dette gør sig især gældende for rTMS bl.a. grundet de mildere bivirkninger.

Det er fagudvalgets vurdering, at rTMS kan være med til at øge behandlingstilfredsheden blandt patienter med behandlingsresistent depression. Desuden vurderer fagudvalget, at rTMS kan være med til at nedbringe stigmatiseringen forbundet med denne patientgruppe, og behandlingerne der relaterer sig hertil.

7

Organisatoriske implikationer

I dette afsnit præsenteres resultaterne vedrørende organisatoriske implikationer for evalueringen af rTMS som tillægsbehandling til patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression. Fagudvalget har i evalueringsdesignet præciseret, at nedenstående skal afdækkes for at belyse Organisatoriske implikationer.

Tabel 19 - Emner, der forventes belyst i forbindelse med de organisatoriske implikationer.

Emne	Beskrivelse
Undersøgelses-spørgsmål 5:	Det ønskes belyst, hvordan det/de overordnede behandlingsforløb ser ud for de inkluderede alternativer ift. den definerede patientpopulation.
Beskrivelse af behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression	Det ønskes tydeliggjort hvilke forskelle i forløb og ressourceforbrug der er mellem rTMS-behandling og standardbehandling for voksne patienter med behandlingsresistent depression. Behandlingsforløbene bør inkludere det samlede patientforløb på tværs af organisationer og sektorer samt afspejle eventuelle ændringer i forløb på tværs af de 3 regioner som tilbyder rTMS-behandling.
Undersøgelses-spørgsmål 6:	Det ønskes belyst, hvordan en eventuel ændring i andelen af patienter, der vil blive behandlet med rTMS i større skala end i dag, kan påvirke den generelle behandlingskapacitet i det offentlige sundhedsvæsen, og hvilke ændringer det vil kræve, at imødekomme øget behandling med rTMS til patienter med behandlingsresistent depression.
Behandlingskapacitet i det offentlige sundhedsvæsen	
Undersøgelses-spørgsmål 7:	I relation til at implementere rTMS som en ny behandlingsform i en klinik, ønskes det belyst, hvad der kræves af personaleresourcer anvendt på uddannelse, supervision og kompetencevedligeholdelse mhp. at kunne varetage rTMS-behandling.
Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse	

Afvigelse fra evalueringsdesign

Jf. evalueringsdesignet har fagudvalgets defineret tre emner, de finder relevant at afdække for at belyse organisatoriske implikationer, angivet i Tabel 19. Ved gennemgang af den eksisterende evidens, der understøtter udarbejdelsen af evalueringen, har fagudvalget vurderet, at det yderligere er meningsfuldt at belyse behandlerperspektivet i forbindelse med rTMS som tillægsbehandling til patienter med moderat til svær depression. Dette belyses i rapporten som et tillæg til emnet *Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse*.

Under undersøgelsesspørgsmål 5 er definitionen af standardbehandling skærpet til standard klinisk praksis jf. afsnit 3.2, hvilket indebærer både standard farmakologisk behandling og ECT.

Til sidst i afsnittet præsenteres fagudvalgets samlede vurdering af Organisatoriske implikationer forbundet med rTMS som tillægsbehandling til patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression.

7.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Organisatoriske implikationer udgøres af videnskabelig litteratur identificeret via en systematisk litteratursøgning samt ekspertudtalelser fra fagudvalget og grå litteratur, hvilket vil blive præsenteret i de følgende afsnit. Under hver afsnit vil det fremgå, hvordan data behandles og analyseres.

7.1.1 Litteratursøgning

Der er foretaget en litteratursøgning efter systematiske reviews og primærstudier. Litteratursøgningerne er udført af Behandlingsrådets interne søgespecialist ud fra anvisning af sekretariatet og fagudvalget, der har identificeret nøgleordene, der danner grundlag for søgestrategierne. For begge søgninger er følgende databaser afsøgt: PubMed, Embase og CINAHL. Litteratursøgningerne er begrænset til videnskabelig litteratur fra 2014-2024 og er afgrænset til sprogene; dansk, engelsk, norsk og svensk. Søgningen er foretaget d. 13. marts 2024. Se oversigt over søgeresultater for hver database samt søgestrengene i bilag 4.

Litteraturudvælgelsen af systematiske reviews og primærstudier er udført af to sekretariatsmedlemmer vha. *Covidence systematic review software* (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia, www.covidence.org). To sekretariatsmedlemmer har gennemgået studierne på titel/abstract-niveau og efterfølgende på fuldttekstniveau. Litteraturudvælgelsen baserer sig på opstillede inklusions- og eksklusionskriterier, som fremgår af Tabel 20. Ved uoverensstemmelse mellem sekretariatsmedlemmers beslutning af inklusion eller eksklusion af et studie, er studiet drøftet indtil enighed.

Tabel 20 – In- og eksklusionskriterier for den systematiske litteraturscreening for Organisatoriske implikationer.

Kriterier	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Studiedesign	Systematiske reviews og primærstudier, der har til formål at belyse Organisatoriske implikationer, herunder de forskellige behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression, behandlingskapaciteten i det offentlige sundhedsvæsen og uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse.	F.eks. konsensusrapporter, retningslinjer, narrative reviews, kommentarer, 'case reports' og laboratoriestudier.
Publikationstype	Fuldttekst artikler	Upubliceret litteratur fx abstracts og posters
Tidshorisont	Litteratur udgivet i perioden marts 2014 til marts 2024	
Sprog	Engelsk, dansk, norsk og svensk	Øvrige sprog
Population	Voksne patienter med behandlingsresistent depression.	Patienter <18 år Selvmordstruet Andre psykiatriske diagnoser Aktuel psykotisk episode

Intervention rTMS

Komparator ECT
Farmakologisk behandling

Litteratursøgningen resulterede i 101 studier, hvoraf 8 er relevante til besvarelse af organisatoriske implikationer. PRISMA-diagrammerne for litteraturudvælgelse fremgår af bilag 4.1.2.

Data og fund i de inkluderede studier ekstraheret af to medarbejdere i Behandlingsrådets sekretariat.

7.1.1.1 Inkluderede studier

Der er i alt identificeret 8 studier med relevans for organisatoriske implikationer. Af Tabel 21 fremgår væsentlige studiekaraktistika for de inkluderede studier.

Tabel 21 - Studiekarakteristika

Forfatter, år, land (reference)	Titel	Studiedesign	Deltagere	Formål
AlHadi et al., 2017, Saudi-Arabien [66]	Knowledge of and Attitude Toward Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Among Psychiatrists in Saudi Arabia	Kvalitativt observationsstudie	96 speciallæger i psykiatri fra Saudi-Arabien	Formålet med studiet var at undersøge psykiateres viden om og holdninger til rTMS i Saudi-Arabien samt medvirkende faktorer.
Bourla et al., 2019, Frankrig [67]	Acceptability of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in psychiatry: A national survey in practitioners	Spørgeskemaundersøgelse	476 speciallæger i psykiatri fra Frankrig	Formålet med studiet var at undersøge acceptabiliteten af TMS blandt psykiatere og hvilke faktorer der ligger til grund for denne.
Deng et al., 2020, Kina [68]	Knowledge and attitudes about transcranial magnetic stimulation among psychiatrists in China	Kvantitativt observationsstudie på baggrund af spørgeskemaundersøgelse	522 speciallæger i psykiatri fra Kina	Formålet med studiet var at undersøge psykiateres viden om og holdninger til rTMS i Kina samt medvirkende faktorer.
Giacobbe et al., 2021, Canada [69]	Interventional Psychiatry: An Idea Whose Time Has Come?	Spørgeskema studie	162 læger der for nyligt har afsluttet eller er ved at afslutte en uddannelse indenfor psykiatrien	Formålet med studiet er at tegne et billede af nyuddannede psykiateres selvrappede viden og evner indenfor interventionel psykiatrien, herunder behandling med rTMS og ECT.

Hebel et al., 2022, Tyskland [70]	Evidence and expert consensus based German guidelines for the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression	Litteratur review		Formålet med studiet var at udlede anbefalinger for anvendelse af rTMS i klinisk praksis. Anbefalingerne blev efterfølgende vurderet af en gruppe eksperter på området.
Lai et al., 2023, Canada [71]	Competencies for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Postgraduate Medical Education: Expert Consensus Using a Modified Delphi Process	Delphi undersøgelse	10 eksperter med viden og erfaring indenfor behandling med rTMS	Formålet med studiet var at definere, hvilke kompetencer der findes nødvendige for at varetage rTMS-behandling i psykiatrien.
Van Trees et al., 2017, USA [72]	Comprehensive Guide for the Safe Administration of rTMS While Providing for Patient Comfort			Dette studie har til formål at vejlede psykiatriske sygeplejersker og andre behandlere, til administrering af rTMS-behandling.
Yonel et al., 2020, UK [73]	Knowledge and attitude towards TMS: a brief educational intervention	Kvalitativt observationsstudie	78 speciallæger i psykiatri fra UK	Formålet er at undersøge psykiateres viden og holdninger til rTMS-behandling. Dette gøres ved en spørgeskemaundersøgelse før og efter undervisning om rTMS.

7.1.2 Inkluderet grå litteratur

Gennem den systematiske litteratursøgning blev der ikke identificeret litteratur, som kan anvendes til at afdække organisatoriske implikationer forbundet med behandlingsforløbet og behandlingskapaciteten i det offentlige sundhedsvæsen. Undersøgelsesspørgsmål 5 og 6 afdækkes derfor med udgangspunkt i grå litteratur i form af regionale forløbsbeskrivelser og retningslinjer samt nationale rapporter tilsendt af fagudvalget.

7.1.2.1 Databehandling og analyse

Resultater er udledt på baggrund af en syntese af den inkluderede grå litteratur, såsom forløbsbeskrivelser, retningslinjer mv. samt ekspertudtalelser fra fagudvalget. Fagudvalget har på baggrund heraf udledt gennemsnitlige behandlingsforløb for den belyste patientpopulation med og uden rTMS-behandling på tværs af klinisk praksis i de regioner som anvender teknologien.

Implikationer forbundet med behandlingskapacitet afrapporteres deskriptivt på baggrund af fagudvalgets kliniske erfaringer og vurdering af, hvordan disse forhold forventes at blive påvirket, hvis flere patienter behandles med rTMS end i dag. Organisatoriske implikationer forbundet med uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse beror ligeledes på fagudvalgets erfaringer og vurderinger.

Derudover er der anvendt en tematisk analyse til at identificere temaer i den inkluderede litteratur, som relaterer sig til dette undersøgelsesspørgsmål.

7.2 Resultatgennemgang – Behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression

Undersøgelsesspørgsmålet har til formål at belyse, hvordan rTMS-behandling er tilrettelagt på tværs af de regioner, som tilbyder behandlingen til patienter med behandlingsresistent depression. Det tydeliggøres, hvordan denne behandlingsform kan indgå i et standard behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression. Emnet kan bidrage som inspiration til de regioner, som ikke tilbyder rTMS-behandling på nuværende tidspunkt, men som har planer om det på sigt.

Undersøgelsesspørgsmål 5: Beskrivelse af behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression

Det ønskes belyst, hvordan det/de overordnede behandlingsforløb ser ud for de inkluderede alternativer ift. den definerede patientpopulation.

Det ønskes tydeliggjort, hvilke forskelle i forløb og ressourceforbrug der er mellem rTMS-behandling og standardbehandling for voksne patienter med behandlingsresistent depression. Behandlingsforløbene bør inkludere det samlede patientforløb på tværs af organisationer og sektorer samt afspejle eventuelle ændringer i forløb på tværs af de 3 regioner, som tilbyder rTMS-behandling.

Belysningen af emnet afrapporteres deskriptivt og er baseret på tilsendte dokumenter fra regionerne, herunder fremsendte regionale forløbsbeskrivelser/regionale retningslinjer for rTMS-behandling. Beskrivelserne er modtaget fra de tre regioner (Region Midtjylland, Region Hovedstaden og Region Sjælland) som tilbyder behandlingen på nuværende tidspunkt.

Beskrivelse af standard behandling for patienter med behandlingsresistent depression er baseret på gældende kliniske retningslinjer, specialeplan og behandlingsvejledninger vedr. behandling af patienter med depression. Forløbsbeskrivelserne er valideret af fagudvalget.

Fagudvalget vurderer at der, i den systematiske litteraturgennemgang, ikke er fundet nationale eller internationale studier som kan indgå til belysning af nærværende emne. Fagudvalget vurderer hertil, at international litteratur vedr. organisering af patientforløb med rTMS i Danmark, med stor sandsynlighed ikke vil kunne bidrage til besvarelse af emnet.

Der forekommer afvigelser i patientforløbene på tværs af regionerne. Nærværende forløbsbeskrivelse er primært baseret på Region Midtjyllands forløbsbeskrivelse for organisering af behandlingsforløb med rTMS for patienter med behandlingsresistent depression. Region Midtjylland har flest års erfaring med denne behandlingsform sammenlignet med de andre to regioner, som tilbyder behandlingen. Væsentlige forskelle i forløb mellem Region Midtjylland, Region Sjælland og Region Hovedstaden, som kunne identificeres af retningslinjerne, fremgår af forløbsbeskrivelsen.

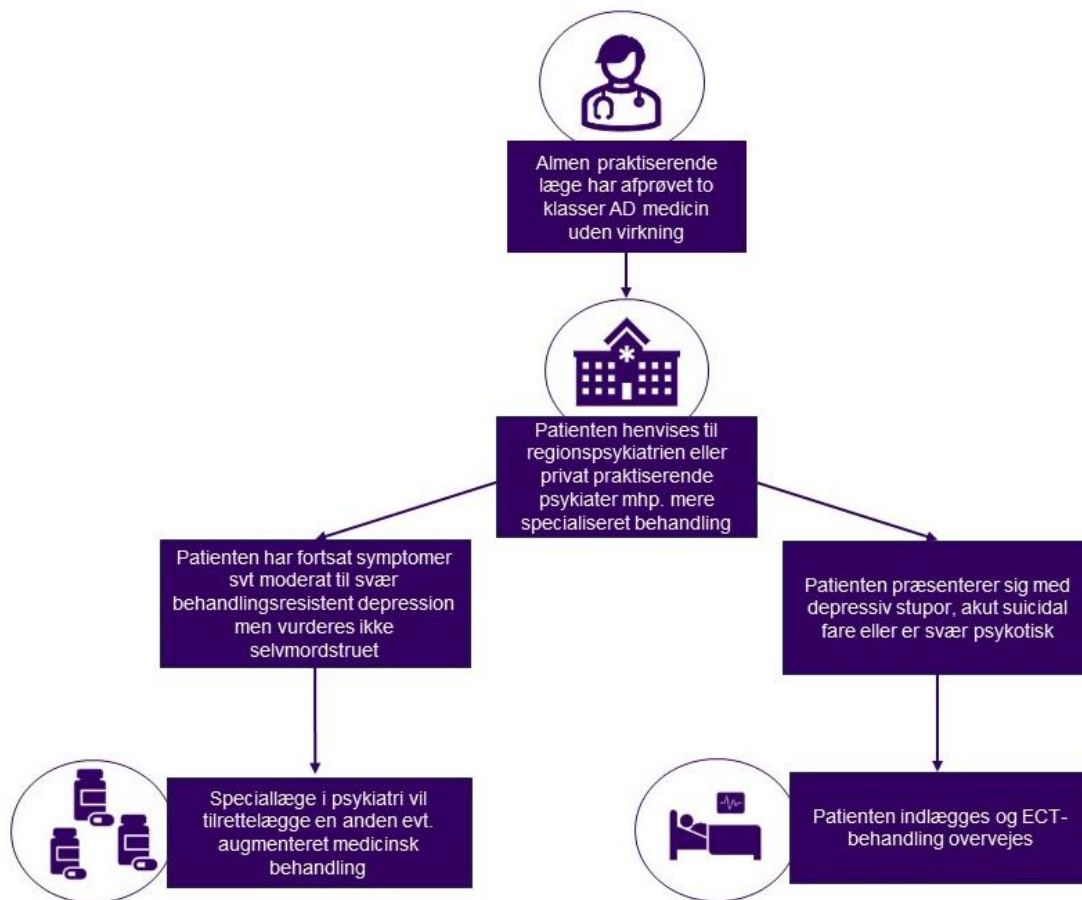
7.2.1 Forløbsbeskrivelse for standard klinisk praksis for patienter med behandlingsresistent depression

Standard klinisk praksis for patienter med behandlingsresistent depression, består typisk af antidepressiv medicin evt. augmented med Lithium eller antipsykotika og evt. i kombination med non-farmakologisk intervention, herunder psykoterapi. ECT-behandling kan være indiceret i et standard behandlingsforløb for en lille andel af patientgruppen som, foruden moderat til svær behandlingsresistent unipolar depression, udviser svære psykotiske symptomer, akut suicidal fare og/eller depressiv stupor. I Region Nordjylland og Region Syddanmark er standard klinisk praksis fortsat den behandlingsmulighed, der eksisterer for patienter med behandlingsresistent depression. Region Nordjylland og Region Syddanmark har planer om, på sigt, at kunne tilbyde deres patienter med behandlingsresistent depression neurostimulation.

For et standard behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression, følges gældende nationale kliniske retningslinjer for behandling af unipolar depression, Behandlingsvejledning for medicinsk behandling for unipolar depression samt gældende pakkeforløb for depression [17,74–76]. Det bemærkes, at nationale vejledninger om behandling af patienter med behandlingsresistent depression er begrænset. Ligeledes er de nationale kliniske retningslinjer på depressionsområdet af ældre dato og nogle er vurderet forældet [17,77]. Der er kun identificeret nationale kliniske retningslinjer for vanskelig behandlelig depression fra 2020, som undersøger seks interventioner for patientgruppen [2]. Hos Dansk Psykiatrisk Selskab eller hos Dansk Selskab for Almen Medicin er der ikke fundet kliniske vejledninger for hvordan man tilrettelægger patientforløb for patienter med behandlingsresistent depression.

Nærværende beskrivelse og visualisering af et standard patientforløb tager derfor udgangspunkt i et standard behandlingsforløb for patienter med moderat til svær unipolar depression, som får behandling på højt specialiseret niveau pga. manglende effekt af behandling i primær sektor.

Figur 7 – Visualisering af et standard patientforløb for patienter med behandlingsresistent depression, hvor alternative behandlingsmuligheder såsom rTMS ikke er et tilbud. AD=antidepressiv. ECT=elektrochokbehandling (*electroconvulsive therapy*).



Standard klinisk praksis for patienter med moderat til svær unipolar depression, som vurderes behandlingsresistent, starter med, at patienten henvises af almen praktiserende læge til regionspsykiatrien eller praktiserende psykiater mhp. at modtage en mere specialiseret behandling.

Det specialiserede niveau (regionspsykiatrien eller praktiserende psykiater) iværksætter eller henviser patienten til rette behandling, afhængig af deres vurdering af patientens symptombillede og diagnose. Der er ofte tale om både farmakologisk og non-farmakologiske interventioner i et standard behandlingsforløb for patientgruppen.

Viser patienten aktuelt symptomer på moderat til svær behandlingsresistent depression, men uden selvmordstanker vil speciallægen i psykiatri tilrettelægge en ny medicinsk behandling som ikke tidligere er afprøvet evt. i kombination med Lithium eller antipsykotika. Psykiateren kan ligeledes vurdere, at patienten kan have gavn af psykoterapi og henvise patienten hertil. Såfremt speciallægen i psykiatri vurderer, at patienten præsenterer sig med depressiv stupor, har presserende selvmordstanker og/eller er svær psykotisk bliver patienten indlagt og ECT-behandling overvejes.

ECT-behandling anses for at være den mest indgribende, dog for mange livreddende, behandling, og har øjeblikkelig effekt. Behandlingen har nogle alvorlige bivirkninger bl.a. hukommelsessvigt. Desuden udføres behandlingen i generel anæstesi og kræver som regel indlæggelse. Som det fremgår af figur 7, overvejes ECT-behandling især ved patienter hvor deres depression er livstruende.

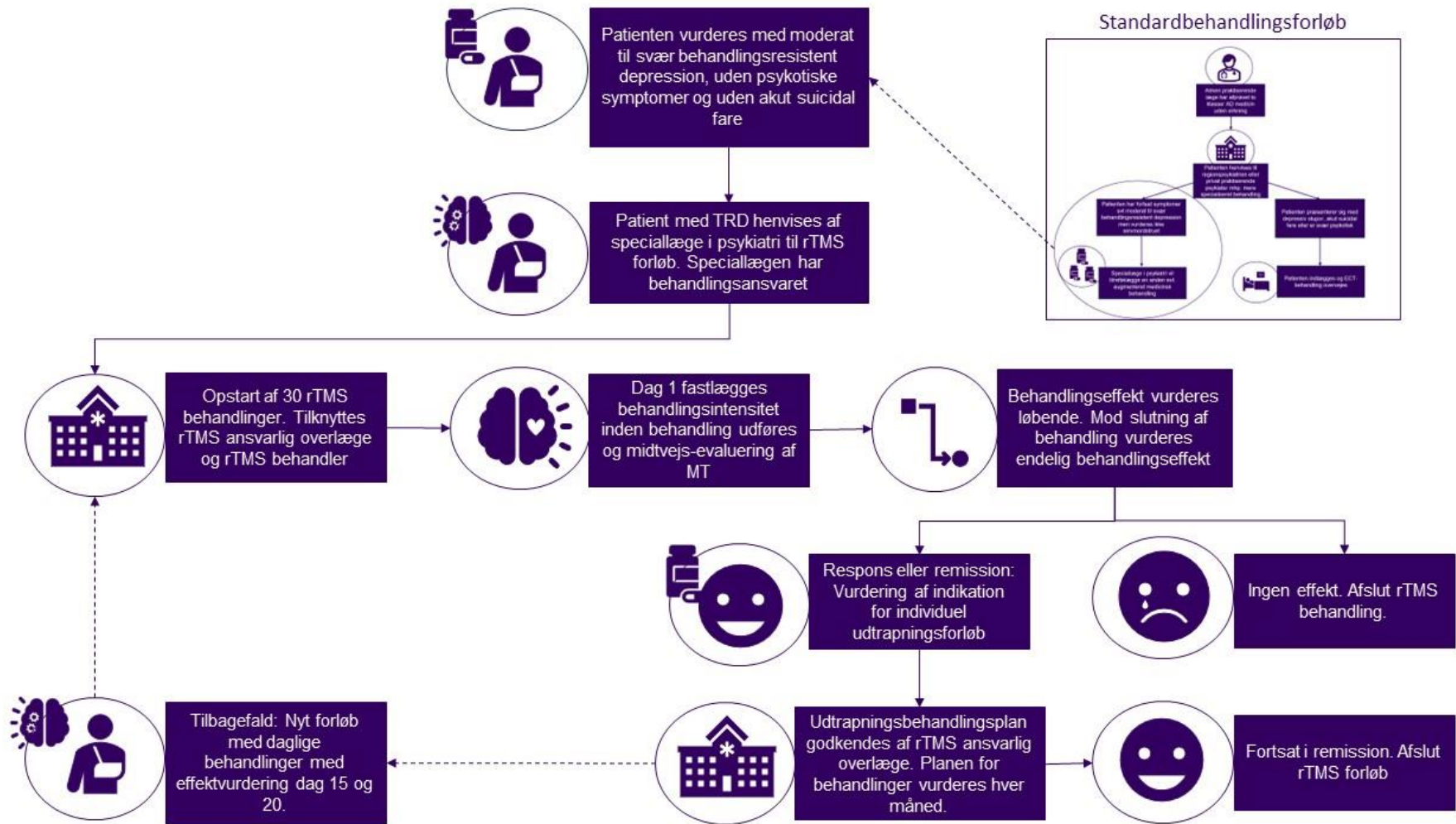
Såfremt rTMS får en mere udbredt plads i nuværende standard behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression, vil denne type hjernestimulering i visse tilfælde tilbydes som et alternativ til ECT-behandling, ved patienter uden psykotiske symptomer. rTMS er ikke egnet til behandling af patienter med svær depression med psykotiske symptomer, svær agitation, truende delir eller akut øget selvmordsrisiko. Her er ECT-behandling den mest hensigtsmæssige behandling [78] jf. visualiseringens højre forgrening på figur 7. rTMS-behandling bør anses som værende et supplement til standard klinisk praksis, eller et alternativ for dem der ikke kan tåle medicin, for patienter med moderat til svær behandlingsresistent unipolar depression uden akut selvmordsfare, psykotiske symptomer mm. som fremgår af visualiseringens venstre forgrening på figur 7.

