

Health Technology Assessment (HTA)

Rapport

NAVIGERAD TRANSKRANIELL MAGNETSTIMULERING

[NAVIGATED TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION]

Publikationsdatum: 2017-12-05

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	2
Förkortningar	3
Utlåtande och sammanfattande bedömning	4
Frågeställare och projektdeltagare	5
Frågeställare	5
Projektgrupp	5
Resurspersoner	5
Interna granskare	5
Intressekonflikter och jäv	5
Projekttid	5
Hälsoproblem	6
Aktuellt hälsoproblem	6
Patientvolym	6
Vårdkedja, väntetider och tillgänglighet.....	6
Aktuellt projekt	7
Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS).....	7
Beskrivning och bakgrundsinformation	7
Förväntad patientnytta	7
Fokuserad fråga för analys	7
PICO	8
Evidensprövning	8
Litteratursökning	8
Kvalitetsgranskning	8
Beskrivning av inkluderade studier	8
Resultat från inkluderade studier	9
Prioriterade utfallsmått	11
Evidensgradering.....	12
Beskrivning av kunskapsläget.....	12
Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer	12
Etik	13
Etiska risker och påverkan.....	13
Etiska överväganden	13
Organisation	14
Interaktion mellan verksamheter	14
Personal	14
Lokaler	14
Tidsaspekter	14
Uppdrag	14
Ekonomi	15
Aktuell ekonomi	15
Förväntad ekonomi.....	15
Hälsoekonomiska analyser.....	16
Implementering	17
Checklista.....	17
Kontext	17
Ledarskap	17
"Facilitators"	17
Uppföljning	17
Kunskapsluckor	18
Identifierade kunskapsluckor	18
FoU projekt.....	18
Appendix 1	19
Litteraturprocess.....	19
Urvalsprocess.....	21
Inkluderade studier	22
Included studies	22
Study quality and relevance Comments.....	22
Excluded studies	23
Pågående studier	24
Referenser	25

Förkortningar

BMA= biomedicinsk analytiker

DCS = direct cortical stimulation (direkt kortikal stimulering)

EEG= elektroencefalografi

EMG= elektromyografi

ION = intraoperativ neuromonitorering

fMRI = functional magnetic resonance imaging (funktionell magnetresonansavbildning)

MRT = magnetresonanstomografi

nTMS = navigerad transkraniell magnetstimulering

RCT = randomized controlled trial (randomiserad kontrollerad studie)

SUS = Skånes universitetssjukvård

VC = verksamhetschef

VO = verksamhetsområde

Utlåtande och sammanfattande bedömning

Patienter med hjärntumör kan behöva operation. Målet för varje operativt ingrepp är att göra en så fullständig resektion av tumören som möjligt, med samtidigt maximalt bibehållen funktion för patienten (Brown 2016). Bibehållen funktion vägs mot strävan efter radikalitet avseende tumören och för att uppnå bästa möjliga slutresultat görs både preoperativ och intraoperativ kartläggning (Pessina 2017).

Vid preoperativ kartläggning används idag fMRI (functional magnetic resonance imaging). Denna neuroradiologiska metod avbildar blodflödesförändringar i specifika områden, vilka motsvarar neuronaktivitet. Med fMRI avgränsas kortikala motoriska och språkliga funktioner. Även under operationen görs kartläggning av kortikala motoriska funktioner, med direkt kortikal stimulering (DCS). DCS är en neurofysiologisk metod, som är "gold standard" för kartläggning av kortikala funktionella områden.

Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS) är en ny metod för preoperativ kartläggning. Metoden används i klinisk rutin på universitetssjukhusen i Uppsala, Stockholm, Göteborg och Linköping. Principen för nTMS är att en magnetspole inducerar ett nytt elektriskt fält i hjärnan och därmed kan specifik hjärnbark och kortikospinala bansystem aktiveras (Thordstein 2013). Detta är samma princip som används för den intraoperativa metoden DCS. Investeringskostnaden för nTMS beräknas till >5 miljoner kronor. Till detta kommer löpande servicekostnader.

Cirka 20% av alla patienter som opereras för hjärntumör på SUS genomgår preoperativ kartläggning med fMRI. Detta motsvarar 60-90 undersökningar per år. För ett mindre antal patienter föreligger kontraindikationer för fMRI, i nuläget avstår man då preoperativ kartläggning. Ett fåtal patienter har remitterats till annat sjukhus för undersökning med nTMS.

I föreliggande rapport sammanfattas det vetenskapliga underlaget för följande frågeställning:

Är det bättre för patienter som ska genomgå hjärnkirurgi på g a hjärntumör att utredas preoperativt med nTMS än med fMRI?

Analysen visar följande:

- För effektmåten tumörfri överlevnad, bevarad motorisk funktion och resektionsgrad saknas publicerade data (inga studier).
Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)
- Korrektheten avseende avgränsningen av motorkortex (accuracy) är troligen större för nTMS än för fMRI (6 studier).
Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)
- Genomförbarhet (feasibility) är troligen större för nTMS än för fMRI. Inga studier har undersökt detta systematiskt.
Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

Det framkommer inga allvarliga biverkningar av nTMS i de analyserade studierna.