7.2.2 Forløbsbeskrivelse for rTMS-behandling for patienter med behandlingsresistent depression

Nærværende beskrivelse og visualisering af et typisk rTMS patientforløb tager udgangspunkt i tilsendte regionale forløbsbeskrivelser/retningslinjer. Region Midtjyllands organisering af rTMS patientforløb er anvendt som primær kilde. Da der er 5 TMS-klinikker i Region Midtjylland, kan der forekomme mindre afvigelser i organiseringen på tværs af TMS-klinikkerne i regionen. Her er der taget udgangspunkt i den største TMS klinik i regionen (Afdeling for Depression og Angst, AUH psykiatrien). Forløbsbeskrivelser fra Region Hovedstaden og Regions Sjælland er anvendt med det formål at identificere regionale forskelle, hvor disse er identificeret. Fagudvalget bemærker, at regionale forskelle særligt kan være til stede pga. forskelle i etablerings- og erfaringsgrundlag på tværs af regionerne.

Nedenstående beskrivelse og figur er udarbejdet med inspiration fra regionernes forløbsbeskrivelse for rTMS-behandling og efterfølgende valideret af fagudvalget.

Figur 8 – Visualisering af et rTMS patientforløb. rTMS = repetitiv transkranial magnetisk stimulation. MT = motoriske tærskel. TRD = behandlingsresistent depression (*treatment resistant depression*).



7.2.2.1 Målgruppe for rTMS-behandling

I den nuværende danske kliniske praksis tilbydes rTMS som en behandlingsmulighed til patienter som har moderat til svær unipolar depression med manglende effekt eller uacceptable bivirkninger efter behandling med mindst to forskellige farmakologiske klasser af antidepressiv medicin i adækvat dosis, varighed og komplians. Der kan dog være regionale forskelle på indikationen og kriterier for igangsættelse af rTMS-behandling, hvor nogle regioner kan arbejde ud fra mere snævre inklusionskriterier end ovenstående. F.eks. henviser Region Hovedstaden til rTMS-behandling ud fra mere skærpede indikationer og kriterier. Her skal patienten foruden at have afprøvet 2 forskellige klasser af antidepressiv medicin også være i tillægsbehandling med eksempelvis stemningsstabiliserende medicin, Lithium og/eller antipsykotika. Region Midtjylland og Region Sjælland har ikke kriterier om afprøvet eller iværksat tillægsbehandling inden opstart af et rTMS-behandlingsforløb.

Langt størstedelen af de patienter som starter i rTMS-behandling er samtidig i medicinsk behandling. En lille andel af patienter med behandlingsresistent depression er ikke i medicinsk behandling, enten fordi de ikke ønsker det, evt. grundet bivirkningsprofil, eller fordi de ikke kan tåle medicinen af forskellige årsager. TMS-behandling ligger i dag forankret i de psykiatriske afdelinger i regionerne, hvorfor patienter typisk har afprøvet medicin i enten ambulanseregion, distriktspsykiatri, almen praksis eller speciallæge praksis.

Behandlingsforløbet er på nuværende tidspunkt organiseret således, at patienten får en henvisning fra almen praksis eller praktiserende psykiater til regionspsykiatrien ved manglende eller utilstrækkelig effekt mhp. mere specialiseret behandling. For at en patient kan komme i betragtning til rTMS-behandling skal vedkommende være i et depressionsbehandlingsforløb (depressionspakke) i psykiatrien. rTMS-behandling indtræder her som en mulighed og typisk som et supplement til medicinsk behandling igangsat af en speciallæge i psykiatri jf. venstre forgrening i Figur 7, når den medicinske behandling ikke har tilstrækkelig effekt. Fagudvalget bemærker, at almen praksis ikke har mulighed for at henvise patienten til rTMS-behandling, men at vurdering af indikation for rTMS-behandling foretages af en speciallæge i psykiatri.

Når patienterne opstarter i rTMS-behandling må de ikke have et alkohol- eller stofmisbrug. Patienter som er i medicinsk behandling, fortsætter i sin medicinske behandling og evt. i psykoterapeutisk behandling samtidig med rTMS-behandling.

7.2.2.2 Overordnet opgave- og ansvarsfordeling ved rTMS-behandling i regionerne

For at patienter kan modtage rTMS-behandling, er det et krav, at patienten skal være tilknyttet regionspsykiatrien under behandlingsforløbet. Patienter henvises af en speciallæge i psykiatri ansat i regionspsykiatrien til den afdeling eller enhed, som foretager rTMS-behandlingen. Henvisningen skal indeholde en kort anamnese, medicinresume, en udfyldt depressionsskala til vurdering af sværhedsgrad af depression og en udfyldt tjekliste, som kan give TMS-afdelingen viden om eventuelle kontraindikationer til behandling, risikoprofil, komorbiditet mm. Såfremt der, af henvisende speciallæge, observeres flere kontraindikationer pba. tjeklisten, skal der konfereres med TMS ansvarlig overlæge omkring behandlingen, inden henvisning sendes til TMS afdelingen.

Det er TMS-afdelingens ansvar at indkalde patienten til rTMS-forløb i afdelingen. Inden første behandling påbegyndes, informeres patienten igen om rTMS-behandlingsforløbet.

I Region Midtjylland og Region Sjælland er opgave- og ansvarsfordelingen således, at det er det henvisende team (tilknyttet sygeplejerske og speciallæge) som følger op på virkningen af rTMS-behandlingen og som dermed har det primære behandlingsansvar overfor patienten. I Region Hovedstaden er det en speciallæge i regionsfunktionen for affektive lidelser (hvor TMS-behandlingen foregår), som vurderer virkningen af behandlingen og bliver patientens behandlingsansvarlige overlæge for hele patientens behandlingsforløb. I Region Hovedstaden betyder det ligeledes, at når

behandlingen afsluttes i regionsfunktion, bliver patienten afsluttet i det regi og henvist tilbage til den funktion de blev henvist fra, eksempelvis ambulatorie eller egen læge. Det er dermed forskelligt på tværs af regioner, hvilke funktioner der har behandlingsansvaret under et rTMS-forløb.

7.2.2.3 Opstart og løbende behandling med rTMS

På den første behandlingsdag fastlægges behandlingsintensiteten ved måling af patientens motoriske tærskel, før den første behandling påbegyndes. Der afsættes længere tid til første behandling pga. information, undersøgelser mm. der skal foretages, inden behandlingsforløbet kan påbegyndes.

Som illustreret i Figur 8, består et rTMS-forløb af en rTMS-serie bestående af daglige behandlings-sessioner på hverdage i en periode på seks uger, hvilket svarer til i alt 30 behandlinger. Behandlings-sessionerne varer typisk mellem 15-30 minutter afhængig af behandlingsprotokol.

Der er forskel på tværs af regionerne ift. de standardprotokoller der anvendes. Region Midtjylland og Region Hovedstaden anvender iTBS som standard behandlingsprotokol og skifter til højfrekvent eller lavfrekvent rTMS, såfremt patienten oplever ubehag ved iTBS. iTBS-protokollen er kortere og mere intensiv, hvilket er en fordel ift. ressourcer for både personale og patienter. Region Sjælland anvender som standard behandlingsprotokol højfrekvent 10 Hz rTMS. Fagudvalget bemærker, at valget af standardprotokol på et behandlingssted kan hænge sammen med erfaringsgrundlag indenfor behandlingsområdet.

Behandlingen foretages af en sygeplejerske uddannet i TMS-behandling og foregår uden anæstesi. Patienten placeres i en behagelig stol og sygeplejersken påsætter en bomuldshue, hvor behandlingsstedet blev markeret på den første behandlingsdag. Ved hver behandling placeres huen efter denne tidligere udmåling, som bidrager til at sikre korrekt positionering af magnetspolen. Patienten kan tage hjem efter endt behandling i eksempelvis egen bil og er ikke afhængig af pårørende hjælp. For langt de fleste patienter forekommer der ingen mærkbare bivirkninger efter behandlingen om end der kan være smerte ved behandlingsstedet under behandlingen.

Efter den 25. behandling og før den 30. behandling foretages en endelig vurdering af effekten af rTMS-behandlingen ud fra bl.a. udfyldte depressionsskalaer, og der træffes beslutning om den videre behandlingsplan. Såfremt patienten ikke har oplevet nogen effekt af rTMS-serien, bør rTMS-behandlingen afsluttes. Hvis patienten derimod har opnået respons eller remission, anbefales det at henvise patienten til en specificeret udtrappingsbehandling.

7.2.2.4 Forløb for udtrappingsbehandling med rTMS

Som illustreret i Figur 8 kan behandlingen udtrappes efter en individuel udtrappingsplan, såfremt patienten har haft effekt af behandlingen. I udtrappingsforløbet skal patienten månedligt vurderes, med henblik på at fastlægge, om intervallet mellem behandlingerne er passende, eller om det bør ændres. For patienter, der oplever forværring af depression under udtrappingsperioden, og hvor medicin og psykoterapi ikke har været tilstrækkeligt forebyggende, bør der overvejes en individuel vedligeholdelsesplan, med det formål at tilbyde patienten rTMS-behandling i en længerevarende, individuel planlagt periode. En sådan plan skal godkendes af den rTMS-ansvarlige overlæge ved opstart og derefter hver tredje måned.

For patienter, der oplever tilbagefald, bør der overvejes en ny rTMS-serie af daglige behandlinger, hvor der anbefales en vurdering af behandlingseffekt mellem den 15.-20. behandling, da effekten opleves at indtræde hurtigere, hvis patienten før har haft eklatant effekt af en rTMS-serie.

Såfremt patienten fortsat er i remission under udtrappingsforløb, som eksempelvis kan vare 12 behandlinger i et individuelt tilrettelagt udtrappingsforløb over nogle måneder, vil patienten blive afsluttet i TMS klinikken.

7.2.2.5 Afslutning af rTMS-behandling

Afslutning af behandling kan forekomme efter et vellykket forløb med remission, som kan vedligeholdes med standard medicinsk behandling og evt. psykoterapi. Patienten vil, uanset årsag til afslutning af rTMS-behandling, da fortsætte sin standard behandling og planlægge et videre forløb med den behandlingsansvarlige læge. Der er tværregionale forskelle på hvem der er den behandlingsansvarlige læge i forløbet. Afslutning af et rTMS-forløb kan også forekomme, såfremt patienten ikke har opnået den ønskede effekt af behandlingen. I sådan et tilfælde er der ingen indikation for at fortsætte rTMS-behandlingen.

Organiseringen i Region Midtjylland og Region Sjælland er sådan, at ved afslutning af et rTMS-behandlingsforløb vil patienten fortsat være tilknyttet en behandlingsansvarlig læge fra den henvisende regionspsykiatri, da denne har været behandlingsansvarlig i hele forløbet. I Region Hovedstaden overgår behandlingsansvaret for det samlede behandlingsforløb til TMS-afdelingen ved opstart, hvilket betyder, at ved afslutning skal patienten, ved behov, genhenvises til fortsat kontrol i Region Hovedstadens Psykiatri. Alternativt kan patienten afsluttes til egen læge eller anden relevant ambulansfunktion i regionen.

Såfremt patienten oplever et tilbagefald efter afsluttet rTMS-forløb, kan patienten blive genhenvist til rTMS-behandling.

7.2.3 Opsummering for undersøgelsesspørgsmål 5

En gennemgang af de regionale forløbsbeskrivelser/retningslinjer fra Region Midtjylland, Region Sjælland og Region Hovedstaden beskriver meget sammenlignelige forløb med det samme henvisningsmateriale, samme patientinformation, samme patientforløb og opfølgingsprocedure under behandlingsforløbet. Der observeres nogle tværregionelle forskelle i rTMS-forløb. Den kliniske indikation og kriterier for igangsættelse af rTMS-behandling er forskellig, hvor Region Hovedstaden arbejder ud fra nogle mere skrappe indikationskriterier. Der observeres også en forskel i hvilken rTMS protokol der anvendes som standardprotokol på tværs af regionerne, hvilket formentlig forårsages af forskelligt erfaringsgrundlag. Der observeres ligeledes regionale forskelle i behandlingsansvar mellem henvisende og modtagende afdeling på tværs af regionerne, hvilket formentlig opstår pba. forskellige organiseringer og strukturer i psykiatrien på tværs af regionerne.

I de sidste mange år har ECT været den eneste form for neuromodulationsbehandling, der har været indiceret til patienter med svær depression, evt. behandlingsresistente og med vurderet suicidal risiko, psykotiske symptomer eller svær agitation. De patienter, som ikke responderer på den gældende standardbehandling, men ikke viser livstruende symptomer, har i mange år stået uden et behandlingsalternativ og med en dårlig prognose. Stigende udvikling og forskning af mildere neuromodulationsmetoder, bl.a. rTMS, åbner døren for nye behandlingsmuligheder for patienter med behandlingsresistent depression som ikke udviser livstruende symptomer.

rTMS-behandling anvendes som et tillæg til standardbehandling, der ofte består af medicinsk behandling evt. kombineret med psykoterapi. Som det fremgår af beskrivelsen, er rTMS-behandling en meget intensiv behandlingsform, som kræver daglig fremmøde på hverdage i minimum 6 uger, med et efterfølgende udtrappings-/vedligeholdelsesforløb. Det er derfor en nødvendighed, at patienterne er indforståede med omfanget af behandlingsforløbet inden dette igangsættes. Et standard behandlingsforløb med farmakologisk behandling og evt. psykoterapitimer en gang ugentligt eller mindre, er mindre krævende for patienterne. Fagudvalget bemærker dog, at patienter med behandlingsresistent depression er desperate for at opnå en forbedring af deres sygdom og er derfor ofte villige til at indgå i et intensivt behandlingsforløb med rTMS.

7.3 Resultatgennemgang – Behandlingskapacitet af rTMS i det offentlige sundhedsvæsen

Undersøgelsesspørgsmål 6 har til formål at belyse den nuværende kapacitet af rTMS-behandling i regionerne i dag samt belyse de forudsætninger der skal være en opmærksomhed på, ifm. en udvidelse af behandlingskapaciteten.

Undersøgelsesspørgsmål 6: Behandlingskapacitet i det offentlige sundhedsvæsen

Det ønskes belyst, hvordan en eventuel ændring i andelen af patienter, der vil blive behandlet med rTMS i større skala end i dag, kan påvirke den generelle behandlingskapacitet i det offentlige sundhedsvæsen, og hvilke ændringer det vil kræve, at imødekomme øget behandling med rTMS til patienter med behandlingsresistent depression.

7.3.1 Behandlingskapaciteten af rTMS i psykiatrien

Fagudvalget bemærker, at der i litteraturgennemgangen, ikke er fundet studier eller grå litteratur, som kan indgå til belysning af emnet. Belysningen baserer sig hovedsageligt på fagudvalgets viden. Derudover baserer beskrivelserne sig på fakta vedrørende den nuværende kapacitet og drift af TMS-maskiner i dag, som er indhentet gennem fagudvalget eller ved kontakt til TMS-klinikker. Belysningen af dette undersøgelsesspørgsmål indgår som delelement i udarbejdelsen af budgetkonsekvensanalysen afsnit 8.1.4.

7.3.1.1 Nuværende kapacitet af rTMS-behandling i Danmark

Region Midtjylland, Region Sjælland og Region Hovedstaden tilbyder på nuværende tidspunkt rTMS-behandling. TMS-maskinerne i regionerne er på nuværende tidspunkt alle implementeret ifm. en psykiatrisk afdeling. I Region Midtjyllands TMS-klinikker i AUH og Viborg ligger rTMS-behandling på samme etage som ECT-behandling. Fagudvalget bemærker at Region Nordjylland på nuværende tidspunkt ikke tilbyder rTMS-behandling, men har planer om at etablere en lignende form for neuro-modulationsbehandling på sigt og at Region Syddanmark heller ikke tilbyder rTMS-behandling på nuværende tidspunkt, men vil indkøbe og implementere to TMS-maskiner senest til sommeren 2025. Region Syddanmark har planer om at organisere behandlingen i regionsfunktion med udgangspunkt i Odense og Esbjerg.

Region Midtjylland har, på AUH, tilbudt deres patienter rTMS-behandling siden 2015 og er den region, hvor rTMS-behandling er bredest etableret med seks TMS-maskiner i drift; to i AUH Psykiatrien og en på hver matrikel i Viborg, Randers, Gødstrup og Horsens. Region Hovedstaden påbegyndte rTMS-behandling i 2022 og har på nuværende tidspunkt tre TMS-maskiner, to i København og en i Hillerød. Region Sjælland påbegyndte behandlingen i 2023 og har tre TMS-maskiner, en i Roskilde, en i Vordingborg og en i Slagelse. Samlet set er der på nuværende tidspunkt etableret 12 TMS-maskiner i Danmark fordelt på 10 afdelinger/klinikker.

Det er med varierende kapacitetsudnyttelse at TMS-maskinerne er i drift på nuværende tidspunkt. Region Midtjylland har i perioden januar til december 2023 haft 302 unikke patientforløb fordelt på deres fem klinikker, med langt de fleste forløb i Afdeling for Depression og Angst på AUH. Region Hovedstadens TMS-klinik på Frederiksberg har de seneste 12 mdr. haft 40 unikke patientforløb i rTMS-behandling, hvor TMS-klinikken i Hillerød i samme periode har haft 12 unikke patientforløb. I Hillerød har de ikke haft adgang for nye patienter siden april 2024 grundet mangel på TMS-

behandlere. De forventer at modtage nye patienter i løbet af efteråret 2024 og har flere patienter på venteliste.

Region Sjælland har indtil skrivende stund, haft fire unikke patientforløb på klinikken i Vordingborg i 2024, og starter yderligere to patientforløb op i september 2024. Klinikken i Roskilde er ikke i drift endnu, men har indkøbt en TMS-maskine. Det var ikke muligt at afdække antallet af unikke patientforløb fra klinikken i Slagelse, men klinikken har, i skrivende stund, været i drift i halvandet år.

7.3.1.2 Udvidelse af kapaciteten af rTMS-behandling i Danmark

I tilfælde af en positiv anbefaling kan det være nødvendigt at udvide antallet af rTMS-klinikker i Danmark. Dette kan ske ved at øge kapaciteten på allerede eksisterende TMS-enheder og derudover etablere nye TMS-klinikker på landets psykiatriske afdelinger og andre klinikker hvor behandlingen kan varetages under supervision af en speciallæge i psykiatri som er certificeret i TMS behandling. Det er fagudvalgets vurdering, at planlægning og udvidelse af fremtidige TMS-faciliteter bør inkludere hensyntagen til geografi, for at sikre lige mulighed for behandling for patienter i hele landet. Jf. Patientperspektivet afsnit 6.3.1 har afstand til behandlingen en betydning for patienten, hvor den lange transporttid til og fra behandlingsstedet kan være et forstyrrende og stressende element i patienternes hverdag.

Fagudvalget bemærker, at incidensen og prævalensen for behandlingskrævende depression og dermed også behandlingsresistent depression er stigende og behovet for alternative behandlingsmuligheder vurderes, dermed ligeledes at være stigende. Fagudvalget vurderer, at ca. 50% af patientgruppen med behandlingsresistent depression på ethvert givent tidspunkt vil have indikation for rTMS-behandling. Såfremt der i fremtiden skal kunne tilbydes rTMS-behandling til 50% af patientgruppen med behandlingsresistent depression, vil det betyde en udvidelse af tilbuddet sammenlignet med i dag. Behandlingskapacitet og markedsscenerier beskrives yderligere under det sundhedsøkonomiske perspektiv ifm. udarbejdelse af budgetkonsekvensanalysen, afsnit 8.1.4.2. Foruden patienter med behandlingsresistent depression, forskes der både nationalt og internationalt i effekten af rTMS på et udvidet indikationsområde, herunder andre psykiske sygdomme såsom skizofreni, bipolar lidelse, PTSD m.fl.

7.3.1.3 Øge viden om TMS-behandling gennem nationale vejledninger

Fagudvalget bemærker, at Dansk Psykiatrisk Selskabs Udvalg for ECT og Neurostimulation har igangsat udarbejdelse af en national Behandlingsvejledning som vejleder de sundhedsprofessionelle om det samlede patientforløb for patienter med moderat til svær behandlingsresistent unipolar depression. Heri bør rTMS indgå som muligt supplement til standard behandling. Dette skal ske med henblik på at sikre bedre behandling for patienterne, herunder ensartet kvalitet, effektivitet og sikkerhed i procedurer og behandlingsprotokoller på tværs af TMS-enheder i landet. Dette kan bidrage med større fokus på denne patientgruppe i psykiatrien og patienternes behov for alternative behandlingsmuligheder, hvilket kan medvirke til et større flow af henvisninger fra den behandlingsansvarlige læge til TMS-klinikker.

7.3.1.4 Ressourcemæssige forudsætninger for kapacitetsudvidelse

En væsentlig forudsætning for at kunne udvide kapaciteten af behandlingen er, at der er tilstrækkelige speciallæger i psykiatrien til at kunne påtage sig behandlingsansvaret af et rTMS-behandlingsforløb. Fagudvalget bemærker, at speciallæger i psykiatri er forankret i psykiatriske afdelinger i regionerne eller i praktiserende klinikker som er overenskomstmæssig organiseret i regionerne. Fagudvalget bemærker, at det er en speciallæge i psykiatri, der har behandlingsansvaret for rTMS-behandling. Ligeledes er det en forudsætning, at flere sundhedsprofessionelle uddannes til at varetage behandlingen. De ressourcer og kompetencer der bør være til stede udgøres af sygeplejersker, social- og sundhedsassistenter og speciallæger i psykiatri. I relation til implementering af nye TMS-klinikker stilles specifikke krav til personalets uddannelse, supervision og kompetencevedligeholdelse samt

krav til tilstedeværelse af behandlere og behandlingsansvarlige læger. Krav til uddannelse og kompetencevedligeholdelse i forbindelse med at varetage rTMS-behandling er yderligere beskrevet i det næste afsnit 7.4.1.

Udover personale og uddannelse udgør indkøb og installering af rTMS-udstyr en betydelig initial omkostning i forbindelse med etablering af nye eller udvidelse af nuværende TMS-enheder samt implementering af IT-systemer på særligt nye enheder. Udgifter i forbindelse med indkøb af TMS-udstyr er yderligere beskrevet under det sundhedsøkonomiske perspektiv, afsnit 8.1.3.5 og anvendt i de sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalysen.

7.3.2 Opsummering for undersøgelsesspørgsmål 6

Fagudvalget bemærker, at det er væsentligt for patienternes tilgang til behandling, at der tages højde for en geografisk lighed i organiseringen af regionernes TMS-klinikker.

Der skal være fokus på at uddanne TMS-behandlere mhp. at varetage behandlingen. Ligeledes skal der være speciallæger i psykiatri tilknyttet klinikken til at varetage behandlingsansvaret. Myndighederne og de faglige relevante selskaber har en opgave i at etablere en organisering af behandlingen som undgår flaskehalse og som er fleksibel i et presset psykiatrisk sundhedsvæsen. Et tværsektorielt henvisningssamarbejde mellem psykiatriske afdelinger og praktiserende psykiatere, vil potentielt kunne bidrage til øget fleksibilitet og kortere ventetid til behandling. Henvisninger til TMS-klinikker fordrer, at henvisende instans har kendskab til behandlingen. Det gælder både almen praksis som har en opgave i at viderehenvise patienten til regionspsykiatrien, såfremt der ikke opnås tilstrækkelig effekt af den behandling som almen praktiserende læger må iværksætte. Det gælder ligeledes regionspsykiatrien som modtager patienten fra almen praksis til mere specialiseret behandling. Dette vil ske naturligt såfremt de relevante faglige selskaber udarbejder vejledninger om et samlet patientforløb til de fagprofessionelle.

7.4 Resultatgennemgang – Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse

Undersøgelsesspørgsmålet har til formål at belyse hvilke personaleresourcer det kræver at implementere rTMS som en ny behandlingsform i Danmark.

Undersøgelsesspørgsmål 7: Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse

I relation til at implementere rTMS som en ny behandlingsform i en klinik, ønskes det belyst hvad der kræves af personaleresourcer anvendt på uddannelse, supervision og kompetencevedligeholdelse mhp. at kunne varetage rTMS-behandling.

Belysningen er baseret på eksisterende videnskabelig litteratur identificeret via en systematisk litteratursøgning samt regionale retningslinjer for behandling med rTMS og fagudvalgets erfaringer med implementering af behandlingen i klinikken. Region Midtjylland er længst i implementeringen af rTMS-behandling med seks TMS-maskiner fordelt på fem TMS-klinikker. Fagudvalget gør opmærksom på, at der tages udgangspunkt i Region Midtjyllands set-up og erfaringer ifm. etablering af nye TMS-klinikker i Danmark samt i udarbejdelsen af lokale retningslinjer i andre regioner. Det følgende afspejler derfor Region Midtjyllands procedure i forbindelse med uddannelse og kompetencevedligeholdelse indenfor rTMS-behandling.

7.4.1 Uddannelsesbehov og kompetencevedligeholdelse

7.4.1.1 TMS-certificering og supplerende undervisning

Det er fagudvalgets vurdering, at sundhedspersonale, der varetager rTMS-behandling (rTMS-behandlere) skal gennemgå og bestå et TMS-certificeringskursus. I Danmark er det hovedsageligt sygeplejersker eller social- og sundhedsassistenter, der varetager selve behandlingen og udtrykket 'TMS-behandler' refererer derfor til en sygeplejerske eller en social- og sundhedsassistent i de efterfølgende afsnit i rapporten.

Der findes flere internationale udbydere af certificeringskurser, men på nuværende tidspunkt eksisterer et sådan kursus ikke i Danmark. Certificeringskurset består typisk af tre dages teoretisk og praktisk undervisning og tilbydes bl.a. i London, Amsterdam, Hong Kong og Dubai. Prisen pr kursusdeltager er ca. 15.000 kr. men varierer afhængig af udbyder og lokation [79]. Det er fagudvalgets vurdering, at der i tilfælde af en positiv anbefaling af den belyste sundhedsteknologi, med fordel kan etableres et nationalt certificeringskursus, hvilket kan være en økonomisk fordel for sundhedsvæsenet på sigt.

Udover certificering bør nye rTMS-behandlere modtage supplerende teoretisk undervisning af den TMS-ansvarlige overlæge på afdelingen samt gennemlæse relevante dokumenter vedr. afdelingens lokale arbejdsgange [80]. Det er væsentligt, at TMS-behandlere har viden om indikationer og kontraindikationer for behandlingen samt bivirkninger og nødprocedurer hvis en nødsituation skulle opstå. Derudover er det vigtigt, at vedkommende er bekendt med udstyret og føler sig tryk ved at administrere behandlingen [70–72,80].

Udvalg for ECT og neurostimulation arbejder, som tidligere nævnt, på en fælles national retningslinje hvori der bl.a. vil indgå krav til certificering, uddannelse og kompetencevedligeholdelse i forbindelse med rTMS-behandling.

Vigtigheden af teoretisk og praktisk undervisning indenfor TMS-behandling er et gennemgående tema i den inkluderede litteratur. Et fransk studie af Bourla et al. finder en stor efterspørgsel på

information og træning indenfor rTMS blandt de adspurgte psykiatere. Specielt de nyuddannede læger fremhæver deres manglende viden om behandlingen [67]. Dette bakkes op af et canadisk studie som konkluderer, at nyuddannede læger og unge psykiatere udtrykker et udækket behov for teoretisk og praktisk viden og erfaring indenfor TMS [69].

Det er fagudvalgets vurdering, at alle sygepleje- og medicinstuderende i Danmark bør modtage teoretisk undervisning i nyere former for neuromodulationsbehandling, herunder rTMS og dennes anvendelsesområde som en del af deres uddannelse. Dette skal sikre at nyuddannede sygeplejersker og læger opnår en grundlæggende viden og kendskab til behandlingen.

Kontinuerlig efteruddannelse er nødvendig for at vedligeholde personalets kompetencer og sikre, at personalet er opdateret med de nyeste retningslinjer, teknologier og forskningsresultater inden for TMS [80]. Fagudvalget vurderer at der bør etableres et fælles netværk med andre TMS-enheder i landet med henblik på at sikre faglig udvikling og ensartet behandling på tværs af TMS-klinikker.

7.4.1.2 Betydning af uddannelse for faglige holdninger til rTMS

Graden af viden og erfaring med rTMS har stor indflydelse på klinikernes holdning til behandlingen. Læger, der har oplevet positive resultater hos deres patienter eller blandt bekendte, er mere tilbøjelige til at anbefale rTMS, mens mangel på klinisk erfaring eller uddannelse indenfor området kan medføre tilbageholdenhed eller skepsis overfor behandlingen [66,67,73]. Et britisk studie viser en signifikant forskel i psykiateres positive holdning til TMS-behandling før og efter en kort undervisningsintervention. Derudover finder de en signifikant stigning i antallet af klinikere, der vil henvise patienter til TMS-behandling efter interventionen [73].

Fagudvalget bemærker, at danske læger generelt anerkender TMS som en effektiv tillægsbehandling til patienter med behandlingsresistent depression, men klinikernes holdning er dog også præget af en vis forsigtighed. TMS anses generelt for at være en sikker behandlingsform med relativt få og milde bivirkninger sammenlignet med andre interventionsmetoder, såsom ECT, men der efterspørges samtidig mere langsigtet data for at kunne fastslå effektivitet og sikkerhed over tid.

Nogle klinikere kan være tilbageholdende med at anbefale TMS, hvis de ikke har erfaring med at administrere behandlingen, eller hvis der er begrænset tilgængelighed af TMS-enheder i deres region. Med kun få TMS-maskiner på tværs af landet, kan begrænset lokal tilgængelighed udgøre en væsentlig barriere for en mere udbredt anvendelse af rTMS [73].

7.4.2 Opsummering for undersøgelsesspørgsmål 7

Ved implementering af nye TMS-enheder stilles der krav til sundhedspersonales teoretiske og praktiske uddannelse og kompetencevedligeholdelse. Det er essentielt, at personale, som varetager behandling med rTMS, er certificerede hertil og har detaljeret viden om behandlingens indikationer, kontraindikationer og kan håndtere eventuelle nødsituationer.

Nyuddannede TMS-behandlere skal modtage supplerende teoretisk og praktisk undervisning af afdelingens ansvarlige overlæge og erfarne TMS-behandlere for at blive fortrolig med afdelingens procedurer. Desuden skal vedkommende udføre behandlingen under supervision, indtil sessionerne udføres med tilfredsstillende kvalitet.

Der er generel efterspørgsel på mere viden om rTMS til behandling af patienter med behandlingsresistent depression. Flere studier viser, at specielt nyuddannede læger mangler teoretisk og praktisk viden om rTMS, hvilket afspejles i deres holdning til behandlingen og deres villighed til at henvise patienter til et behandlingsforløb med rTMS. Mens der er støtte for TMS-behandling blandt mange klinikere på grund af dens effektivitet og sikkerhedsprofil, kan holdninger variere baseret på klinisk erfaring og tilgængelighed af behandlingen.

7.5 Evidensens kvalitet

Der er ikke fundet studier gennem den systematiske litteratursøgning til belysning af undersøgelsesspørgsmål 5, afsnit 7.2 og undersøgelsesspørgsmål 6, afsnit 7.3. Derfor er der ikke foretaget evidenskvalitetsvurdering af det grundlag der belyser disse to afsnit. Som nævnt tidligere er de belyst på baggrund af grå litteratur, fagudvalgets ekspertviden og oplysninger indhentet fra regionerne. Kvalitetsvurderingen af de inkluderede studier i undersøgelsesspørgsmål 7, afsnit 0 er gjort ved hjælp af tjeklisten *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP). Dette er foretaget med henblik på at vurdere tilliden til resultaterne præsenteret i afsnittet.

Der kan ikke foretages en formel kvalitetsvurdering af evidensgrundlaget for afsnit 7.2 og 7.3 under perspektivet Organisatoriske implikationer, da der ikke er inkluderet publiceret videnskabelig litteratur til besvarelsen af disse emner.

Tabel 22 - Kvalitetsvurdering af inkluderet litteratur på baggrund af *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP).

Studie (årstal)	Sektion A: Er resultaterne valide?	Sektion B: Hvad er resultaterne?	Sektion C: Vil resultaterne hjælpe lokalt?
Bourla et al., 2019	5 ud af 6	3 ud af 3	Ja
Giacobbe et al., 2021	5 ud af 6	3 ud af 3	Ja
Yonel et al., 2020	5 ud af 6	2 ud af 3	Ja

Af Tabel 22 fremgår vurderingerne foretaget på baggrund af CASP. Studierne af Bourla et al. [67] og Giacobbe et al. [69] opfylder begge 8 ud af de 9 domæner. Domænet der ikke opfyldes, skyldes manglende beskrivelse af forholdet mellem forsker og deltagere. Studiet af Yonel et al. [73] opfylder 7 ud af 9 domæner og mangler ligeledes en beskrivelse af forholdet mellem forsker og deltagere men derudover også en beskrivelse af de etiske overvejelser forbundet med studiet.

7.6 Samlet vurdering

Datagrundlaget for Organisatoriske implikationer udgøres af videnskabelig litteratur identificeret via en systematisk litteratursøgning samt ekspertudtalelser fra fagudvalget og grå litteratur i form af regionale forløbsbeskrivelser og retningslinjer.

Til besvarelse af undersøgelsesspørgsmål 5 vedr. behandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression, har fagudvalget, på baggrund af førnævnte grå litteratur, udledt gennemsnitlige forløb med og uden rTMS-behandling.

ECT har længe været den eneste form for neurostimulationsbehandling, til patienter med moderat til svær depression. Behandlingen er anvendt enten som akut behandling af depression med bl.a. preserende selvmordstanker eller svære psykotiske symptomer eller som behandling af patienter med medicinsk behandlingsresistent depression. Især den sidstnævnte patientgruppe har haft behov for et behandlingsalternativ, hvis de ikke opnår tilstrækkelig respons ved standardbehandling.

rTMS-behandling er et behandlingsalternativ til disse patienter. I takt med at incidensen af behandlingskrævende depression er voksende, vurderer fagudvalget at efterspørgslen på alternative behandlingsmuligheder er stigende.

Regionerne er enten i drift, i gang med at implementere eller har planer om dette indenfor den nærmeste fremtid. I tilfælde af en positiv anbefaling, vil det være nødvendigt at udvide antallet af TMS-klinikker i Danmark.

Fagudvalget vurderer, at der på hver TMS-klinik skal være en TMS-ansvarlig tilknyttet, og at dette skal være en speciallæge. Det er derfor en forudsætning, at der forekommer et tilstrækkeligt antal speciallæger, hvis kapaciteten skal udvides. Ligeledes er det en forudsætning, at flere sundhedsprofessionelle uddannes til TMS-behandlere på sigt. Personale som varetager behandling med rTMS, samt den ansvarlige speciallæge, skal være certificerede hertil og have gennemgået supplerende teoretisk og praktisk undervisning.

Fagudvalget gør opmærksom på, at Udvalg for ECT og Neurostimulation fra Dansk Psykiatrisk Selskab, er i gang med udarbejdelsen af en fælles national retningslinje, hvori der bl.a. vil indgå krav til certificering og uddannelse i forbindelse med rTMS-behandling.

Den inkluderede litteratur viser en stor mangel og efterspørgsel på viden om rTMS-behandling. I tilfælde af en positiv anbefaling, er det fagudvalgets vurdering, at alle sygepleje- og medicinstuderende i Danmark bør modtage teoretisk undervisning i nyere former for neuromodulationsbehandling, herunder rTMS, under deres uddannelsesforløb.

8

Sundhedsøkonomi

I dette afsnit præsenteres resultaterne vedrørende sundhedsøkonomi for evalueringen af rTMS-behandling til patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression.

Til belysning af det sundhedsøkonomiske perspektiv er der udført to sundhedsøkonomiske analyser og en budgetkonsekvensanalyse (BIA). Specifikationerne for de udførte analyser er angivet i Tabel 23.

I de næste afsnit fremgår datagrundlag og analyse for de sundhedsøkonomiske analyser samt BIA'en og resultaterne for hver analyse. Til sidst præsenterer fagudvalget en samlet vurdering af de sundhedsøkonomiske resultater vedrørende rTMS-behandling til patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression.

Tabel 23 - Rammer for de udførte sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalysen.

	Sundhedsøkonomisk analyse	Budgetkonsekvensanalyse
Alternativ(er)	Intervention: rTMS som tillægsbehandling til standard behandling Komparator: standard behandling ECT-behandling inkluderes som behandlingsmulighed for non-responders ved begge alternativer og indgår derfor ikke som en komparator alene.	
Analysemetode	Cost-utility analyse (CUA) og Omkostningseffektivitetsanalyse (CEA)	Kasseøkonomisk analyse
Effektmål	Kvalitetsjusterede leveår, QALY (CUA) Tid i remission (CEA)	Ikke relevant
Tidshorisont	3 år	5 år
Metode til ekstrapolering	Ikke relevant	Ikke relevant
Omkostningsperspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Regionale sundhedsbudgetter, beregnet samlet for de fem regioner
Omkostningskomponenter der som minimum skal estimeres	Omkostninger der er inkluderet: <ul style="list-style-type: none">• Teknologi- og serviceomkostninger• Omkostninger til oplæring• Behandlingsomkostninger• Transportomkostninger og tidsforbrug for patienter direkte relateret til behandlingen	Udgifter der er inkluderet: <ul style="list-style-type: none">• Udgifter til teknologi og service• Udgifter til oplæring• Udgifter til behandling og opfølgning
Følsomhedsanalyser	Følsomhedsanalyser udføres som beskrevet i afsnit 8.1.3.8	Følsomhedsanalyser udføres som beskrevet i afsnit 8.1.3.8

8.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget og inputs til de sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalysen udgøres af en række datakilder, som vil blive præsenteret i de følgende afsnit.

8.1.1 Litteratursøgning

Der er identificeret en HTA-rapport fra Health Technology Wales publiceret i 2021, der kan anvendes til at belyse dele af den sundhedsøkonomiske analyse. HTA-rapporten er præsenteret i afsnit 4.5. Litteratursøgningen i den senest identificerede HTA-rapport fra Health Technology Wales er foretaget frem til 1. november 2021. Litteratursøgningen for nærværende HTA er opdateret fra 1. januar 2021 til 5. marts 2024. Den opdaterede systematiske litteratursøgning efter primærlitteratur blev udført, med henblik på at identificere nye sundhedsøkonomiske evalueringer, som kunne supplere det eksisterende evidensgrundlag for besvarelsen af den sundhedsøkonomiske analyse.

Den systematiske litteratursøgning er udført af Behandlingsrådets interne søgespecialist ud fra anvisning af sekretariatet, der har identificeret nøgleordene, som danner grundlag for søgestrategien herfor. For begge søgninger er følgende databaser afsøgt: PubMed, Embase og Cochrane. Litteratursøgningen er begrænset til videnskabelig litteratur og er afgrænset til sprogene; dansk, engelsk, norsk og svensk. Søgningerne blev foretaget den 6. februar 2024. Se oversigt over søgeresultater for hver database samt søgestreng og PRISMA diagram i bilag 5.1.

Litteraturudvælgelse

Litteraturudvælgelsen af sundhedsøkonomiske studier er udført af to sekretariatsmedarbejdere vha. *Covidence systematic review software* (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia, www.covidence.org). To sekretariatsmedarbejdere har gennemgået studierne på titel/abstract-niveau og efterfølgende på fuldtekstniveau. Litteraturudvælgelsen baserer sig på opstillede inklusions- og eksklusionskriterier, som fremgår af Tabel 24. Ved uoverensstemmelse mellem sekretariatsmedlemmers beslutning af inklusion eller eksklusion af et studie, er studiet drøftet indtil enighed.

Tabel 24 – In- og eksklusionskriterier for den systematiske litteraturscreening for sundhedsøkonomisk evidens.

Inklusionskriterier for studietype	Eksklusionskriterier for studietype
Studier publiceret fra 1. januar 2021 til 5. marts 2024	Studieprotokoller Abstracts Posters
Cost-benefit analyse	Editorials
Cost-effectiveness analyse	Case reports
Cosy-utility analyse	Comments
Cost-minimization analyse	
Sprog: engelsk, svensk, norsk, dansk	
Inklusionskriterier for studierne jf. PICO-rammen	Eksklusionskriterier for studierne jf. PICO-rammen
Population: Unipolar depression Voksne >18 år Behandlingsresistent depression (<i>Definition: >2 farmakologiske klasser af antidepressiva med adækvat dosis, varighed og kompliance</i>)	Population: Patienter <18 år Andre former for psykiatrisk sygdom Ikke-behandlingsresistente patienter med unipolar depression Gravide patienter

Intervention: rTMS, herunder HF-rTMS, LF-rTMS og iTBS

Komparator: standard behandling (farmakologisk behandling alene eller i kombination med psykoterapi) og ECT-behandling.

Outcomes: inkrementelle omkostninger, inkrementelle effekter f.eks. QALYs og ICER

Pågående alkoholmisbrug (pga. risiko for krampeanfald under abstinensstilstand)

Manisk episode

Aktuel psykotisk episode

Presserende selvmordstanker

Nylig blodprop (under 3 mdr.) og aktuel hjerneblødning

Fremmede færomagnetiske metallegemer i hoved og brystkasse

Intervention: andre former for TMS-behandling f.eks. accelereret TMS, dyb TMS mv.

Komparator: sham-TMS

Outcomes: Studier der udelukkende rapporterer gennemsnitlig omkostningseffektivitet og ikke disaggregerede omkostninger og effekter

Litteratursøgningen har resulteret i 145 sundhedsøkonomiske studier. Ud af de 145 søgehits er der ekstraheret to sundhedsøkonomiske studier, som opfylder nærværende evalueringens inklusionskriterier.

8.1.1.1 Inkluderede studier

Nærværende evaluering er udarbejdet med inspiration fra førnævnte HTA fra Health Technology Wales, som har udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse med et walisisk sundhedssektorperspektiv [11]. I Behandlingsrådets systematiske review er der identificeret to yderligere sundhedsøkonomiske studier, som er publiceret efter HTA'en fra Wales. Studierne sammenligner rTMS som tilfølsbehandling overfor standardbehandling [81,82]. Standardbehandling består af medicinsk behandling alene eller i kombination med ECT-behandling. Karakteristika, metodik og resultater for de to sundhedsøkonomiske studier er beskrevet nedenfor og præsenteret i Tabel 25. Data og fund i de inkluderede studier er ekstraheret af to medarbejdere i Behandlingsrådets sekretariat. Begge studier anvender et sundhedssektorperspektiv.

Noda et al.[81] undersøgte, om rTMS er en omkostningseffektiv behandlingsmetode for patienter med behandlingsresistent depression inden for det nationale sundhedsforsikringssystem i Japan. Deres cost-utility analyse (CUA) inkluderede en vurdering af omkostningseffektiviteten af rTMS sammenlignet med antidepressiv behandling ved hjælp af en mikrosimulationsmodel med en livstidshorisont. Resultaterne viste en øgning i effektiviteten med 0,101 QALYs og en stigning i samlede omkostninger på \$689 sammenlignet med antidepressiv behandling. Den resulterende ICER var \$ 6.832 pr. QALY. Analyseresultaternes robusthed blev evalueret gennem følsomheds- og scenarieanalyser, hvilket indikerede, at rTMS har potentiale til at være en omkostningseffektiv behandlingsstrategi for TRD-patienter inden for det japanske sundhedssystem [81].

Zemplényi et al. [82] undersøgte omkostningseffektiviteten af rTMS hos patienter diagnosticeret med moderat til svær unipolar depression i Ungarn. Deres CUA blev udført med en Markov model med en tidshorisont på ét år. Resultaterne viste, at den inkrementelle omkostning var €785 ved rTMS-behandlingen overfor standardbehandling primært på grund af de ressourcer, der kræves til implementeringen af rTMS. Dog opnåede rTMS en gevinst i livskvalitet på 0,053 QALYs, hvilket resulterede i en ICER på €14.670 pr. QALY sammenlignet med standardbehandling. Resultaterne af studiet af Zemplényi et al. indikerer, at rTMS udgør et omkostningseffektivt alternativ til standardbehandling, understøttet af de kliniske fordele, den tilbyder, og særligt på centre med flere patienter, hvor

enhedsomkostninger kan holdes lave. På trods af usikkerhed omkring langsigtede effekter af rTMS, indikerer studiets følsomhedsanalyser, at det sandsynligvis er omkostningseffektivt under forskellige scenarier [82].

HTA'en fra Health Technology Wales [11] undersøgte omkostningseffektiviteten af rTMS-behandling hos patienter med behandlingsresistent depression ud fra et UK NHS-perspektiv. Deres CUA er i høj grad inspireret af den tidligere nævnte HTA-rapport fra Ontario Health (2021) CUA. Wales har anvendt en 3-årig tidshorisont til akkumulering af QALYs og omkostninger. Deres modelstruktur ligner den, der er anvendt af Ontario Health, hvor der anvendes en *stepped care* tilgang for interventionen, hvor en andel af patienterne, som ikke responderer på rTMS-behandling, modtager ECT-behandling. Denne struktur for interventionen er sammenlignet med komparator som er hhv. standard farmakologisk behandling alene og ECT alene. I afrapporteringen af de to modellens resultater konkluderes, at rTMS ikke er omkostningseffektiv i begge analyser, da interventionen sammenlignet med ECT resulterer i færre akkumulerede QALYs og færre omkostninger [11].

Den nuværende sundhedsøkonomiske evidens publiceret frem til 6. februar 2024 består af i alt 13 sundhedsøkonomiske studier fra Canada, USA, Australien, Spanien, Singapore, Iran, Japan og Ungarn [11,12,81–90]. Foruden de ovenstående sundhedsøkonomiske studier som er identificeret i nærværende systematiske litteratursøgning, er otte studier inkluderet i HTA'en fra Ontario Health og ét studie inkluderet i HTA'en af Health Technology Wales.

Generelt for den sundhedsøkonomiske evidens gælder det, at resultaterne er modstridende. Der er tydelig usikkerhed omkring den rigtige komparator og forløbsstrukturen i de sundhedsøkonomiske modeller som formentlig skyldes, at et standardbehandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression er forskellig på tværs af lande, hvad angår valg af behandling (farmakologisk behandling eller ECT) og behandlingsvejledninger om hvilke behandlinger, der er indikeret på hvilke tidspunkter i behandlingsforløbet. Derudover er det også af betydning for resultaterne, at tidshorisonten varierer betydeligt i de eksisterende studier fra seks måneder til livstid, og at der anvendes forskellige omkostningsperspektiver, som varierer fra sundhedssektorperspektiv til samfundssektorperspektiv. Denne inkongruens medfører vidt forskellige resultater og beslutningsgrundlag.

Eftersom der ikke er identificeret danske studier, som kan besvare de opstillede undersøgelses-spørgsmål, indenfor de angivne rammer beskrevet i Tabel 23, og eftersom de identificerede studier ikke giver en klar indikation af, hvorvidt rTMS er en omkostningseffektiv behandling, er det sundhedsøkonomiske perspektiv belyst ved hjælp af analyser udarbejdet af sekretariatet.

Nærværende *de novo* sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet ud fra en dansk klinisk praksis, inkl. omkostninger forbundet med danske behandlingsforløb og effekter inkluderet på baggrund af evalueringens opdaterede meta-analyser. De identificerede sundhedsøkonomiske studier og særligt den sundhedsøkonomiske analyse fra Wales' HTA er anvendt som inspiration til opbygning af modelstruktur, til fastlæggelse af relevante antagelser og som reference til nogle af modellens datainputs.

Tabel 25 – Studiekarakteristika for inkluderede sundhedsøkonomiske studier. Forkortelser: ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, QALY = Quality Adjusted Life Years, WTA = Willingness to accept, WTP = Willingsness to pay.

Forfatter, år, land	Analysemetode, perspektiv, tidshorisont	Population	Intervention (I) og komparator (C)	Kliniske effekter modelleret	Omkostninger (base case)	Effekter (base case)	ICER (base case)
					Resultater		
Health Technology Assessment, 2021, Wales [11]	Cost-utility analyse Markov-model Sundhedssektor-perspektiv 3-årig tidshorisont	Behandlingsresistente patienter med moderat til svær unipolar depression eller hvor medicin ikke er egnet (TRD er ikke defineret)	(I) rTMS-behandling (C) Standard behandling (medicin og ECT)	Respons Remission Tilbagefald	rTMS £21.766 ECT £24.586 Farmakologisk behandling £13.317	rTMS 1,380 QALY ECT 1,560 QALY Medicin 1,081 QALY	rTMS vs. ECT £15.664 sparet pr QALY tabt (rTMS er ikke omkostningseffektiv: ICER < WTA tærskel = £20.000) rTMS vs. medicin £28.214 pr QALY vundet (rTMS er ikke omkostningseffektiv: ICER < WTP tærskel = £20.000)
Noda et al, 2023, Japan [81]	Cost-utility analyse Mikrosimuleringsmodel sundhedssektor-perspektiv livstidshorisont	Behandlingsresistente patienter med moderat til svær unipolar depression (TRD = ingen respons efter 1 forsøg med antidepressiv medicin)	(I)rTMS-behandling (C)Standardbehandling (medicin)	Respons Remission Tilbagefald Tilbagevenden af depression	rTMS \$65.986 Medicin \$65.297	rTMS 21,627 QALYs Medicin 21,526 QALYs	\$6.832 pr. QALY vundet

Forfatter, år, land	Analysemetode, perspektiv, tidshorisont	Population	Intervention (I) og komparator (C)	Kliniske effekter modelleret	Omkostninger (base case)	Effekter (base case)	ICER (base case)
Zemplényi et al, 2022, Ungarn [82]	Cost-utility analyse Markov-model sundhedssektor- perspektiv 1 årig tidshorisont	Behandlingsresistente patienter med moderat til svær unipolar depression (TRD = 2 farmakologiske klasser)	(I) rTMS-behandling (C) Standard behandling (medicin og ECT)	Respons Delvis remission Remission Tilbagefald	rTMS €2.702 Standard behandling €1.917	rTMS 0,658 QALY Standard behandling 0,605 QALY	€14.670 pr. QALY vundet

8.1.2 Andet datagrundlag

Udover data fra den systematiske litteratursøgning, er der anvendt fund og resultater fra perspektiverne Klinisk effekt og sikkerhed (afsnit 5) samt Organisatoriske implikationer (afsnit 7) til både den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen. I tillæg hertil, er der anvendt anden relevant videnskabelig litteratur, rapporter, guidelines, ekspertudtalelser fra fagudvalgsmedlemmer og information fra regionerne i relation til regionale indkøbspriser på udstyr til de inkluderede alternativer. Datakilder, der ikke er tidligere belyst i rapporten, er beskrevet i de følgende afsnit, hvor data er anvendt.

8.1.3 Databehandling og analyse for undersøgelsesspørgsmål 7 - de sundhedsøkonomiske analyser

I de følgende afsnit beskrives de overordnede rammer og antagelser for de sundhedsøkonomiske analyser samt den metodiske tilgang til udførelsen heraf.

For at undersøge de sundhedsøkonomiske konsekvenser og den indbyrdes omkostningseffektivitet af rTMS som tillægsbehandling til standardbehandling af behandlingsresistente patienter med moderat til svær unipolar depression, er der udført sundhedsøkonomiske analyser i form af en CUA som undersøger omkostningseffektiviteten af rTMS overfor komparator. CUA'en er suppleret med en omkostningseffektivitetsanalyse (CEA) som undersøger omkostningseffektiviteten af rTMS med udgangspunkt i den gennemsnitlige omkostning for at have en patient i remission i et halvt år. I de følgende afsnit beskrives de overordnede rammer og antagelser for de to analyser, strukturen af den sundhedsøkonomiske model samt de omkostnings- og effektestimater, der er anvendt til at belyse omkostningseffektiviteten af tillægsbehandling med rTMS til behandling af patienter med moderat til svær unipolar depression som er vurderet behandlingsresistente.

8.1.3.1 Patientpopulation

Patientpopulation inkluderer patienter med behandlingsresistent depression. I analysen antages det, at patienternes gennemsnitsalder ved opstart i modellen er 40 år desuagtet hvilken behandling, patienterne modtager. Fordelingen af biologisk køn antages desuden at udgøres af 50% mænd og 50% kvinder (se Tabel 26). Almene karakteristika, herunder alder og køn er baseret på patientkarakteristika anvendt i den tidligere HTA fra Wales [11]. Patienternes alder svarer ligeledes til den gennemsnitlige alder for patienter, der er inkluderet i de kliniske forsøg, og som ligger til grund for belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed. Patientkarakteristika har betydning ift. behandlingseffekter og risiko for død.

Tabel 26 – Patientkarakteristika anvendt til kohorten i den sundhedsøkonomiske analyse.

Karakteristika	Gennemsnit	Kilde
Patientkohortens alder ved baseline	40 år	[11]
Andel mænd, %	50%	[11]

8.1.3.2 Sammenligningsgrundlag

I de sundhedsøkonomiske analyser sammenlignes rTMS-behandling overfor standardbehandling. Jf. afsnit 4.3.1 specifikation for komparator, er det uddybet hvorfor og hvordan sham-rTMS anvendes som surrogat for standardbehandling. De kliniske inputparametre, der anvendes til at belyse effekten

af standardbehandling, er derfor beregnet ud fra de meta-analytiske resultater jf. klinisk effekt og sikkerhed afsnit 5.2.

Fagudvalget bemærker, at ECT-behandling ikke er bredt anvendt i dansk praksis for den definerede patientgruppe jf. PICO Tabel 2. ECT-behandling vil derfor ikke altid vil være en relevant komparator overfor rTMS. Fagudvalget vurderer, at et sundhedsøkonomisk beslutningsgrundlag derfor ikke skal inkludere en sammenligning af rTMS-behandling overfor ECT-behandling. ECT-behandling indgår dog i en følsomhedsanalyse (scenarieanalyse 1, afsnit 8.1.4.4), hvor behandlingsforløbet kan inkludere ECT-behandling for en andel af de patienter, som ikke responderer på rTMS-behandling og for en andel af de som ikke responderer på standardbehandling. Regionale retningslinjer beskriver netop, at manglende respons på rTMS-behandling vil medføre, at patienten afbryder rTMS-behandling og i udgangspunktet ikke tilbydes rTMS-behandling igen. I dette tilfælde kan der, for en andel af de ikke-responderende patienter, være indikation for ECT-behandling.

8.1.3.3 Tidshorisont og diskontering

Markov modellens tidshorisont er tre år. Sekretariatet bemærker, at de kliniske studier, der undersøger effekten af rTMS på denne patientgruppe typisk har en opfølgningstid på fire uger (se afsnit 5.2.) Af den grund kender man ikke langtidseffekterne af rTMS-behandling. Patienter med behandlingsresistent depression kan dog have lange behandlingsforløb præget af flere behandlingsskift, tilbagefald og langsom respons og remission. Valget af en tidshorisont på tre år baserer sig på antagelsen, at patienternes behandlingsforløb i praksis vil være længere end fire uger, mens usikkerheden forbundet med anvendelse af en livstidshorisont i analyserne vurderes for stor. Der er anvendt en konstant diskonteringsrente for omkostninger og effekter på 3,5% jf. den gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet [91].

8.1.3.4 Modelstruktur

Analyserne er udført i softwaren TreeAge Pro® Healthcare 2024 (TreeAge Software LLC, Williamstown, MA, USA, www.treeage.com). Analyserne er gennemført som kohorteberegninger ved hjælp af Markov modellering med anvendelse af en cykluslængde på et halvt år.

De sundhedsøkonomiske analyser er opbygget med to beslutningsmuligheder: hhv. rTMS og standardbehandling. For hver beslutningsmulighed er der inkorporeret en Markov model, som afspejler patientforløbet med den pågældende behandling. Forskellen i Markov modellerne mellem rTMS og standardbehandling består af forskelle i sandsynligheden for at opnå respons, remission og tilbagefald, forskelle i behandlingsomkostninger, der akkumuleres mv. Opbygningen af modellen er inspireret af de to HTA'er fra hhv. Wales og Ontario [11,12]

Nærværende model afspejler et forløb, hvor patienterne er vurderet behandlingsresistente. Dette betyder, at de har afprøvet minimum to forskellige klasser af antidepressiv medicin i adækvat dosis, varighed og komplians, uden ønsket effekt. I nærværende model kan patienterne befinde sig i følgende helbredsstadier på forskellige tidspunkter: Respons, remission, tilbagefald, svær depression og død. Død kan forekomme i alle helbredsstadier. Figur 9 illustrerer en forenklet skitse af den anvendte Markov model samt mulige overgange mellem helbredsstadierne.

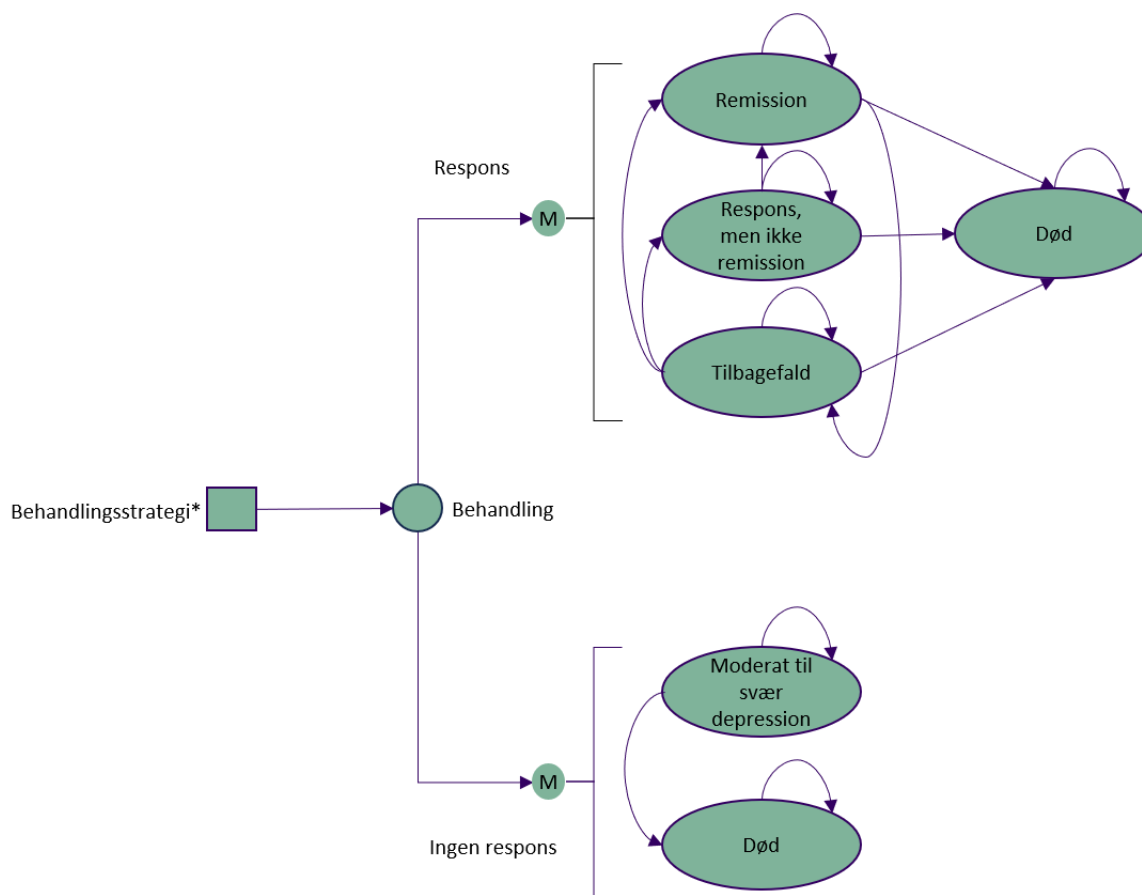
I hvert helbredsstadium i modellen akkumuleres de omkostninger og den effekt der er forbundet med det enkelte helbredsstadium.

I løbet af modellens treårige løbetid kan patienterne maksimalt gennemføre fire akutte TMS-behandlingsforløb. Denne antagelse er i tråd med fagudvalgets forventning om den gennemsnitlige patients behandlingsforløb over en treårig periode. Patienter i behandling med rTMS, som ikke responderer på rTMS-behandling (angivet ved Markovknuden 'ingen respons' i behandlingsarmen med rTMS i modellen, se Figur 9), får ikke anden stimulationsbehandling i hovedanalysen og forbliver i stadiet

'moderat til svær depression', medmindre de afgår ved døden. I stadiet modtager patienterne medicinsk behandling i resten af modellens løbetid. Fagudvalget bemærker, at dette er i tråd med klinisk praksis, hvor patienter, som ikke er indiceret til mere intens stimulationsbehandling, forbliver i medicinsk behandling og evt. psykoterapeutisk behandling.

Patienter der har opnået respons af rTMS, men ikke remission (helbredsstadiet 'respons, men ikke remission' i Figur 9), kan enten forblive i et stadie af respons i næste cyklus af modellens levetid eller opnå senere remission og overgå til helbredsstadiet 'remission' i Figur 9. For nærmere definition af helbredsstadiet respons og remission henvises til perspektivet Klinisk Effekt og Sikkerhed afsnit 5.2.1 og 5.2.2.

Figur 9 – Modelstruktur. Behandlingsstrategi*: rTMS-behandling som tillæg til standardbehandling og standardbehandling alene. De angivne helbredstilstande og pile mellem dem, illustrerer de helbredstilstande som patienten kan være i og hvordan de kan bevæge sig mellem dem uanset hvilken behandlingsstrategi kohorten modtager. Cirklen med 'M' indikerer Markov modellens begyndelse og de inkluderede helbredsstadier. Inden Markov modellen starter bliver kohorten fordelt mellem de to beslutningsveje 'respons' og 'ikke-respons', baseret på de inkluderede sandsynligheder herfor.



8.1.3.5 Omkostningsopgørelse

I følgende afsnit beskrives omkostninger, som er inkluderet i de sundhedsøkonomiske analyser. Baseret på omkostningsperspektivet for analysen (begrænset samfundsperspektiv), inkluderes omkostninger for alle berørte sundhedssektorer samt omkostninger afholdt af patienter og pårørende. Der er ikke inkluderet omkostninger for tabt arbejdsfortjeneste i modellen, jf. Behandlingsrådets Metodiske rammer. Fagudvalget bemærker, at denne patientgruppe, som i overvejende grad er i den arbejdsdygtige alder, i høj grad akkumulerer samfundsomkostninger pga. fravær fra arbejdsmarkedet.

Omkostningsestimater er baseret på en mikroomkostningstilgang, hvor omkostninger er fastsat med tidsforbrug og honorar eller timelønninger fastsat ud fra forløbsbeskrivelser jf. beskrivelser i perspektivet Organisatoriske implikationer afsnit 7.2. Derudover er teknologiomkostninger baseret på oplysninger fra Regionerne vedr. indkøbspriser på udstyr, bl.a. TMS-udstyr og ECT-udstyr. Der er taget udgangspunkt i, at omkostningerne skal afspejle en dansk klinisk praksis. Medmindre andet er angivet i tabellerne, er omkostningsestimaterne inkluderet i modellen som gammadistribution med en antaget *standard error* (SE) på 10% af gennemsnitsværdien.

Alle omkostninger er opgjort i nutidsværdi pr. april 2024. Hvis relevant, er omkostningsestimaterne prisreguleret til nutidsværdi ved hjælp af forbrugerprisindekset fra Danmarks Statistik [92]. Ved anvendelse af omkostningsestimater fra rapporter, videnskabelige studier eller lignende, er der i prisreguleringen taget udgangspunkt i året for studiets indhentning af omkostningsestimater, hvis dette er angivet, ellers er der taget udgangspunkt i januar for det givne år for publicering.

I omkostningsopgørelsen er der identificeret en række omkostningskomponenter. For hver omkostningskomponent er det angivet, hvilke omkostninger, der afholdes af hvilken part inden for det begrænsede samfundssektorperspektiv, herunder enten regionalt, kommunalt eller patientafholdte omkostninger. Sekretariatet bemærker, at visse omkostninger reflekterer et ressourcetræk, som ikke nødvendigvis reflekterer en reel udgift, bl.a. ressourcetræk hos patienterne ifm. tid brugt på behandlingssessioner.

Teknologiomkostninger

Omkostninger til TMS-udstyr er estimeret med udgangspunkt i indkøbsdata fra Region Midtjyllands indkøb af TMS-udstyr til fem TMS-enheder i regionen hhv. AUH-psykiatrien, Regionspsykiatrien Midt, Viborg, Regionspsykiatrien Gødstrup, Regionspsykiatrien Horsens og Regionspsykiatrien Randers.

Et TMS-terapisystem består af både flergangsudstyr og engangsudstyr. Flergangsudstyret er en stimulator, magnetpoler og en specialindrettet stol. Engangsudstyr består af en bomuldshat og ørepropper. Det bemærkes, at der findes flere producenter af TMS-udstyr.

I nærværende analyse skelnes der ikke mellem priser på TMS-udstyr på tværs af producenter og leverandører af TMS-udstyr. De estimerede omkostninger til udstyr baseres på indkøbsaftaler indgået mellem en enkelt producent og Region Midtjylland. Fagudvalget bemærker, at indkøbsdata reflekterer de produkter, der købes på baggrund af nuværende udbud, og at andre forhandlere kan præsentere sig i markedsdialog, hvorfor omkostningsestimaterne kan ændres som følge af fremtidige udbud.

Tabel 27 – Omkostninger til TMS-udstyr.

Komponent	Levetid	Gennemsnitsomkostning (DKK)	Kilde
Nyt setup med installation (stimulator, coil og stol)	10 år	460.000	Regionernes indkøbsafdeling
Serviceaftale pr maskine	1 år	15.000	Regionernes indkøbsafdeling
Certificering af personale	1 år	15.000	Estimeret af fagudvalg

Omkostningerne til flergangsudstyret er afskrevet over den forventede levetid vha. annuitetsmetoden. Fagudvalget vurderer, at stimulator, magnetpoler og stol skal udskiftes hvert 10. år. Beregning af omkostningerne pr. session for TMS-udstyr er baseret på den løbende årlige omkostning til udstyr, som er afskrevet over den angivne levetid. Den afskrevet årlige omkostning af udstyret er fordelt på et konservativt estimeret antal af rTMS-behandlinger med 100% anvendelse af HF-rTMS protokollen

pr. år pr. maskine (1.248 behandlinger/år/maskine). For udregning af den årlige kapacitet på 1.248 behandlinger pr maskine henvises til HTA rapporten fra Wales [11]. Der er inkluderet 40% overhead for strøm, vand og varme etc. oveni pr. sessionsomkostning iht. Behandlingsrådets vejledning i omkostningsopgørelse.

Omkostningerne til TMS-udstyr resulterer i 83 DKK pr. session og akkumuleres for hver rTMS-behandling, som en patient modtager.

Personaleomkostninger til rTMS-behandlingsforløb

Som beskrevet under Organisatoriske Implikationer afsnit 7 foregår størstedelen af behandlinger med rTMS ambulant. Opstart af rTMS-behandlingsforløb foregår ved henvisning af en speciallæge i psykiatri til en af regionernes TMS-enheder. 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 daglige behandlingssessioner i seks uger (1 TMS-serie = 30 behandlinger). Til basecase analysen er der taget udgangspunkt i, at den behandlingsprotokol, der anvendes, er HF-rTMS. Fagudvalget bemærker hertil, at denne protokol er hyppigst anvendt i kliniske studier og afspejler dermed hovedsageligt effekten af netop denne protokol.

I hovedanalysen er der ikke inkluderet omkostninger til et udtrappingsforløb med rTMS. Dette er til trods for, at det er standard praksis i Danmark, at patienterne trappes ud af deres behandling efter en standardprotokol. I bilag 5.2 ses en beskrivelse og omkostninger forbundet med en udtrappingsprotokol. Denne protokol inkluderes i en følsomhedsanalyse for at afspejle akkumulering af de omkostninger som vil være til stede i klinisk praksis. I afsnit 8.5 argumenteres for ekskludering af udtrappingsforløb med rTMS i hovedanalysen.

Den samlede omkostning for personaleressourcer og udstyr for et akut forløb med HF-rTMS resulterer i 23.438 DKK.

Personaleomkostninger og patientafholdte omkostninger forbundet med ECT-behandling er inkluderet i en følsomhedsanalyse og fremgår af bilag 5.3.

Tabel 28 – Regionale personaleomkostninger forbundet med et akut HF-rTMS behandlingsforløb. Høj og lav værdi er inkluderet i modellen for den samlede omkostning for et akut rTMS-forløb. Lav og høj værdi er beregnet som +/- 10% af gennemsnitsværdien.

Parameter	Gennemsnitsomk. (DKK)	kilde	Kommentar
Opstart af behandling	1.087	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	1 time ved psykiater
Opstartssession	471	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	45 min ved sygeplejerske uanset protokol
Akut HF-rTMS forløb	15.117	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	30 behandlinger i en serie ved sygeplejerske. Antaget 40 min i alt inkl. klargøring, pt information, journalføring osv. + 10 min pr gang for underordnet læge
Opfølgende konsultationer v psykiater	2.175	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	Uge 4 og uge 6. 1 time pr gang ved psykiater

Kørsel af patienter (regionalt afholdt)	2.100	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	10% af patienterne får refunderet kørsel ved regionen. 7 kr. pr km, 50 km afstand og 30 kørsler
Total forløb	20.950	Samlet personaleomkostninger pr akut HF-rTMS forløb (30 behandlinger)	
Total forløb inkl. udstyr	23.440	Personaleomkostninger og omkostninger til udstyr for 30 sessioner af HF-rTMS forløb.	

Patientafholdte omkostninger

Patienttid anvendt på rTMS-behandling er inkluderet som tid og kørsel til og fra behandlingssted. Tabel 29 viser de inkluderede patientafholdte omkostninger som er inkluderet i hovedanalysen.

Tabel 29 – Patientafholdte omkostninger forbundet med et rTMS-behandlingsforløb.

Parameter	Gennemsnitsomk. (DKK)	kilde	kommentar
Opstart af behandling	278	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	1 time patienttid
Opstartssession	208	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	45 min patienttid
Akut HF-rTMS forløb	5.557	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	30 behandlinger i en serie.
Opfølgende konsultationer v psykiater	556	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	Uge 4 og uge 6. 1 time pr gang ved psykiater
Kørsel (patientafholdt)	4.023	Forløbsbeskrivelse og fagudvalget	90% af patienterne afholder omkostninger til kørsel
Total	10.622	Samlet patientafholdte omkostninger forbundet med rTMS-behandlingsforløb	

Omkostninger til ECT-behandling

Omkostningsopgørelse for ECT-udstyr og personaleressourcer forbundet med ECT-behandling fremgår af bilag 5.3 og er inkluderet i en følsomhedsanalyse, scenarieanalyse 1.

Omkostninger til standardbehandling

Til estimering af omkostninger forbundet med et gennemsnitligt standardbehandlingsforløb for patienter med behandlingsresistent depression, er der taget udgangspunkt i Danske Regioners Pakkeforløb for periodisk depression for voksne patienter [93]. Det forventes at behandlingsspakken er sammenlignelig for patienter med behandlingsresistent depression.

Patienter med behandlingsresistent depression er typisk i farmakologisk behandling, hvor patienterne ses af en psykiater med jævne mellemrum for at følge op på behandlingen og vurdere patientens tilstand samt behandlingseffekt. Derudover vil patienterne typisk være i et psykoterapeutisk

forløb, som er målrettet den enkelte patients behov. I modellen er nedenstående omkostninger til standard behandling inkluderet i alle helbredsstadier undtagen remission.

For patienter, der opnår remission efter rTMS-behandling, vil omkostningerne til medicinsk behandling blive reduceret, hvilket betyder at helbredsstadiet 'remission' er forbundet med lavere medicinomkostninger sammenlignet med alle andre helbredsstadier. Den andel af kohorten, som er i fortsat remission et år efter behandling, vil blive trappet ud af deres tillægsbehandling som i nærværende analyse er Lithium, men vil fortsætte med antidepressiv medicin som forebyggende behandling mod tilbagefald af depression. Fagudvalget bemærker hertil, at patienter som har haft mange episoder med depression før, ikke anbefales at træppe ud af deres medicin selvom patienten har været i remission i et år. Hvis det drejer sig om periodisk depression så anbefaler retningslinjer at patienten fortsætter med medicin 3-5 år, mens nogle patienter skal have livslang medicinsk behandling. Derfor inkluderes omkostninger til medicin som en løbende omkostning uanset helbredsstadiet, men dog uden tillægsbehandling for de patienter som har været i remission i et år eller mere.

Omkostninger til medicin

Medicinsk behandling af moderat til svær depression består af antidepressiv medicin, som er en gruppe af præparater, der har forskellige virkningsmekanismer. Estimering af omkostninger til medicinsk behandling tager udgangspunkt i Venlafaxin 300 mg og augmentation med Litarex 6mmol. Priser på medicin er hentet fra promedicin.dk, hvor der er taget udgangspunkt i prisen pr. daglig defineret døgndosis (DDD). Patientpopulationen får, uanset beslutningsstrategi, tildelt omkostninger til standardbehandling jf. ovenstående medicinske behandling, hvilket er i tråd med klinisk praksis, hvor en patient der modtager rTMS-behandling typisk vil være i medicinsk behandling. Medicinomkostninger er opgjort over en seks måneders periode.

Omkostninger til løbende opfølgning på medicinsk behandling

Patienter i medicinsk behandling følges løbende af en psykiater, typisk hver 3.-4. uge. Estimering af omkostninger til medicinsk opfølgning baseres på konsultation hos en psykiater hver 4. uge over en seks måneders periode og er estimeret ud fra takstkort for psykiatrien af 1. oktober 2023.

Omkostninger til løbende psykoterapi

Som en del af standardbehandling er patienter med moderat til svær depression typisk i et psykoterapeutisk forløb, som er individuelt tilrettelagt. Til estimering af omkostninger for psykoterapi er det antaget, at patienterne i gennemsnit deltager i individuel psykoterapi seks gange over en seks måneders periode. Omkostningen er estimeret ud fra takstkort for psykiatrien af 1. oktober 2023.

Tabel 30 – Omkostninger pr. 6 måneder til standard behandling for behandlingsresistente patienter med moderat til svær unipolar depression. Lav og høj værdi er estimeret ved +/- 10% af gennemsnitsomkostningen for den samlede medicinske behandling og er derfor ikke angivet i tabellen.

Omkostning	DKK	Kilde	Kommentar
Farmakologisk behandling (tid og medicinomkostninger)	13.242	[94]	6 måneders behandling med Venlafaxin 300 mg og tillægsbehandling med Lithium 6 mmol. Monitorering af metaboliske forstyrrelser. Systematisk bivirkningsregistrering
Non-farmakologisk behandling (individuel eller gruppe)	6.233	[94]	Psykoterapi over 6 måneder - Kognitiv adfærdsterapi eller anden tilsvarende korttids-terapi - Psykoedukation

Sammenhæng	2.078	[94]	Netværksmøder med koordinering med samarbejdspartnere
Patienttid – konsultation og psykoterapi	3.890	[94]	Tilsvarende tidsramme som for sundhedsfaglige sv. 14 timer
Pårørendetid	556	[94]	Pårørendeinddragelse og psykoedukation forventet tidsramme 2 timer
Total omkostning	25.999		Samlet omkostning for løbende medicinsk behandling i seks måneder inkl. opfølgning og patientafholdte- og pårørende omkostninger.

8.1.3.6 Sandsynligheder

Markov modellens sandsynligheder for respons og remission ved rTMS og standard behandling er baseret på evalueringens metaanalyseresultater jf. klinisk effekt og sikkerhed afsnit 5.2. Sandsynligheden for respons og remission, inkluderet i modellen, er baseret på den samlede effekt af forskellige klinisk afprøvede behandlingsprotokoller, herunder puljede effekter for LF-rTMS, HF-rTMS og iTBS protokoller. For analysens komparator 'standardbehandling' er der inkluderet effektestimater på respons og remission af de kliniske studiers komparator, som udgøres af sham-rTMS. Se under perspektivet Klinisk Effekt og Sikkerhed afsnit 5 for uddybende beskrivelse af de inkluderede kliniske studier og antagelser herfor.

Langtidseffekten af TMS er sjældent undersøgt i de kliniske studier og for meget få patienter. Der er dermed stor usikkerhed forbundet med risikoen for tilbagefald over tid og kun to tidligere studier har undersøgt tilbagefaldsraten efter seks måneder. I nærværende analyse er risikoen for tilbagefald baseret på et studie af Zemplényi et al. [82] og er transformeret for at justere for forskellig cykluslængde. Den ekstrapolerede sandsynlighed (43,3%) er sammenlignet med de to studier, som evaluerer tilbagefaldsraten ved seks måneders opfølgning. Eranti et al. [29] rapporterer, at 50% (2/4) af patienterne som opnåede remission ved rTMS, havde fået et tilbagefald efter de første seks måneder. Dannon et al. [28] rapporterede en tilbagefaldsrate på 44,4% (4/9) efter de første seks måneder.

Sandsynlighederne for respons og remission på hhv. rTMS og standardbehandling er ikke ekstrapoleret i modellen. Fagudvalget vurderer, at der ikke er fagligt grundlag for at ekstrapolere den observerede effekt fra fire uger til seks måneder. Ekstrapolering af effekterne respons og remission udover en længere tidshorisont, vil forventeligt overestimere effekten af rTMS på baggrund af ekstrapoleringsmetoder. Fagudvalgets kliniske vurdering er ligeledes, at den observerede effekt af rTMS på respons og remission typisk finder sted efter 3-4 ugers daglig behandling. Hvis patienten ikke har opnået respons på behandling efter seks uger (såkaldte 'late responders'), afbrydes behandlingen, da effekten forventeligt ikke vil opstå på et senere tidspunkt i behandlingsforløbet.

Patienter, som gentager et akut rTMS-behandlingsforløb, i løbet af modellens treårige tidshorisont antages at opnå den samme effekt af behandling som første gang [95]. Fagudvalget bemærker hertil, at deres kliniske erfaring er, at patienter som tidligere har opnået effekt af rTMS-behandling, ofte opnår tidligere effekt ved et nyt akut behandlingsforløb.

Baggrunds dødelighed anvendes til at reflektere dødelighed, som ikke forekommer i sammenhæng med moderat til svær depression, dvs. for helbredsstadiet remission i Figur 9. Baggrunds dødelighed for patienter i remission i både standardbehandling og rTMS-behandling er beregnet som den aldersbetingede dødelighed for den generelle danske population. For helbredsstadierne 'moderat til svær depression', 'respons' og 'tilbagefald' er baggrunds dødeligheden er justeret med en HR = 1,62 for at reflektere overdødelighed blandt patienter med moderat til svær depression [96].

De primære sandsynligheder som er inkluderet i modellen, er sandsynlighed for respons, remission, tilbagefald, moderat til svær depression og død. Inputparametre som indgår i hovedanalysen, er præsenteret i Tabel 31x.

Tabel 31 – Sandsynlighedsparametre anvendt i de sundhedsøkonomiske analyser. Lave og høje værdier er beregnet som 95% konfidensinterval. Beregning*: Relativ risiko (RR) estimeret fra metaanalyser er multipliceret med den absolutte effekt af det sammenlignede alternativ. Ekstrapoleret rate**: Data er transformeret til at reflektere cykluslængden på seks måneder med udgangspunkt i metoderne beskrevet af Fleurence og Hollenbeak [97].

Parameter	Base case værdi	Lav værdi	Høj værdi	Kilde
rTMS-behandling				
Sandsynlighed for respons	0,241	0,1935	0,2879	Meta-analyse, beregning*
Sandsynlighed for remission	0,178	0,1427	0,2123	Meta-analyse, beregning*
Sandsynlighed for tilbagefald	0,434	0,3493	0,5195	[98] (ekstrapoleret rate**)
Standardbehandling				
Sandsynlighed for respons	0,071	0,0574	0,0854	Meta-analyse, beregning*
Sandsynlighed for remission	0,050	0,0402	0,0598	Meta-analyse, beregning*
Sandsynlighed for tilbagefald	0,578	0,465	0,691	[98] (ekstrapoleret rate**)
Dødelighed				
Baggrundsdødelighed	Se brødtekst			
Overdødelighed ved moderat til svær depression	HR 1,62	HR 1,24	HR 2,12	[96]

8.1.3.7 Effekter

I CUA'en er effektmålet opgjort i QALYs, som inkorporerer betydningen for den helbredsrelaterede livskvalitet over tid forbundet med de inkluderede alternativets behandlingseffekter. Ønsket er at opnå så mange QALYs som muligt – holdt op imod de økonomiske konsekvenser af at anvende de undersøgte behandlingsstrategier. I CEA'en er effektmålet opgjort som 'tid i remission', hvor ønsket er, at være så længe i helbredsstadiet 'remission' som muligt – holdt op mod de økonomiske konsekvenser af at anvende de undersøgte behandlingsstrategier.

Utility-estimer til *Cost-utility analysen (CUA)*

Utility-værdierne er hentet fra publicerede CUA'er. Utility-værdierne i Tabel 32 repræsenterer helbredsrelateret livskvalitet (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) forbundet med hvert helbredsstadium og anvendes til at estimere behandlingseffekten.

Tabel 32 – Utility værdier anvendt i base case modellen til estimering af kvalitetsjusterede leveår. SE beregnet som 10% af gennemsnitsværdien

Input - helbredsstadier	Værdi (SE)	Distribution	Lav værdi	Høj værdi	Kilde
Baseline utility for moderat til svær depression	0,50	Beta	0,4020	0,5980	[99]

Tilbagefald (initial disutility)	-0,31		NA*	NA*	[100]
Respons	0,72	Beta	0,5789	0,8611	[11,12]
Remission	0,80	Beta	0,6432	0,9568	[11,12]
Akut rTMS	0,63	Beta	0,5065	0,7535	[12]

*Er ikke inkluderet i følsomhedsanalyse, hvorfor lav og høj værdi ikke er angivet.

Omkostningseffektivitetsanalyse (CEA)

Foruden CUA'en er der udarbejdet en analyse med effektmålet 'tid i remission'. Markov modellens struktur og inputestimater er ikke ændret, men akkumuleringen af behandlingseffekt sker kun for de patienter som opnår remission ved effekten 'tid i remission'.

8.1.3.8 Følsomhedsanalyser

For at undersøge robustheden af CUA'ens resultater er der udført deterministiske og probabilistiske følsomhedsanalyser. I nedenstående afsnit beskrives den metodiske tilgang til udførelsen af følsomhedsanalyserne.

Deterministiske følsomhedsanalyser

Der er foretaget deterministiske one-way følsomhedsanalyser på relevante enkeltstående inputparametre i CUA'en. Usikkerheden af inputparametrene er defineret på baggrund af minimum- og maksimumsværdier baseret på 95% CI eller +/- 10% af gennemsnitsværdien.

I tillæg til one-way analyserne, er der udført følgende tre scenarieanalyser:

Scenarieanalyse 1: Stepped care model, hvor ECT-behandling gives til 20% af ikke-responderende patienter efter rTMS eller standardbehandling. Denne scenarieanalyse har til formål at afspejle et trinvist klinisk patientforløb, hvor man går fra at anvende mindre intensive behandlinger til mere intensive behandling.

Scenarieanalyse 2: Anvendelse af iTBS protokol som har vist non-inferioritet i kliniske studier, der sammenligner denne protokol med HF-rTMS protokollen. iTBS protokollen anvendes som standard protokol i Region Midtjyllands TMS-klinikker og er langt hurtigere at gennemføre, hvilket betyder, at kapaciteten kan øges med anvendelse af denne protokol. Scenarieanalysen inkluderer omkostninger forbundet med 100% anvendelse af iTBS protokollen, med de samme effektestimater som i hovedanalysen.

Scenarieanalyse 3: I denne scenarieanalyse antages det, at alle patienter, der modtager et akut rTMS-behandlingsforløb, ligeledes modtager et udtrappingsforløb. De kliniske studier, der undersøger effekt og sikkerhed af rTMS er udført på 2-4 ugers forløb og afspejler udelukkende et akut rTMS-forløb. Det er derfor ikke muligt at afspejle en potentiel forbedring af effekten af at give et udtrappingsforløb. Denne scenarieanalyse ændrer derfor kun på omkostningerne forbundet med rTMS-forløb, og ikke på effekten af behandlingen, da det ikke har været muligt.

Scenarieanalyse 4: I denne scenarieanalyse ekskluderes patientafholdte omkostninger da disse ikke udgør reelle transfereringer.

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Til at undersøge den samlede parameterusikkerhed, har sekretariatet udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). PSA'en undersøger den beslutningsusikkerhed, der er forbundet med usikkerhed i alle inputparametre simultant i analysen. Analysen baserer sig på 10.000 tilfældige

genberegninger af analysens resultater. Disse genberegninger foretages på baggrund af de gennemsnitsværdier og den usikkerhed, der er forbundet med enkeltparametrene i analysen (angivet via standard error, SE). I analysen er der anvendt en betadistribution for *utility*-estimer, gammadistribution for omkostningsinputs med en standardafvigelse på 10-20% af middelværdien og betadistribution for resterende inputparametre. Resultatet af PSA'en illustreres som et *scatter plot* i et inkrementelt omkostningseffektivitetsplan og som en *cost-effectiveness acceptability curve* jf. resultatgennemgang afsnit 8.2.

8.1.4 Databehandling og analyse for undersøgelsesspørgsmål 8 – Budgetkonsekvensanalyse

For at undersøge de budgetmæssige konsekvenser, der er forbundet med at tilbyde rTMS som behandlingsmulighed til patienter med behandlingsresistent depression, udføres en budgetkonsekvensanalyse (BIA) som en kasseøkonomisk analyse, der tager udgangspunkt i de samlede regionale sundhedsbudgetter.

BIA'en beregner regionale udgifter ud fra en præmis om, at der er givet en positiv anbefaling af rTMS-behandling som tillæg til standardbehandling. BIA'en sammenligner to scenarier:

- En nuværende markedssituation, der reflekterer status quo uden en positiv eller negativ anbefaling fra Behandlingsrådet.
- En ny markedssituation, der reflekterer en positiv anbefaling fra Behandlingsrådet.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier. Det skal bemærkes, at BIA'en er baseret på antagelser om fremtidige markedssituationer og at markedssituationerne i de kommende fem år kan se anderledes ud, end angivet i nærværende BIA.

8.1.4.1 Tidshorisont og patientpopulation

BIA'en er udført for en femårig periode. Analysen tager udgangspunkt i år 2025 til og med år 2029. Patientpopulationen med moderat til svær depression er beregnet med udgangspunkt i en estimeret punktprævalens for voksne med depression på 3%. Det svarer til ca. 150.000 personer over 18 år [2,101]. Da punktprævalensen på 3% udgør personer med depression, kan det ikke udelukkes, at der i denne, også inkluderes lette depressioner. Det bemærkes dog, af tidligere danske prævalensstudier, at ca. 150.000 personer, på ethvert tidspunkt, forventes at have moderat til svær depression. Punktprævalensen, der angives i den danske litteratur varierer fra 2,3-3,3% [101,102].

Blandt patienter med moderat til svær depression skønnes 65% (knap 100.000 personer) at blive diagnosticeret eller at modtage behandling [2]. Resten udgør et mørketal af personer, som lever med en ubehandlet depression. Ubehandlede personer (35%) inkluderes ikke i nærværende BIA.

Ud af de 65% som diagnosticeres og behandles, er det estimeret, at ca. 14% (ca. 13.000 personer) bliver diagnosticeret og behandlet uden tilfredsstillende effekt [2]. Fagudvalget vurderer, at dette antal kan indikere størrelsen på patientpopulationen i Danmark som har en behandlingsresistent depression.

Fagudvalget estimerer, at ca. 50% af patienter med behandlingsresistent depression, er indiceret til rTMS-behandling. De resterende 50% af patienter med behandlingsresistent depression er enten ikke vurderet klinisk indiceret af forskellige årsager, eller ønsker ikke neurostimulationsbehandling.

For at inkludere en forventet årlig tilvækst af patienter med behandlingsresistent moderat til svær depression anvendes Danmarks Statistiks befolkningsfremskrivning.

Fagudvalget bemærker, at der kan være usikkerhed forbundet med størrelsen på den relevante patientpopulation til nærværende BIA. Dansk Depressionsdatabases årsrapport fra 2023 beskriver, at deres opgørelse i 2022 og 2023 udelukkende er baseret på patienter der har været indlagt i psykiatrien, hvilket var 3.719 patienter med depression registreret med aktionsdiagnosekoder (DF32.X, DF33.X, DF34.1X, DF06.32) [103]. Fagudvalget bemærker dog, at anvendelse af antallet af patienter fra Dansk Depressionsdatabase til estimering af patientpopulationen med moderat til svær depression, vil underestimere antallet, da patienter med moderat til svær depression i høj grad behandles ambulant. For at tage højde for usikkerhed ifm. størrelsen på den relevante patientpopulation, er der

foretaget følsomhedsanalyser som undersøger budgetkonsekvensen med udgangspunkt i en justering af patientpopulationen, se afsnit 8.1.4.4 .

Tabel 33 – Estimeret patientpopulation med behandlingsresistent depression. Der er anvendt befolkningsfremskrivning (tabellen FRDK123 www.statistikbanken.dk) for at beregne den fremtidige størrelse på patientpopulationen på baggrund af den generelle befolkning og prævalensen på patientpopulationen. Der er inkluderet populationen 18+ årige.

Estimering af relevant patientpopulation	År 2025	År 2026	År 2027	År 2028	År 2029
Punktprævalens depression 3%	144.128	144.680	145.243	145.718	146.182
65% diagnosticeres og behandles	93.683	94.042	94.408	94.716	95.018
14% uden tilfredsstillende effekt af behandling (vurderes behandlingsresistente)	13.116	13.166	13.217	13.260	13.303
Relevant population (50% af patienter med behandlingsresistent depression vurderes at være kandidater til rTMS-behandling – fagudvalgets estimat)	6.558	6.583	6.609	6.630	6.651

Nærværende BIA tager dermed udgangspunkt i, at der årligt er ca. 6.500 patienter, der er kandidater til behandling med rTMS (se Tabel 33).

Fagudvalget har en forventning om, at et gradvist optag af rTMS-behandling kan betyde, at en andel af patienter, som i dag vil være kandidater til ECT-behandling, i stedet kan være kandidater til rTMS-behandling. På nuværende tidspunkt estimeres det, at ca. 1.900 patienter årligt modtager ECT-behandling. Ud af de 1.900 patienter tilskrives 70% (1.330 patienter) en affektiv sindslidelse. Ud af den andel, er det estimeret at 77% (1.024 patienter) tilskrives hhv. depression uden psykotiske symptomer (70%) og depression med manisk episode (7%) årligt. De resterende 23% udgør depression med psykotiske symptomer, som ikke forventes at være kandidater til rTMS-behandling.

Da BIA'en også tager højde for, at det tager tid at implementere og igangsætte drift af rTMS-behandling i regionerne, er der taget udgangspunkt i et antaget markedsoptag (jf. Tabel 34) som da bliver udslagsgivende for, hvor mange nye patienter, der forventes at kunne opstarte i rTMS-behandling hvert år, de næste fem år. Det forventede markedsoptag i det nuværende og det nye scenarie er beskrevet i afsnit 9.1.4.2.

Estimerer af antal nye patienter pr. år, der modtager rTMS-behandling, givet en positiv anbefaling af Behandlingsrådet, kan ses i Tabel 33.

8.1.4.2 Scenarier og markedsoptag

I det nedenstående afsnit er antagelserne for de sammenlignede scenarier og for et forventet markedsoptag af rTMS-behandling i de to sammenlignede scenarier i analysen beskrevet.

Det nuværende scenarie og markedsoptag

Som beskrevet i Organisatoriske implikationer (afsnit 7) anvendes rTMS som behandling af patienter med behandlingsresistent depression i Region Midtjylland, Region Sjælland og Region Hovedstaden. Region Nordjylland og Region Syddanmark har på nuværende tidspunkt ikke rTMS-behandling i drift, men har begge planer om at indkøbe TMS-udstyr og implementere disse udvalgte steder i pågældende region. Baseret på informationer fra regionerne om antallet af unikke patientforløb estimeres det, at det nuværende markedsoptag af rTMS-behandling på nationalt plan er 7%. I det nuværende scenarie med et markedsoptag, der simulerer den naturlige udvikling i regionerne estimeres det, at 10% af patienterne vil blive behandlet med rTMS det første år, stigende lineært til 18% i år 5.

Det nuværende scenarie tager dermed udgangspunkt i, at der er rTMS-behandling i drift, og at de fremtidige planer, regionerne har, indikerer, at der er en positiv udvikling for optag af interventionen uanset om der kommer en positiv anbefaling fra Behandlingsrådet eller ej.

Det nye scenarie og markedsoptag

Det nye scenarie reflekterer, at der foreligger en positiv anbefaling fra Behandlingsrådet, hvilket betyder, at rTMS derfor bliver et udbredt behandlingstilbud for patienter med behandlingsresistent depression på nationalt plan. Dette scenarie baserer sig på en antagelse om, at alle fem regioner fremover kan tilbyde rTMS-behandling til patienter med behandlingsresistent depression.

Det nye scenarie tager udgangspunkt i, at en positiv anbefaling fra Behandlingsrådet vil øge anvendelse af intervention over de næste fem år. I det nye scenarie, med et markedsoptag der simulerer en hurtigere implementering af rTMS på tværs af regionerne, estimeres det, at 15% af patienterne vil blive behandlet med rTMS det første år, stigende lineært til 55% i år 5.

Forskellen i disse to markedsscenarier har betydning for hvor mange nye patienter, der forventes at opstarte i rTMS-behandling givet en positiv anbefaling. Budgetkonsekvensanalysens resultater opgøres på baggrund af differencen mellem disse to markedsscenarier hvert år de næste 5 år. Fagudvalgets estimat for meroptaget som følge af en positiv anbefaling over BIA'ens løbetid er angivet i Tabel 34.

Tabel 34 – Oversigt over det nye- og det nuværende scenarie med angivelse af det forventede årlige markedsoptag.

Markedsoptag	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nuværende scenarie, markedsoptag	10%	12%	14%	16%	18%
Nye scenarie, markedsoptag	15%	25%	35%	45%	55%
Difference i markedsoptag mellem nuværende og nye scenarie	5%	13%	21%	29%	37%

Fagudvalget estimerer, at ca. 20% af de patienter som i nuværende scenarie får ECT-behandling, i stedet vil behandles med rTMS i det nye scenarie. Disse 20% af 1.024 patienter udgør årligt ca. 200 patienter.

For at afspejle markedsoptaget af rTMS over den femårige periode, mellem det nye og nuværende scenarie jf. Tabel 34, er antallet af nye patienter, som forventes at modtage rTMS-behandling i stedet for ECT-behandling beregnet. Det er dermed forventningen, at den gradvise øget anvendelse af rTMS-behandling i regionerne, vil medføre en tilsvarende gradvis øget allokering af patienter fra ECT-behandling til rTMS-behandling jf. differencen i markedsoptag angivet i Tabel 34. Antallet af nye patienter som vil få rTMS behandling, som konsekvens af en positiv anbefaling, er angivet i Tabel 35.

Tabel 35 – Nye patienter i behandling med rTMS. Fagudvalgets estimat af hvor mange patienter der vil påbegynde rTMS-behandling som følge af en positiv anbefaling. Der er her tale om antallet af patienter, der påbegynder rTMS-behandling i tillæg til antallet, der ville forventes uden en positiv anbefaling.

Antal nye patienter der opstarter grundet anbefaling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nye patienter i rTMS-behandling, n	328	528	532	535	538

Nye patienter, der modtager rTMS-behandling i stedet for ECT-behandling, n	10	27	43	59	76
Total antal nye patienter i rTMS-behandling, n	338	555	575	594	614

8.1.4.3 Opgørelse af udgifter

De gennemsnitlige udgifter pr. patient til rTMS som tillæg til standardbehandling og standardbehandling alene varierer over årene, afhængig af sandsynligheden for at være i respons, remission eller tilbagefald, hvorfor det er nødvendigt, i BIA'en, at arbejde med differentierede årlige udgifter. Opgørelsen af udgifterne i BIA'en, er derfor gennemført ved hjælp af den sundhedsøkonomiske model, som også er anvendt til at udføre de sundhedsøkonomiske analyser. De estimerede udgifter over den femårige periode, er visualiseret i bilag 5.6.3 og 5.6.4.

De regionale udgifter der inkluderes i nærværende BIA udgøres af følgende:

- Personaleressourcer til udførsel af rTMS-behandling, se Tabel 28
- Udgifter til standardbehandling (medicin, opfølgning), se Tabel 30
- Undgåede udgifter forbundet med allokering af en andel kandidater fra ECT-behandling til rTMS-behandling.
- Udgifter til indkøb af rTMS udstyr, årlig service og uddannelse af personale til udførsel af rTMS-behandling se Tabel 27

Patientdrevne udgifter forbundet med behandling (rTMS-behandling, standardbehandling og ECT-behandling)

Med patientdrevne udgifter refereres der til udgiftselementer, som varierer som følge af antallet af patienter, f.eks. udgifter til behandlingssessioner mv. De årlige patientdrevne udgifter til rTMS, og standardbehandling er inkluderet i BIA'en på samme vis som i den sundhedsøkonomiske analyse. Dvs. at akkumuleringen af udgifter over BIA'ens løbetid baserer sig på de inkluderede sandsynligheder for at opnå hhv. respons, remission og tilbagefald over tid.

Udgifter til ECT-behandling er inkluderet, da fagudvalget vurderer, at en øget anvendelse af rTMS-behandling på nationalt plan forventes at kunne reducere antallet af udførte ECT-behandlinger med 20% og dermed medføre besparelser på ECT-behandlinger i takt med øget udgifter til udførsel af rTMS-behandling. Årsagen hertil er, at jo flere patienter som kan behandles med god effekt tidligere i sygdomsforløbet, kan medføre, at færre patienter opnår en sygdomsforværring som kan indicere ECT-behandling.

Fællesudgifter til rTMS udstyr samt service og uddannelse

Med fællesudgifter refereres der til udgiftselementer, hvis størrelse ikke er væsentligt drevet af antallet af patienter, der skal behandles, herunder rTMS-udstyr, der kan anvendes til behandling af flere patienter, men hvor det præcise antal ikke er drivende for udgiften. Fagudvalget vurderer, at en patient med behandlingsresistent depression i gennemsnit modtager 41 rTMS-behandlinger (30 behandlinger i det akutte behandlingsforløb og udtrappingsforløb bestående af 11 behandlinger). Med antagelse om, at en gennemsnitlig patient modtager 41 behandlinger i en akut- og udtrappingsserie estimeres det, at hver maskine kan behandle 122 unikke patienter pr. år ved maksimal kapacitet, se tabel over kapacitetsberegning i bilag 5.6.2. Baseret på maskinens årlige kapacitet på 122 unikke patientforløb samt den beregnede udvikling i patientpopulationens anvendelse mellem det nuværende og nye scenarie, er det antaget i BIA'en, at der i gennemsnit indkøbes fire TMS-maskiner hvert år, de næste fem år, på nationalt plan.

Udgifter til uddannelse af personale består af kursusudgifter som er inkluderet jf. belysning af Organisatoriske implikationer afsnit 0 og Tabel 27. Fagudvalget antager at der, for hver TMS-maskine, er behov for i gennemsnit at uddanne tre sundhedsprofessionelle.

8.1.4.4 Følsomhedsanalyser

For at undersøge, hvordan resultatet af BIA'en påvirkes i relation til usikkerhed i inputparametre og opstillede antagelser, er der foretaget en række følsomhedsanalyser, som beskrevet nedenfor.

Følsomhedsanalyse 1a og 1b: Estimatet for patientpopulationen er behæftet med usikkerhed. Der er foretaget følsomhedsanalyser, som undersøger budgetkonsekvenserne ved at ændre andelen af patientgruppen som ikke opnår effekt af behandling og dermed vurderes behandlingsresistente, til hhv. 10% (følsomhedsanalyse 1a) og 20% (følsomhedsanalyse 1b) fremfor 14% (hovedanalysen).

Følsomhedsanalyse 2: De forventede besparelser i form af færre ECT-behandlinger, er behæftet med usikkerhed. Det er usikkert hvordan en bredere anvendelse af rTMS-behandling, vil påvirke anvendelsen af ECT-behandling på sigt. Udgifter til ECT-behandling er derfor ekskluderet i denne følsomhedsanalyse mhp. udelukkende at illustrere de samlede regionale udgifter der er forbundet med at udbrede rTMS-behandling på nationalt plan.

Følsomhedsanalyse 3a og 3b: Prognoser af et fremtidigt markedsoptag ved en nuværende og en ny markedssituation er behæftet med usikkerhed. I hovedanalysen er det antaget, at 55% af populationen forventes behandlet med rTMS over en femårig periode. Denne følsomhedsanalyse undersøger andre antagelser for markedssituationen. Der udarbejdes derfor en følsomhedsanalyse, der viser 100 % markedsoptag for det nye scenarie. Den følsomhedsanalyse illustrerer budgetkonsekvenserne, hvis alle potentielle patienter kom i behandling over BIA'ens femårig periode. Derudover udarbejdes der en følsomhedsanalyse, der viser 20% markedsoptag over fem år i det nye markedsscenarie for at illustrere budgetkonsekvenserne, hvis kun 20% af patienterne kom i behandling over BIA'ens femårige periode. Det nuværende markedsscenarie som sammenlignes med det nye markedsscenarie forbliver som defineret i hovedanalysen.

8.2 Resultater for de sundhedsøkonomiske analyser

Den sundhedsøkonomiske analyse belyser omkostningseffektiviteten af rTMS som tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene.

Undersøgelsesspørgsmål 7

Undersøgelsesspørgsmålet har til formål at belyse omkostningseffektiviteten af rTMS som tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene

Den sundhedsøkonomiske analyse rapporteres med to forskellige effektmål, men inkluderer ellers samme modelstruktur og omkostninger.

De to effektmål rapporteres som;

- CUA med effektmålet QALY
- CEA med effektmålet tid i remission.

Først præsenteres resultaterne af base-case analyserne for de sundhedsøkonomiske analyser (CUA og CEA); dernæst resultaterne af de udførte følsomhedsanalyser. Der er udelukkende udført følsomhedsanalyser på CUA'en som anses for at være primæranalysen.

Tabel 36 - Oversigt over gennemsnitlige akkumulerede omkostninger og effekter pr patient for CUA'en og CEA'en for rTMS som tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene.

	rTMS som tillæg til standardbehandling	Standardbehandling alene
Regionale omkostninger		
rTMS-behandlingsforløb	31.311	0
rTMS udstyr	3.400	0
Standardbehandling	162.248	172.125
Patientafholdte omkostninger		
Patienttid brugt på rTMS-behandling og transport	14.519	0
Effekter		
Kvalitetsjusterede leveår	1,83	1,65
Uger i remission	17 uger	0,26 uge

Tabel 37 - Resultat af CUA'en DKK/QALY for rTMS som tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene.

Intervention	Totalomkostning, DKK	QALY	Difference, DKK	Difference, QALY	ICER, DKK/QALY	Dominans
rTMS som tillæg til standardbehandling	211.478	1,83	39.353	0,18	209.890	ikke dominans
Standardbehandling alene	172.125	1,65	-	-	-	-

Resultatet af CUA'en er angivet i

Tabel 37. I løbet af modellens treårige tidshorizont akkumuleres der for behandling med rTMS som tillæg til standardbehandling en totalomkostning på 211.478 DKK og 1,83 QALYs, mens der for standardbehandling alene akkumuleres 172.125 DKK og 1,65 QALYs. De højere omkostninger forbundet med rTMS som tillæg til standardbehandling (forskel: 39.353 DKK) drives af, at rTMS-behandling består af et langvarigt behandlingsforløb med daglige behandlinger over en længere periode. Der er dermed et stort ressourcetræk på personale og på patienterne forbundet med denne form for behandling.

Tabel 38 – Resultat af CEA'en DKK/uge i remission for rTMS som tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene.

Intervention	Totalomkostning, DKK	Uger i remission	Difference, DKK	Difference, uger i remission	ICER, DKK/uge i remission	Dominans
rTMS som tillæg til standardbehandling	211.478	17 uger	39.353	16,74	2.351	Ikke dominans
Standardbehandling alene	172.125	0,26 uge	-	-	-	-

Tabel 38 viser resultaterne af CEA'en som opgør omkostningerne forbundet med at øge patienternes tid i remission inden for analysens treårige tidshorizont. Base case resultaterne indikerer, at det i gennemsnit koster 2.351 DKK pr uge i remission ved anvendelse af rTMS som tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Resultatet indikerer, at rTMS er en effektiv behandling mod behandlingsresistent depression som medfører, at behandlingsforløb med rTMS resulterer i, at patienter i høj grad opnår og forbliver længere tid i remission.

8.2.1 Følsomhedsanalyser

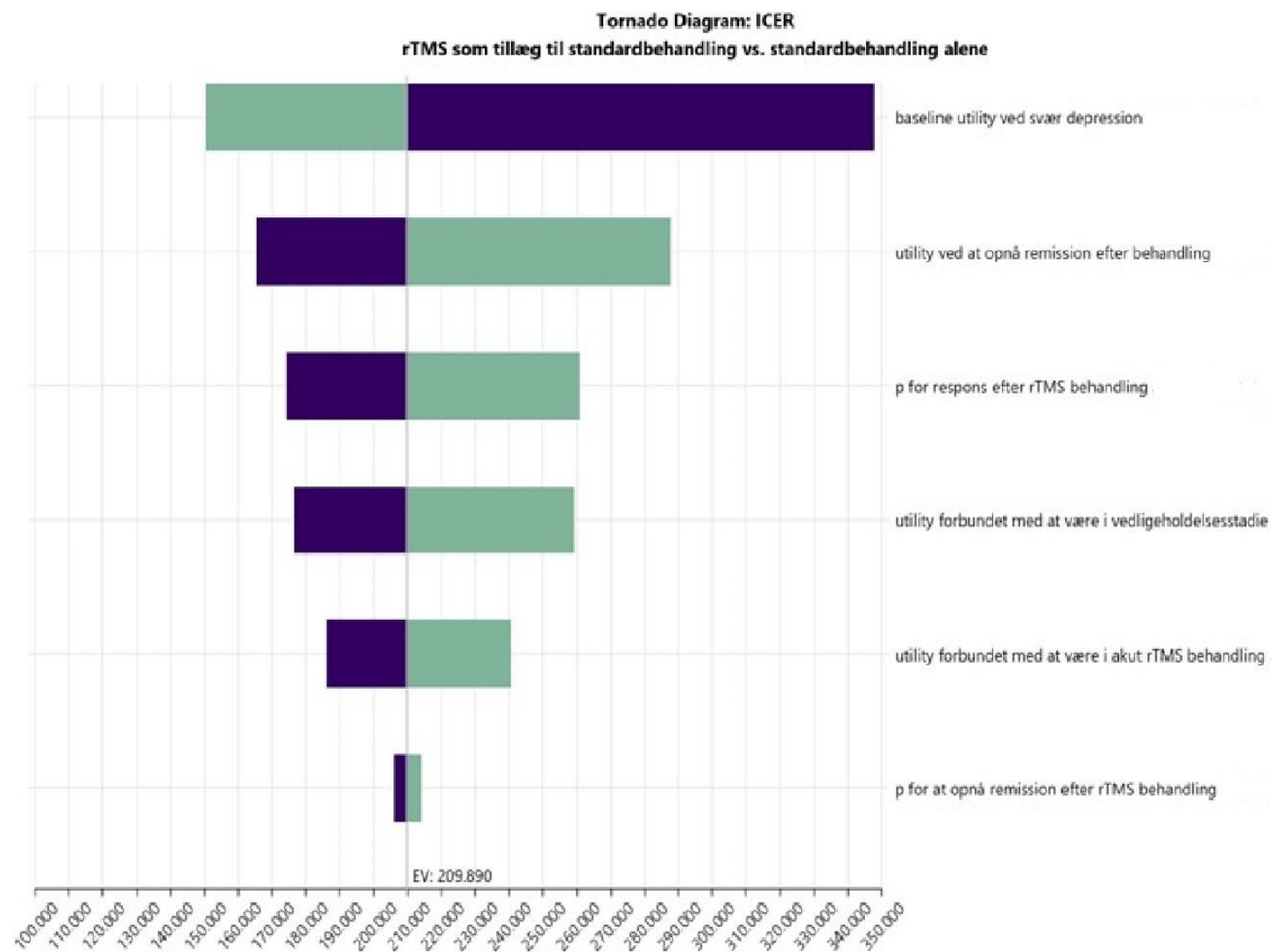
Der er udført følsomhedsanalyser på CUA'en. Følsomhedsanalyserne har til formål at undersøge, hvor robuste resultaterne er i forhold til usikkerheder, der behæfter analyserne. Resultaterne præsenteres i de nedenstående afsnit.

8.2.1.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Der er udført en række *one-way* følsomhedsanalyser. I tillæg hertil er der udført en række scenarieanalyser, som har til formål at undersøge betydningen af usikkerheder ved principielle antagelser for de sundhedsøkonomiske analyser. Bevæggrunden for de udførte scenarieanalyser er beskrevet i afsnit 8.1.3.8 . *One-way* følsomhedsanalyserne er præsenteret i tornadodiagrammet.

I tornadodiagrammet i Figur 10 og oversigten over *one-way* analyserne i bilag 5.5 ses de seks parametre, hvis usikkerhed har størst betydning for analysens resultat. Baseline HRQoL ved svær depression er den eneste enkeltparameter som resulterer i en højere ICER ved en forøgelse i værdien. De resterende enkeltparametre vil resultere i en reduktion af ICER ved en forøgelse i værdien. Enkeltparametrene 'baseline HRQoL ved svær depression' og 'HRQoL forbundet med remission' minimums- og maksimumsværdier har størst indflydelse på ICER resultatet. Antagelser og data på HRQoL er generelt de enkeltstående mest drivende parametre for analysens resultat (4/6 af de mest indflydelsesrige parametre er relateret til HRQoL). Dernæst er det de kliniske parametre. Der forekommer ikke nogen omkostningsparametre i tabellen, hvilket kan indikere at omkostninger, med den usikkerhed der er inkluderet for disse, ikke er drivende for usikkerheden forbundet med analysen. Ingen af de undersøgte parametre kan enkeltstående forårsage at rTMS er mindre effektiv i relation til effektmålet QALYs set i forhold til standardbehandling, ligesom ingen af de undersøgte parametre enkeltstående kan mindske omkostninger forbundet med rTMS i en sådan grad, at anvendelse heraf er omkostningsbesparende set i forhold til standardbehandling.

Figur 10 – Tornadodiagram. One-way analyser gennemført for cost-utility analysen. De grønne barer indikerer påvirkningen af resultatet af CUA'en i relation til den lave værdi for den pågældende parameter. De lilla barer indikerer påvirkningen af resultatet af CUA'en i relation til den høje værdi for den pågældende parameter. Der er medtaget de parametre. Hvis spænd kan påvirke resultatet mest.



I tillæg til *one-way* analyserne, er der udført følgende tre scenarieanalyser, som har til formål at undersøge betydningen af forskellige antagelser for behandlingsforløbet på ICER.

Scenarieanalyse 1 som inkluderer ECT-behandling for en andel af de patienter som ikke responderer på hhv. rTMS eller standardbehandling, har stor indflydelse på ICER (55.127 DKK/QALY). På grund af den ringe effekt af standardbehandling på patientgruppen, er 20% en relativt stor andel af patientpopulationen som akkumulerer effekten og omkostningerne af ECT-behandling. Derfor ses de akkumulerede omkostninger at tilnærme sig hinanden og mens den inkrementelle effektforskel forbliver den samme som i hovedanalysen, med flest QALYs akkumuleret i rTMS-behandlingen.

Det har stor betydning for resultatet, om man anvender iTBS protokollen fremfor HF-rTMS protokollen. Der ses en forskel i ICER fra 209.890 DKK/QALY (base case) til 160.343 DKK/QALY i scenarieanalysen.

Tabel 39 - Oversigt over resultater af scenarieanalyser. Scenarieanalyserne er udelukkende udarbejdet med udgangspunkt i CUA'en. Effekter er angivet i tabellen med to decimaler. Resultatet er beregnet pba. fire decimaler.

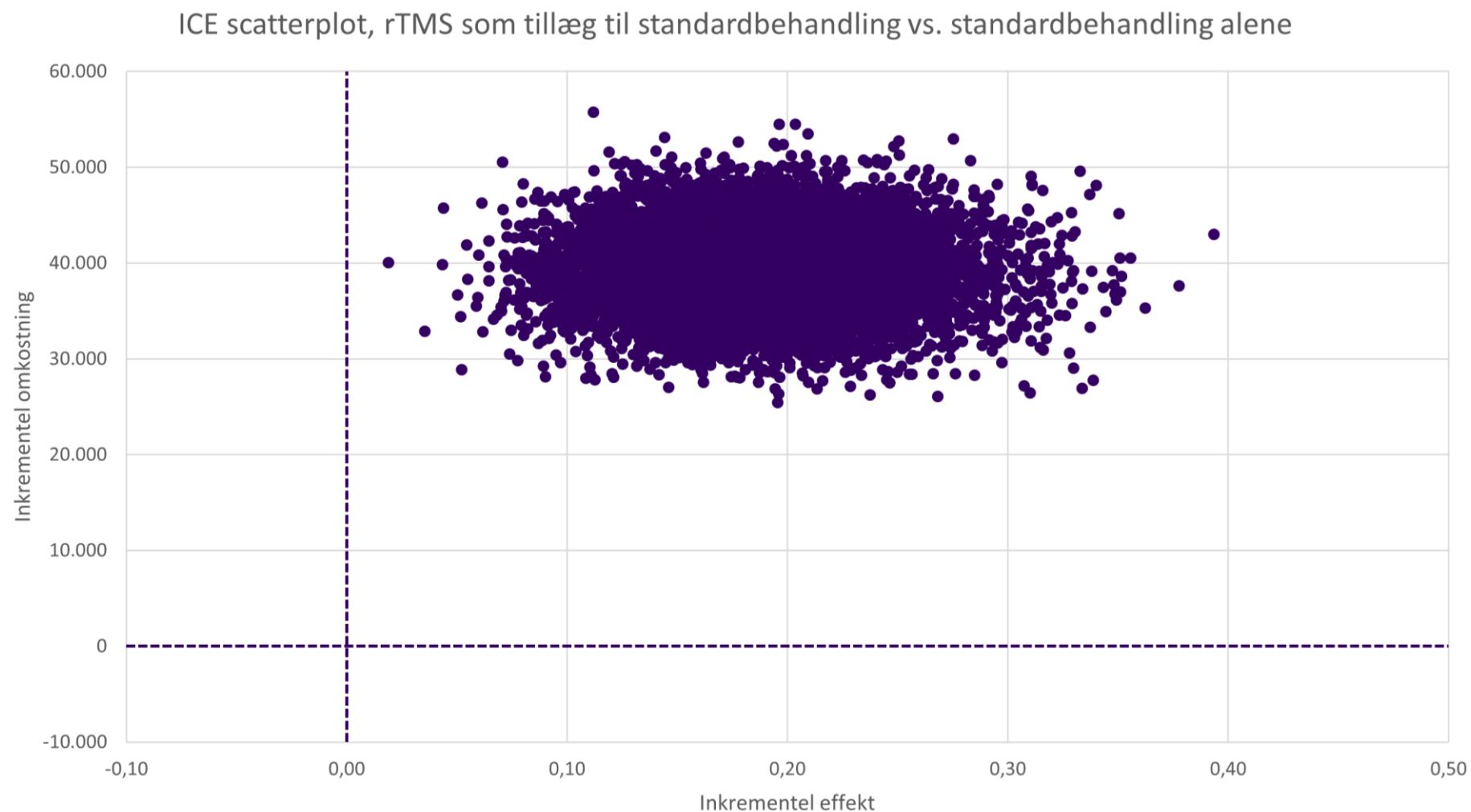
Følsomheds-analyse	Behandlingsstrategi	Totalomkostning, DKK	Effekt-mål	ΔC , DKK	ΔE	ICER
Scenarie 1						
Ændring kort angivet: Ud af de patienter der ikke responderer på rTMS plus standardbehandling, modtager 20% ECT-behandling og ud af de patienter der ikke responderer på standardbehandling alene, modtager 20% ECT-behandling.						
Intervention	rTMS + standardbehandling + ECT(v. 20% non-responders)	213.956	1,90	8.988	0,16	55.127
Komparator	Standardbehandling + ECT(v. 20% non-responders)	204.967	1,73			
Scenarie 2						
Ændring kort angivet: Anvendelse af iTBS protokol i stedet for HF-rTMS. iTBS protokollen er hurtigere at gennemføre og reducerer dermed personaleressourcer for TMS-behandleren.						
Intervention	iTBS + standardbehandling	202.188	1,83	30.063	0,18	160.343
Komparator	Standardbehandling alene	172.125	1,65			
Scenarie 3						
Ændring kort angivet: Antager at 100% af patienter i rTMS-behandling modtager udtrapningsbehandling med rTMS efter et akut rTMS-forløb. OBS. Effekt af behandling er ikke ændret.						
Intervention	rTMS (akut og udtrapningsforløb) + standardbehandling	223.140	1,83	51.015	0,18	288.160
Komparator	Standardbehandling alene	172.125	1,65			
Scenarie 4						
Ændring kort angivet: Der medtages ikke patientafholdte omkostninger, da disse omkostninger ikke afspejler reelle transferinger						

Intervention	rTMS + standardbe- handling	196.959	1,83	24.834	0,18	132.453
Komparator	Standardbehandling alene	172.125	1,65			

8.2.1.2 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Resultatet af PSA'en er illustreret i det inkrementelle omkostningseffektivitets-*scatter* plot visualiseret i Figur 11 og *cost-effectiveness acceptability* kurven (CEAC) visualiseret i Figur 12. Af *scatter* plottet i Figur 11 ses 10.000 genberegnete ICER-resultater ud fra hovedanalysen. Disse iterationer er beregnet med udgangspunkt i tilfældige trækninger fra de distributioner, der er inkluderet for inputparametrene, og den usikkerhed, der behæfter disse. PSA'en og spredningen af datapunkterne på *scatter* plottet indikerer, at der er 100% sandsynlighed for, at der ved behandling med rTMS som tillæg til standardbehandling akkumuleres flere omkostninger og flere QALYs sammenlignet med standardbehandling alene.

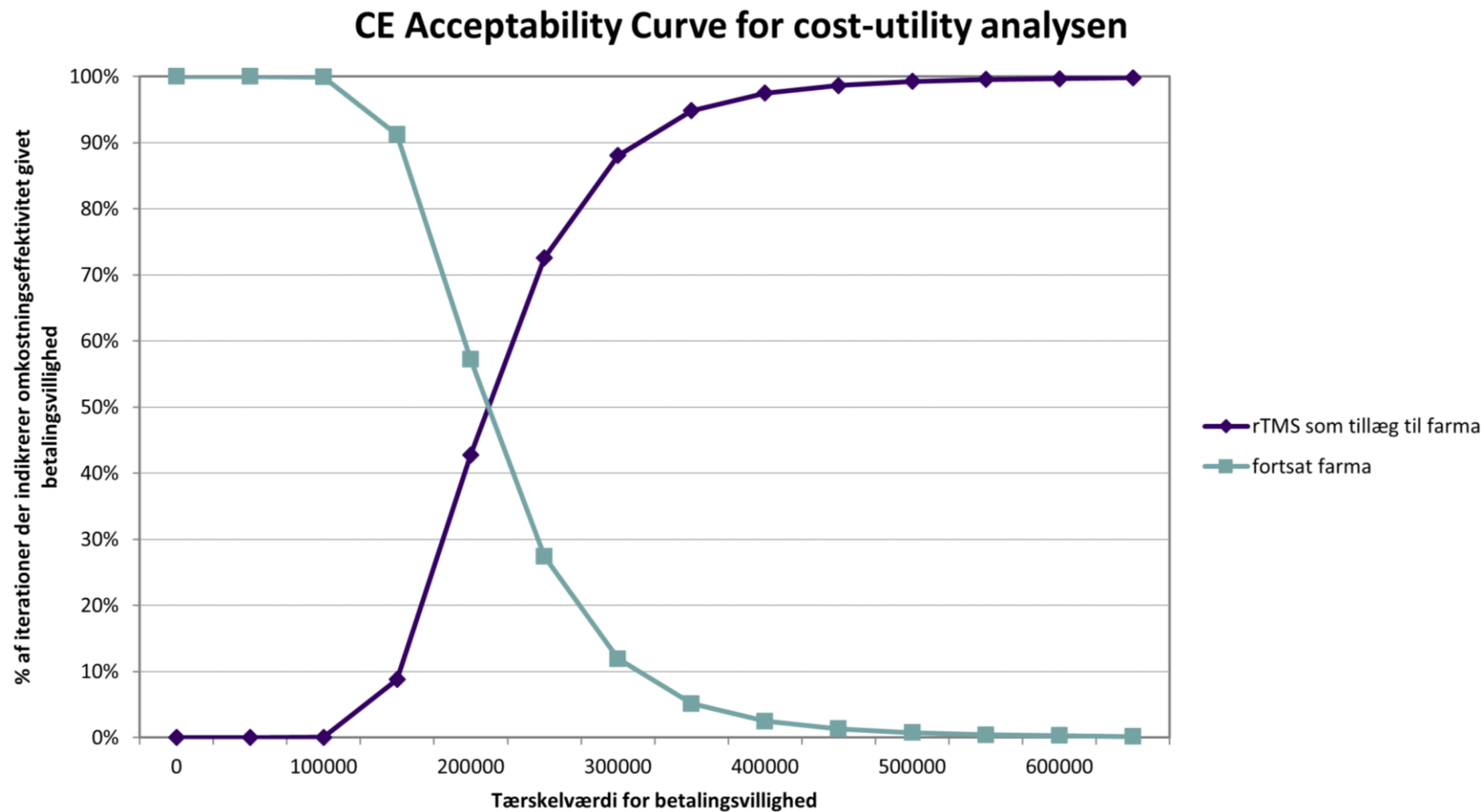
Figur 11 – ICE scatterplot af *cost-utility* analysen af rTMS som tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene.



CEAC-kurven på Figur 12 illustrerer sandsynligheden for, at behandling med rTMS som tillæg til standardbehandling er omkostningseffektiv i forhold til standardbehandling alene ved forskellige grader af betalingsvillighed i relation til effektmålet QALYs. Ved en betalingsvillighed på DKK 0/QALY er der 0% sandsynlighed for at rTMS som tillæg til standardbehandling er omkostningseffektivt. Ved en betalingsvillighed på DKK200.000/QALY er der 43%

sandsynlighed for at rTMS som tillæg til standardbehandling er omkostningseffektiv sammenlignet med standardbehandling alene og ved en betalingsvillighed på DKK 300.000/QALY er der 88% sandsynlighed for at strategien 'rTMS som tillæg til standardbehandling' er omkostningseffektiv og modsat 12% sandsynlighed for at strategien 'standardbehandling' alene er omkostningseffektiv. >99% sandsynlighed opnås ved en betalingsvillighed på 500.000 DKK/QALY.

Figur 12 – CEAC kurve for *cost-utility* analysen af rTMS som tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene.



8.2.2 Opsummering for de sundhedsøkonomiske analyser

Hovedanalysen af CUA'en der sammenligner anvendelse af rTMS plus standardbehandling overfor standardbehandling alene resulterer i en ICER på 209.809 DKK/QALY. Til perspektivering af dette resultat, kan det nævnes at ICER'en fra CUA'en udført af Ontario Health ligger på 113.617 DKK/QALY (KURS 4,97) og ICER'en fra CUA'en udført af Health Technology Wales ligger på 244.635 DKK/QALY (KURS 8,67). Det skal dog bemærkes, at deres Markov model struktur er anderledes end nærværende analyses modelstruktur, da de to tidligere HTA'er, i interventionsstrategien, inkluderer omkostninger og effekter forbundet med ECT-behandling for 35% af de patienter som ikke responderer på rTMS-behandling. Fagudvalget bemærker, at det kan være svært at gennemskue de isolerede effekt- og omkostningsakkumulering af rTMS, når effekten af ECT-behandling inkluderes i hovedanalysen. Resultatet af en sundhedsøkonomisk analyse der inkluderer en øvrig intervention i modellen, end den man ønsker at undersøge, kan potentielt risikere at drive resultatet af ICER'en. Hertil bemærkes, at ECT-behandling er forbundet med god effekt for patientgruppen og høje omkostninger. Derfor er dette trinvis kliniske forløb i nærværende analyse udelukkende undersøgt som en scenarieanalyse, der har til hensigt at afspejle den kliniske praksis som anvendes i Danmark for den konkrete patientpopulation.

Der er ikke inkluderet tabt arbejdsfortjeneste i nærværende sundhedsøkonomiske analyse jf. Behandlingsrådets metodiske rammer. CEA med effektmålet 'tid i remission', med en ICER på 2.351 DKK/uge i remission, kan give en indikation af, hvad det gennemsnitligt koster at vinde en uge i remission.

At være i remission betyder (jf. afsnit 5.2.1), at patienten opnår samme psykologiske og sociale funktionsniveau, som før begyndelsen af depressionen. Det kan dermed have en positiv betydning for, om patienten vurderes arbejdsdygtig. Et canadisk studie har undersøgt fraværsrater blandt patienter med svær depression, på tværs af canadiske provinser og finder, at op mod 53% af patienter med svær depression er udenfor arbejdsmarkedet, på grund af deres sygdom [104]. Fravær fra arbejdsmarkedet kan koste samfundet i tabt arbejdsfortjeneste 34.055 DKK pr. måned (2023-niveau) [105]. Fagudvalget vurderer, at denne samfundsomkostning pr måned står på mål med den gennemsnitlige ekstraomkostning pr ekstra tid i remission, som denne analyse viser. Det skal ligeledes bemærkes, at tidligere sundhedsøkonomiske studier, som har evalueret omkostningseffektiviteten af rTMS har anvendt et samfundsperspektiv [83,84] og begge analyser konkluderer, at rTMS er omkostningseffektiv.

Scenarieanalyserne viser, at det har stor indflydelse på resultatet såfremt der inkluderes ECT-behandling i modelstrukturen til 20% af de patienter som ikke responderer på hhv. rTMS eller standardbehandling (ICER: 55.127 DKK/QALY). Fagudvalget bemærker, at der i et behandlingsforløb for den undersøgte patientpopulation, vil være nogle patienter, som grundet manglende respons på rTMS-behandling og standardbehandling, vil modtage ECT-behandling, hvorfor scenariet i høj grad afspejler klinisk virkelighed. Fagudvalget vurderer dog, at ICER'en i høj grad er drevet af omkostninger og effekter af ECT-behandling. Det har ligeledes stor betydning for resultatet, om der anvendes iTBS protokol fremfor HF-rTMS protokol. Der ses en forskel i ICER fra 209.890 DKK/QALY i hovedanalysen til 160.343 DKK/QALY i scenarieanalysen. Fagudvalget bemærker, at den voksende erfaring med anvendelse af rTMS på tværs af Danmark, forventeligt vil resultere i langt hyppigere brug af iTBS protokollen fremfor HF-rTMS og LF-rTMS protokollerne. iTBS protokollen er langt hurtigere at gennemføre, hvor selve behandlingen tager ca. 3 minutter fremfor HF-rTMS hvor selve behandlingen tager ca. 18 minutter.

8.3 Resultater for budgetkonsekvensanalysen

Undersøgelsesspørgsmålet har til formål at belyse konsekvenserne for de regionale sundhedsbudgetter, hvis Behandlingsrådet anbefaler en national anvendelse af rTMS som tillæg til standardbehandling for patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression.

Undersøgelsesspørgsmål 8

Hvad er de forventede budgetmæssige konsekvenser af national implementering af rTMS til patienter med behandlingsresistent moderat til svær unipolar depression?

På baggrund af budgetkonsekvensanalysen estimeres det, at en national anvendelse af rTMS som tillæg til standardbehandling for voksne patienter med behandlingsresistent depression, vil summere til en samlet budgetkonsekvens på ca. 45 mio. DKK over en femårig periode. Resultatet for budgetkonsekvensanalysen er rapporteret i Tabel 40.

Denne budgetkonsekvensanalyse dækker over udgifter til indkøb af teknologi, årlig serviceaftale, certificering af personale, personaleressourcer forbundet med rTMS-behandling, medicin og opfølgning herpå samt undgåede udgifter forbundet med ECT-behandling. BIA'ens samlede årlige budgetkonsekvens indikerer en gradvis reduktion i udgifter fra år et til år fem af analysens totale budgetkonsekvenser. Fagudvalget bemærker, at anvendelse af rTMS som tillægsbehandling til standardbehandling kan have potentiale til at reducere behovet for ECT-behandling på sigt, for en andel af patientpopulationen. De observerede undgåede udgifter til ECT-behandling der akkumuleres årligt, afspejler den forventede allokering af en andel af patienter fra ECT-behandling som overgår til rTMS-behandling det enkelte år. BIA'en afspejler, at de budgetmæssige konsekvenser ikke er stabiliseret inden for BIA'ens tidshorisont, dvs. yderligere påvirkning af budgetterne må forventes efter analysens tidshorisont.

I bilag 5.6.2 til 5.6.5 fremgår de regionale udgifter forbundet med behandlingerne over BIA'ens femårige periode.

Tabel 40 - Oversigt over budgetkonsekvenser ved positiv anbefaling af anvendelse af rTMS-behandling over den femårige tidshorisont.

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Total
Årligt antal nyopstartede patienter i rTMS-behandling						
Årligt antal nyopstartede i rTMS-behandling pga. anbefaling	338	555	575	594	614	
Heraf årligt antal nyopstartede i rTMS-behandling som overgår fra ECT-behandling pga. anbefaling	10	27	43	59	76	
Udgifter og undgåede udgifter						
Personaleudgifter til rTMS-behandling	9.324.584	17.125.189	20.810.905	24.625.822	28.542.361	100.428.861
Standardbehandling (medicin og opfølgning)	-1.350.553	-3.358.993	-5.209.595	-7.054.550	-8.959.078	-25.932.769
Personaleudgifter og udstyr til ECT-behandling	-1.324.045	-3.924.005	-7.286.288	-11.404.412	-16.276.333	-40.215.083
TMS-udstyr	1.840.000	1.840.000	1.840.000	1.840.000	1.840.000	9.200.000
Årlig service af TMS-udstyr	60.000	120.000	180.000	240.000	300.000	900.000
Certificering af personale i rTMS-behandling	180.000	180.000	180.000	180.000	180.000	900.000
Budgetkonsekvenser ved anbefaling om anvendelse	8.729.987	11.982.191	10.515.021	8.426.859	5.626.951	45.281.009

Tabel 41 - Oversigt over resultater for følsomhedsanalyser udført for budgetkonsekvensanalysen

Følsomhedsanalyse	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Total
Følsomhedsanalyse 1a – andel uden effekt af antidepressiv behandling 10% (base case 14%)	6.242.205	8.348.160	6.916.891	4.882.019	2.744.384	29.133.659
Følsomhedsanalyse 1b – andel uden effekt af antidepressiv behandling 20% (base case 14%)	11.765.434	17.717.730	17.277.691	16.299.303	15.217.512	78.277.672
Følsomhedsanalyse 2 – budgetkonsekvenser uden <u>undgåede udgifter</u> til ECT-behandling	10.054.031	15.906.196	17.801.310	19.831.272	21.903.284	85.496.092
Følsomhedsanalyse 3a – 100% markedsoptag af rTMS-behandling over 5 år	18.982.993	29.100.435	26.871.032	23.402.053	19.677.257	118.033.770
Følsomhedsanalyse 3b – 20% markedsoptag af rTMS-behandling over 5 år	1.898.299	418.430	393.354	1.715.795	165.990	4.591.869

8.3.1 Følsomhedsanalyser

De udførte følsomhedsanalyser er beskrevet i afsnit 8.1.3.8 og resultaterne heraf er angivet i Tabel 41 - Oversigt over resultater for følsomhedsanalyser udført for budgetkonsekvensanalysen. Ændringen er beskrevet i tabellen og øvrige antagelser i den enkelte analyse er ens med hovedanalysen. Ingen af følsomhedsanalyserne ændrer på, at implementering og anvendelse af rTMS som tillæg til standardbehandling medfører en merudgift for regionerne. Overordnet set har det en stor betydning for regionernes samlede budgetter, om man justerer op eller ned på størrelsen af patientpopulationen, da de drivende udgiftsparametre er patientdrevet (de største udgifter følger patienterne) og afhænger af, hvor mange der behandles. Derudover har det stor betydning for regionernes budgetter over de næste fem år, hvordan et markedsoptag i og på tværs af regionerne bliver. Et langsomt optag er selvsagt billigere end en hurtig national implementering og drift. De følsomhedsanalyser som påvirker budgetterne mest i en udgiftsdrivende retning, er følsomhedsanalyse 1b, 2 og 3, som estimerer en større patientpopulation der er kandidater til rTMS-behandling (78 mio. DKK), et scenarie hvor der ikke inkluderes undgåede udgifter forbundet med ECT-behandling (85 mio. DKK) og en analyse som illustrerer 100% markedsoptag af rTMS-behandling over fem år, som indikerer at alle kandidater bliver behandlet (118 mio. DKK). De to følsomhedsanalyser som påvirker budgetterne i en udgiftsbesparende retning er 1a og 3b som estimerer en mindre patientpopulation som er kandidater til rTMS-behandling (29 mio. DKK) og en analyse som illustrerer 20% markedsoptag af rTMS-behandling over fem år, relativt til det forventede markedsoptag i det nuværende scenarie (5 mio. DKK).

8.3.2 Opsummering for undersøgelsesspørgsmål 8

Hovedanalysen af BIA'en resulterer i en total budgetkonsekvens på ca. 45 mio. DKK over en femårig periode. Resultatet er følsomt overfor antal nyopstartede i rTMS-behandling hvert år. Denne beregning af antal nyopstartede årligt, er direkte påvirket af differencen i markedsoptaget mellem det nuværende og det nye scenarie over de næste fem år. At fastsætte et 'nuværende markedsoptag' som svarer til status quo (dvs. uden en positiv eller negativ anbefaling) er forbundet med usikkerhed, da det er svært at forudse regionernes planer om indkøb og implementeringshastighed af TMS-maskiner og rTMS-behandling de næste fem år. Ligeledes kan et nyt markedsscenarie med en positiv anbefaling være behæftet med usikkerhed, da der er mange faktorer som spiller ind i en fremtidig implementering og mulighed for at igangsætte driften af rTMS-behandling i regionerne.

Ser man på den årlige samlede budgetkonsekvens som udvikles hen over den femårige periode, bemærkes en løbende reduktion i de akkumulerede regionale udgifter. Denne reduktion er hovedsageligt forårsaget af undgåede udgifter forbundet med ECT-behandling. Fagudvalget vurderer, at bredere anvendelse af rTMS-behandling på nationalt plan, forventeligt vil resultere i reduceret anvendelse af ECT-behandling over tid, da effekten af rTMS vil resultere i, at færre vil blive kandidater til ECT-behandling. I budgetkonsekvensanalysen er disse undgåede udgifter et resultat af, at patienter over tid flyttes fra ECT-behandling til rTMS-behandling, således at de undgår udgifter til ECT-behandling, men i stedet akkumulerer udgifter til rTMS-behandling. Øvrige årlige undgåede udgifter er resultatet af et reduceret forbrug af medicin, som forventes at afspejle klinisk praksis, hvor patienter i remission kan få reduceret deres medicinforbrug. Det er dog klinisk praksis at patienter i remission fortsat vil være i forebyggende behandling med antidepressiv medicin mhp. at reducere risikoen for tilbagefald, men det er klinisk praksis at man kan udtrappes af nogle præparater. Fagudvalget vurderer samlet set, at de undgåede udgifter der akkumuleres over tid, er realiserbare med den påviste effekt på remissionsraten blandt patientgruppen.

Bredere anvendelse af rTMS-behandling kan ligeledes have potentiale til at reducere antallet af indlæggelser i psykiatrien. Eventuelle undgåede udgifter forbundet med færre indlæggelser i psykiatrien er ikke inkluderet i BIA'en. Der er ikke fundet evidens, der kan understøtte denne sammenhæng. Fagudvalget bemærker, at patienter med behandlingsresistent depression er en patientgruppe som kan have periodevise indlæggelser. Indlæggelser i psykiatrien udgør en stor udgift for regionerne, da indlæggelser typisk er længerevarende for denne patientgruppe. Dansk depressionsdatabases årsrapport fra 2023 opgør at medianlængden af indlæggelsesforløb for patienter med depression på landsplan var 21 dage [103]. Fagudvalget vurderer, at rTMS-behandling med påvist effekt på respons og remissionsrate jf. resultater af Klinisk Effekt og Sikkerhed, kan medføre undgåede regionale udgifter over tid, relateret til færre indlæggelser på psykiatriske afdelinger.

I analysen er der taget højde for, at antallet af TMS-maskiner der skal implementeres, er afspejlet i det forventede antal nye patienter der opstarter i rTMS-behandling hvert år. Fagudvalget bemærker, at beregningen af den årlige kapacitet af en TMS-maskine er baseret på den kliniske virkelighed ift. den procentuelle fordeling af rTMS-protokoller (LF-, HF-rTMS og iTBS) der anvendes på tværs af landets nuværende rTMS-klinikker.

Det skal bemærkes, at der udelukkende er inkluderet udgifter til certificering af personale. De forventede løbende udgifter til praktisk oplæring er ikke inkluderet, da det forventes at kunne håndteres i driften. Til fastsættelse af personaleudgifter forbundet med udførsel af rTMS-behandling, er der taget udgangspunkt i, at TMS-behandlere er sygeplejersker. Fagudvalget bemærker, at andet sundhedsfagligt personale ligeledes kan certificeres som TMS-behandlere, hvilket vil resultere i reducerede personaleudgifter forbundet med udførsel af behandlingen.

8.4 Evidensens kvalitet

Evidensen der er anvendt til at analysere de sundhedsøkonomiske resultater og budgetkonsekvenserne består bl.a. af metaanalyse estimater af effektmålene Responsrate og Remissionsrate i forbindelse med belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed (afsnit 5.2). Evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen af de respektive effektmål lå på moderat, hvilket betyder, at der er moderat tiltro til evidensen. Fastsættelse af relevante omkostninger er baseret på kortlægning af patientforløb belyst under Organisatoriske implikationer (afsnit 7.2), data fra litteraturen, samt fagudvalgets ekspertvurderinger. Fagudvalget har vurderet modellens validitet på baggrund af inputs hertil og resultaterne herfra. Da den sundhedsøkonomiske model anvendes til både de sundhedsøkonomiske analyser og BIA'en behæftes begge analyser med samme usikkerhed.

8.5 Samlet vurdering

Det sundhedsøkonomiske perspektiv viser, at rTMS som tillæg til standardbehandling overfor standardbehandling alene er omkostningseffektiv med en ICER på ca. 200.000 DKK/QALY vundet. Udtrykt på en anden måde viser CEA'en, at der i gennemsnit kan vindes knap 17 uger i remission over en treårig periode, såfremt man anvender rTMS i tillæg til standardbehandling i stedet for standardbehandling alene. Fagudvalget bemærker, at den største og vigtigste værdi for patienten, vil være at opnå remission. Fagudvalget vurderer, på baggrund af resultaterne, at rTMS har potentiale til at bidrage med netop denne værdi for patientgruppen. I tilfælde af en positiv anbefaling indikerer BIA'en, at regionerne over de næste fem år skal betale ca. 45 mio. DKK for implementering og anvendelse af rTMS-behandling sammenlignet med nuværende markedsscenario, med den udvikling, der er i pipeline i regionerne. Fagudvalget bemærker, at en længere tidshorison i BIA'en forventeligt vil resultere i regionale besparelser i form af bl.a. færre ECT-behandlinger pr år, mindre medicinforbrug mv.

rTMS-behandling er forbundet med højere omkostninger pr. patient, som er drevet af gentagne behandlinger. rTMS-behandling er organiseret i ambulansfunktion i psykiatrien og en bredere anvendelse af rTMS vil dermed være forbundet med et større ressourcetræk i ambulatorierne. Det største ressourcetræk afholdes af TMS-behandlere som typisk er sygeplejersker. Fagudvalget bemærker, at andet sundhedsfagligt personale ligeledes kan certificeres som TMS-behandlere. Det kan være en fordel for det offentlige sundhedsvæsen, at denne opgave kan varetages af forskellige faggrupper.

Det bemærkes, at nærværende hovedanalyses omkostning pr patient kan være underestimeret, da der ikke er inkluderet omkostninger til udtrappingsforløb. Dette er undersøgt i en scenarieanalyse med inklusion af omkostninger pr patient svarende til 11 rTMS sessioner i et udtrappingsforløb. Det resulterer i en ICER på 288.160 DKK/QALY. Det er klinisk praksis, at man tilbyder patienter, som får effekt af behandling, et udtrappingsforløb. Der er endnu ikke international konsensus omkring tilrettelæggelse af udtrappingsforløb. Der er ligeledes heller ikke udført studier som evaluerer effekten af udtrappingsforløb. Dog er udtrappingsforløb et tilbud på de rTMS klinikker som er i drift i Danmark. Derudover er der nogle patienter som får vedligeholdelsesbehandling. Dette kan gives mhp. at forebygge et tilbagefald. Vedligeholdelsesplaner er individuelle og der er ligeledes ikke data, der kan understøtte effekt eller omkostninger forbundet hermed.

Der er en usikkerhed omkring varigheden af effekten af rTMS i relation til respons eller remission. Denne mangel på opfølgende studier af vedvarende effekt eller risiko for tilbagefald, påvirker de sundhedsøkonomiske analysers akkumulerede gevinster og omkostninger over tid. Dette medfører en usikkerhed i de resultater der ses over en længere tidshorison.

Fagudvalget vurderer, at de sundhedsøkonomiske resultater samt de budgettære konsekvenser ved en implementering af rTMS, står mål med de sundhedsgevinster, som patienterne opnår ved behandlingen.

9

Referencer

1. Danmark. Sundhedsstyrelsen. Sygdomsbyrden i Danmark : sygdomme. 2023.
2. Professor K, Videbech P, Fønss L. National Klinisk Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression [Internet]. 2020. Available from: <http://www.psykiatri-regionh.dk/cndr/Sider/default.aspx>
3. Danmarks Statistik. Danmarks Statistik, Befolkningstal 2022 [Internet]. <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveelections.asp>. 2022 [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveelections.asp>
4. Vestergaard SV, Rasmussen TB, Stallknecht S, Olsen J, Skipper N, Sørensen HT, et al. Occurrence, mortality and cost of brain disorders in Denmark: A population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020 Nov 17;10(11).
5. Sundhed.dk. Lægehåndbogen - Depression. 2021;
6. Sundhed.dk. Depression - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 11]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/psykiatri/tilstande-og-sygdomme/depressioner/depression/>
7. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne patienter 2007.
8. Dansk Psykiatrisk Selskab. ECT-vejledning. 2020
9. European Union. Commission Implementing Regulation (EU) 2022/2347 of 1 December 2022 laying down rules for the application of Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council as regards reclassification of groups of certain active products without an intended medical purpose (Text with EEA relevance). 2022.
10. Cotovio G, Ventura F, da Silva DR, Pereira P, Oliveira-Maia AJ. Regulatory Clearance and Approval of Therapeutic Protocols of Transcranial Magnetic Stimulation for Psychiatric Disorders. Vol. 13, *Brain Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
11. Health Technology Wales. Transcranial magnetic stimulation to treat people with treatment-resistant major depression. 2021.
12. Ontario Health. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for People With Treatment-Resistant Depression: A Health Technology Assessment [Internet]. Vol. 21, Ontario health technology assessment series. 2021. Available from: <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and->
13. Professor K, Videbech P, Fønss L. National Klinisk Retningslinje for vanskeligt behandlelig depression [Internet]. Available from: <http://www.psykiatri-regionh.dk/cndr/Sider/default.aspx>

14. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Apr 28 [cited 2024 Aug 19];391(10131):1683–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726344/>
15. Somani A, Kar SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: the evidence thus far. *Gen Psychiatr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Apr 12];32(4):100074. Available from: </pmc/articles/PMC6738665/>
16. Lan XJ, Yang XH, Qin ZJ, Cai D Bin, Liu QM, Mai JX, et al. Efficacy and safety of intermittent theta burst stimulation versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with treatment-resistant depression: a systematic review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 12];14:1244289. Available from: </pmc/articles/PMC10423820/>
17. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression. 2015;
18. Akpınar K, Kalkan Oğuzhanoglu N, Toker Uğurlu T. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Turk J Med Sci*. 2022;52(4):1344–54.
19. Anderson IM, Delvai NA, Ashim B, Ashim S, Lewin C, Singh V, et al. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *British Journal of Psychiatry*. 2007;190(JUNE):533–4.
20. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):187–94.
21. Bakim B, Uzun UE, Karamustafalioglu O, Ozcelik B, Alpak G, Tankaya O, et al. The combination of antidepressant drug therapy and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2012;22(3):244–53.
22. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran A V., Young LT, et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(6):423–35.
23. Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, et al. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2016;41(4):E58–66.
24. Chail A, Bhat PS, Singh H, Saini RK. Comparative efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsolateral prefrontal cortex as an augmentation strategy versus pharmacological augmentation in non-psychotic, unipolar, treatment-resistant depression: A random. *Ind Psychiatry J*. 2022;195–201.
25. Cheng CM, Li CT, Jeng JS, Chang WH, Lin WC, Chen MH, et al. Antidepressant effects of prolonged intermittent theta-burst stimulation monotherapy at the bilateral dorsomedial prefrontal cortex for medication and standard transcranial magnetic

- stimulation-resistant major depression: a three arm, randomized, double b. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2023;273(7):1433–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01523-4>
26. Dalhuisen I, Ackermans E, Martens L, Mulders P, Bartholomeus J, de Bruijn A, et al. Longitudinal effects of rTMS on neuroplasticity in chronic treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021;271(1):39–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01135-w>
 27. Dalhuisen I, van Oostrom I, Spijker J, Wijnen B, van Exel E, van Mierlo H, et al. rTMS as a Next Step in Antidepressant Nonresponders: A Randomized Comparison With Current Antidepressant Treatment Approaches. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230556> [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Sep 27];181(9): 806–14. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20230556>
 28. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals - Preliminary report. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2002 Apr 15 [cited 2024 Apr 15];51(8):687–90. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322301012744/fulltext>
 29. Era nti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression. 2007;(January):73–81.
 30. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AVJ, Segrave RA, et al. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2012;139(2):193–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>
 31. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder: A Sham-Controlled Randomized Trial. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2024 Sep 24];67(5):507–16. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/210744>
 32. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: An open study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2000 Feb 15 [cited 2024 Apr 15];47(4):314–24. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322399002541/fulltext>
 33. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Feb 15 [cited 2024 Apr 15];53(4):324–31. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322302014993/fulltext>
 34. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(1):126–30.

35. Kang JI, Lee H, Jung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: A randomized Sham-Controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2016;77(9):e1137–43.
36. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;144(1–2):153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.038>
37. Mogg A, Pluck G, Eranti S V., Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med*. 2008;38(3):323–33.
38. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(4):638–45.
39. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: Is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* [Internet]. 2010;167(2):323–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.063>
40. Pan WG, Hu XY, Zhu D Di, Li L, Bao F, Ren L, et al. The cognitive effects of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for late-onset depression: a randomized controlled trial with 4 week follow-up. *Front Psychiatry*. 2023;14(August):1–8.
41. Papakostas GI, Trivedi MH, Shelton RC, Iosifescu D V., Thase ME, Jha MK, et al. Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*. 2024;(January).
42. Peng H, Zheng H, Li L, Liu J, Zhang Y, Shan B, et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2012;136(3):249–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.006>
43. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2024 Apr 15];3(2):129–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017/S146114570001784>
44. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2024 Apr 15];9(6):667–76. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017/S1461145706007127>
45. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant Effects of High and Low Frequency Magnetic Stimulation to the Dorsolateral Prefrontal Cortex : *Journal of neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(2):179–86.

46. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, et al. Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression. *Journal of ECT*. 2017;33(3):190–7.
47. Valkonen-Korhonen M, Leinola H, Könönen M, Niskanen E, Purhonen M, Pakarinen M, et al. Bifrontal active and sham rTMS in treatment-resistant unipolar major depression. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2018;72(8):586–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1500640>
48. Voineskos D, Blumberger DM, Rogasch NC, Zomorodi R, Farzan F, Foussias G, et al. Neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression. *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2021;132(9):2306–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.008>
49. Yildiz T, Oğuzhanoğlu NK, Topak OZ. Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *Turk J Med Sci*. 2023;53(1):253–63.
50. Yin BW, Yang L. Comparative Efficacy of Augmenting Escitalopram with Modified Electroconvulsive Therapy or High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depressive Symptoms, Quality of Life, and Cognitive Function in Treatment-Resistant Depression. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2024;262(3):191–9.
51. Zhang XH, Wang LW, Wang JJ, Liu Q, Fan Y. Adjunctive treatment with transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2011 Feb;23(1):17–24.
52. Zheng H, Jia F, Guo G, Quan D, Li G, Wu H, et al. Abnormal anterior cingulate N-acetylaspartate and executive functioning in treatment-resistant depression after rTMS therapy. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(11):1–11.
53. Berlim MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Sep 26];44(2):225–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23507264/>
54. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Sep 26];92:291–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763711/>
55. Sundhed.dk. Elektrochockbehandling (ECT) - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/diverse/elektrochockbehandling-ect/>
56. Bluhm R, Castillo E, Achtyes ED, McCright AM, Cabrera LY. They Affect the Person, but for Better or Worse? Perceptions of Electroceutical Interventions for Depression Among Psychiatrists, Patients, and the Public. *Qual Health Res*. 2021 Nov 1;31(13):2542–53.

57. Cabrera LY, Gilbert MMC, McCright AM, Achtyes ED, Bluhm R. Beyond the Cuckoo's Nest: Patient and Public Attitudes about Psychiatric Electroceutical Interventions. *Psychiatric Quarterly*. 2021 Dec 1;92(4):1425–38.
58. Cabrera LY, Achtyes ED, Bluhm R, McCright AM. Views about neuromodulation interventions for depression by stakeholder group, treatment modality, and depression severity. *Compr Psychiatry*. 2023 Apr 1;122.
59. Cortright MK, Bluhm R, Achtyes ED, McCright AM, Cabrera LY. Perceived Barriers to Using Neurostimulation. *J ECT*. 2024 Jan 25;
60. Cunningham JE, Bluhm R, Achtyes ED, McCright AM, Cabrera LY. The differential effects of psychiatrists' and patients' prior experiences on views about psychiatric electroceutical interventions. *J Psychiatr Res*. 2024 Feb 1;170:11–8.
61. Berger I. A first-hand account of receiving repetitive transcranial magnetic stimulation. Vol. 57, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. SAGE Publications Inc.; 2023. p. 9–10.
62. Taşdemir Yiğitoğlu G, Çunkuş Köktaş N, Özgün Öztürk F. Opinions of Depression Patients About Transcranial Magnetic Stimulation: A Qualitative Study. *J Radiol Nurs*. 2023 Mar 1;42(1):114–20.
63. Thomson CJ, Segrave RA, Fitzgerald PB, Richardson KE, Racine E, Carter A. Personal and relational changes following deep brain stimulation for treatment-resistant depression: A prospective qualitative study with patients and caregivers. *PLoS One*. 2023 Apr 1;18(4 April).
64. Overvliet GM, Jansen RAC, van Balkom AJLM, van Campen DC, Oudega ML, van der Werf YD, et al. Adverse events of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with depression, a systematic review of the literature. Vol. 36, *International Journal of Geriatric Psychiatry*. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 383–92.
65. Wallman EJ, Segrave RA, Gordon MS, Fraser MJOB, Pavlou C, Melvin GA. Acceptability, safety and tolerability of antidepressant repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents: A mixed-methods investigation. *J Affect Disord [Internet]*. 2022;310(October 2021):43–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.057>
66. AlHadi AN, AlShiban AM, Alomar MA, Aljadoa OF, AlSayegh AM, Jameel MA. Knowledge of and attitude toward repetitive transcranial magnetic stimulation among psychiatrists in Saudi Arabia. *Journal of ECT*. 2017;33(1):30–5.
67. Bourla A, Chaneac E, Poulet E, Haffen E, Ogorzelec L, Guinchard C, et al. Acceptability of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in psychiatry: A national survey in practitioners Acceptabilité de la Stimulation Magnétique Transcranienne (TMS) en psychiatrie : une étude nationale sur les praticiens [Internet]. 2019. Available from: <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>
68. Deng J, Gong Y, Lin X, Bao Y, Sun H, Lu L. Knowledge and attitudes about transcranial magnetic stimulation among psychiatrists in China. *BMC Psychiatry*. 2020 Aug 24;20(1).

69. Giacobbe P, Ng E, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Garcia C, et al. Interventional Psychiatry: An Idea Whose Time Has Come? Vol. 66, Canadian Journal of Psychiatry. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 316–8.
70. Hebel T, Grözinger M, Landgrebe M, Padberg F, Schecklmann M, Schlaepfer T, et al. Evidence and expert consensus based German guidelines for the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. Vol. 23, World Journal of Biological Psychiatry. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 327–48.
71. Lai KSP, Waxman R, Blumberger DM, Giacobbe P, Hasey G, McMurray L, et al. Competencies for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Postgraduate Medical Education: Expert Consensus Using a Modified Delphi Process. Canadian Journal of Psychiatry. 2023 Dec 1;68(12):916–24.
72. Van Trees K, Rustad JK, Weisman M, Phillips S, Hashimie J, Kozel FA. Comprehensive Guide for the Safe Administration of rTMS While Providing for Patient Comfort. Issues Ment Health Nurs. 2017 Feb 1;38(2):182–7.
73. Yonel H, Abdelghani M. Knowledge and attitude towards TMS: a brief educational intervention. Prog Neurol Psychiatry. 2020 Jan 1;24(1):17–20.
74. Sundhedsstyrelsen. Farmakologisk behandling af depression - Artikel fra Rationel Farmakoterapi 9 [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 13]. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-9-2019/Farmakologisk-behandling-af-depression>
75. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for almen praksis unipolar depression definition af svaerheds-grader rads-vejledningen skal sikre national konsensus om den medicinske behandling af voksne med unipolar depression og dystymi. hvem-hvad-hvor meget-hvordan-hvor laenge? 2015;
76. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens specialevejledning for Psykiatri. 2022;
77. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression. 2019 [cited 2024 Sep 13]; Available from: www.sst.dk
78. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2014 Jun 3 [cited 2024 Aug 19];51:181–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556538/>
79. The Academy of Brain Stimulation. International clinical TMS certification course [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://tmscourse.eu/shop/>
80. Psykiatrien i Region Midtjylland. TMS - Transkraniel magnetisk stimulation, fællespsykiatrisk retningslinje. 2023.
81. Noda Y, Miyashita C, Komatsu Y, Kito S, Mimura M. Cost-effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation therapy with antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression in Japan. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.12.02.22282995>

82. Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S, Erdősi D, Boncz I, Tényi T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2022 Dec 1;22(1).
83. Fitzgibbon KP, Plett D, Chan BCF, Hancock-Howard R, Coyte PC, Blumberger DM. Cost–Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2020 Mar 1;65(3):164–73.
84. Zhao YJ, Tor PC, Khoo AL, Teng M, Lim BP, Mok YM. Cost-Effectiveness Modeling of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Compared to Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression in Singapore. *Neuromodulation [Internet]*. 2018 Jun 1 [cited 2024 Aug 13];21(4):376–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143405/>
85. Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients – A lifetime analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 1;12(10).
86. Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, Ravaghi H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S. Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive [Internet]. 2016. Available from: <http://mjiri.iums.ac.ir>
87. Nguyen KH, Gordon LG. Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value in Health*. 2015 Jul 1;18(5):597–604.
88. Vallejo-Torres L, Castilla I, González N, Hunter R, Serrano-Pérez P, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychol Med [Internet]*. 2015 May 28 [cited 2024 Aug 13];45(7):1459–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354790/>
89. Tu A, Palimaka S, Sehatzadeh from Health Quality Ontario S, Blackhouse G, Yap B, Tsoi B, et al. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AT HEALTH QUALITY ONTARIO [Internet]. Vol. 16, Ontario Health Technology Assessment Series. 2016. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac->
90. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Abdin E, Mok YM, Lim BP, et al. Neurostimulation therapies in major depressive disorder: A decision-analytic model. *Early Interv Psychiatry*. 2021 Dec 1;15(6):1531–41.
91. Finansministeriet. Dokumentationsnotat – den samfundsøkonomiske diskonteringsrente [Internet]. 2021. Available from: https://fm.dk/media/18371/dokumentationsnotat-for-den-samfundsoekonomiske-diskonteringsrente_7-januar-2021.pdf
92. Danmarks Statistik. Forbrugerprisindeks [Internet]. Forbrugerprisindeks. 2023 [cited 2023 May 23]. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/oekonomi/prisindeks/forbrugerprisindeks>

93. Danske Regioner. Pakkeforløb for depression [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://www.regioner.dk/media/11312/pakkeforloeb-for-periodisk-depression.pdf>
94. Danske Regioner 2017. Pakkeforløb for depression [Internet]. [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://www.regioner.dk/media/11312/pakkeforloeb-for-periodisk-depression.pdf>
95. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Z. Press D, Pearlman C, M. Stern W, Thall M, et al. An Open-Label, Prospective Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Long-Term Treatment of Refractory Depression: Reproducibility and Duration of the Antidepressant Effect in Medication-Free Patients. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jun;6(69):930–4.
96. Zhang Z, Jackson SL, Gillespie C, Merritt R, Yang Q. Depressive Symptoms and Mortality Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2023;E2337011.
97. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling Transformation, Translation and Appropriate Application. Vol. 25, *Pharmacoeconomics*. 2007.
98. Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S, Erdősi D, Boncz I, Tényi T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2022 Dec 1;22(1).
99. Balázs PG, Erdősi D, Zemplényi A, Brodszky V. Time trade-off health state utility values for depression: a systematic review and meta-analysis. Vol. 32, *Quality of Life Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 923–37.
100. Noda Y, Miyashita C, Komatsu Y, Kito S, Mimura M. Cost-effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation therapy with antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression in Japan. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.12.02.22282995>
101. L. R. Olsen, E. L. Mortensen, P. Bech. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(2):96–103.
102. Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, Vestergaard M, Bech P. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nord J Psychiatry [Internet]*. 2014 Oct 1 [cited 2024 Aug 21];68(7):507–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476587/>
103. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Depressionsdatabase. 2024 [cited 2024 Aug 21]; Available from: www.RKKP.dk
104. Rizvi SJ, Cyriac A, Grima E, Tan M, Lin P, Ashley Gallagher L, et al. Depression and Employment Status in Primary and Tertiary Care Settings. *CanJPsychiatry [Internet]*. 2015 [cited 2024 Sep 2];60(1):14–22. Available from: www.TheCJP.ca

105. Social og boligministeriet. Tabt arbejdsfortjeneste - Social-, Bolig- og Ældreministeriet [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 13]. Available from: <https://www.sm.dk/arbejdsomraa-der/handicap/oekonomisk-stoette/tabt-arbejdsfortjeneste>

10 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af fagudvalget vedr. rTMS

Formand	Indstillet af
Ana Lisa Carmo Overlæge, TMS-ansvarlig	Læge Videnskabelige Selskaber (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ronnenberg Møller Generalsekretær i DepressionsForeningen	Danske Patienter
Anete Dudele Udbudskonsulent	Regioners Fælles Indkøbsfunktion (RFI)
Mahmoud Ashkanian Speciallæge, Mentis Speciallægepraksis	Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS)
Maria Bagger Specialsygeplejerske	Region Nordjylland
Klaus Martiny Professor, overlæge	Region Hovedstaden
Mikala Bak Oversygeplejerske	Region Sjælland
Claus Havregaard Sørensen Overlæge	Region Syddanmark

© Behandlingsrådet, 2024.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6A, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. [d. måned år]

Behandlingsrådet