Frågeställare och projektdeltagare

Frågeställare

Douglas Hägerström, sektionschef, VO Bild och funktion, Klinisk neurofysiologi, SUS Lund
Peter Siesjö, överläkare, VO Neurokirurgi, SUS Lund

Projektgrupp

Sven Köhler, bitr. överläkare, VO Bild och funktion, Klinisk neurofysiologi, SUS Lund,
Sven.Kohler@skane.se
Peter Siesjö, överläkare, VO Neurokirurgi, SUS Lund, Peter.Siesjo@skane.se

Resurspersoner

Kristina Ellingjord Johansson, informatiker, Sjukhusbiblioteket SUS
Sophia Frantz, överläkare, HTA Skåne
Göran Hollenby, informatiker, HTA Skåne
Eva Karin Karlsson, informatiker, Sjukhusbiblioteket SUS
Kjell Larsson, huvudsekreterare, HTA Skåne
Martin Laurell, överläkare, HTA Skåne
Nina Lundbeck, ekonom, VO Neurokirurgi, SUS Lund
Sofia Löfvendahl, hälsoekonom, HTA Skåne
Wiveca Rosenqvist, ekonom, VO Bild och funktion, SUS
Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, HTA Skåne

Interna granskare

Övriga medarbetare på HTA Skåne.

Intressekonflikter och jäv

Inget jäv rapporterat.

Projektid

Projektet påbörjades 2016-09-29 och avslutades 2017-12-05.
Sista uppdatering av litteratursökningen 2017-03-29.

Hälsoproblem

Aktuellt hälsoproblem

Patienter med hjärntumör kan behöva behandlas med operation. Målet för varje sådant operativt ingrepp är att göra en så fullständig resektion av tumören som möjligt, med samtidigt maximalt bibehållen funktion för patienten (Brown 2016). Vilka funktioner som kan riskeras vid en operation beror på tumörens lokalisering och hur den växer. Exempel på funktioner som kan riskeras med ett operativt ingrepp är rörelse-, tal och kognitiv förmåga. Även själva tumören kan påverka dessa funktioner. Bibehållen funktion vägs mot strävan efter radikalitet avseende tumören och för att uppnå bästa möjliga slutresultat görs både preoperativ och intraoperativ kartläggning (Pessina 2017).

Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd risk för

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> lidande | <input checked="" type="checkbox"/> förtida död |
| <input checked="" type="checkbox"/> funktionsnedsättning | <input checked="" type="checkbox"/> funktionshinder/fortsatt lidande |
| <input checked="" type="checkbox"/> nedsatt livskvalitet | <input checked="" type="checkbox"/> nedsatt hälsorelaterad livskvalitet |

Tillståndets varaktighet

Sammanvägd svårighetsgrad

- | | |
|---|----------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> mycket stor | <input type="checkbox"/> måttlig |
| <input type="checkbox"/> stor | <input type="checkbox"/> liten |

Patientvolym

År 2016 blev ca 60 patienter på SUS föremål för preoperativ kartläggning med fMRI inför neurokirurgi av hjärntumör. För 2017 har data studerats för årets nio första månader, då genomfördes ca 70 fMRI på samma indikation, alltså något fler än föregående år.

Som jämförelse utfördes år 2015-2016 preoperativ kartläggning med nTMS på 30 patienter/år i Linköping och på 16 patienter/år i Stockholm.

Det totala antalet personer (vuxna och barn) som genomgick kirurgi på SUS under perioden 2015-2017 var i genomsnitt ca 300 per år. Således görs idag preoperativ kartläggning med fMRI på en minoritet av de patienter som genomgår kirurgi på SUS. Om utredningsmetoden nTMS blir tillgänglig förväntas dock fler patienter än idag bli aktuella för preoperativ kartläggning, t ex patienter med kontraindikationer för fMRI som i nuläget inte genomgår någon preoperativ kartläggning, samt minst det fåtal patienter som idag remitteras till andra sjukhus för nTMS. Verksamheten bedömer också att med tillgång till nTMS kan fler patienter än idag bli aktuella för både preoperativ kartläggning och operativt ingrepp, t ex bland patienter med metastaser i hjärnan. Utökningen per år är dock svår att kvantifiera. Se även under avsnittet Förväntad ekonomi.

Vårdkedja, väntetider och tillgänglighet

Patienter med hjärntumör som ska genomgå kirurgi och bedöms ha behov av preoperativ kartläggning för identifiering av kortikala motoriska funktioner remitteras i nuläget av ansvarig neurolog eller neurokirurg för fMRI. Undersökningen utförs på VO Bild och funktion, SUS och bedöms av en neuroradiolog. Verksamheten uppger att det i nuläget inte finns någon kö till fMRI för preoperativ kartläggning. Dock används samma utrustning till fMRI som till konventionell MRT och på SUS är väntetiden generellt lång för konventionell MRT på många indikationer. Ett införande av nTMS bedöms dock endast kunna påverka den allmänna tillgängligheten till MRT i låg utsträckning, då antalet fMRI som utförs på den aktuella indikationen utgör enstaka procent av de MRT-undersökningar som utförs på SUS i nuläget. Dessutom kommer fMRI delvis att utföras parallellt med nTMS för en del av patienterna, åtminstone i en inledande fas.

Aktuellt projekt

Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Prevention | <input type="checkbox"/> Avveckling |
| <input type="checkbox"/> Screening | <input type="checkbox"/> Införande |
| <input checked="" type="checkbox"/> Diagnostik | <input checked="" type="checkbox"/> Ny teknologi |
| <input type="checkbox"/> Behandling | <input type="checkbox"/> Organisatorisk förändring |
| <input type="checkbox"/> Omvårdnad | <input type="checkbox"/> Ny eller utvidgad indikation |
| <input type="checkbox"/> Annat | |

Beskrivning och bakgrundsinformation

Två icke-invasiva metoder för kartläggning av kortikala funktioner preoperativt inför hjärnkirurgi är funktionell magnetresonansavbildning (fMRI) och navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS). För intraoperativ kartläggning används direkt kortikal stimulering (DCS). Denna metod är "gold standard" för identifiering av kortikala motoriska funktioner. För närvarande används fMRI på SUS för preoperativ kartläggning av kortikala motoriska och språkliga funktioner. Metoden avbildar blodflödesförändringar i det specifika området, vilka motsvarar neuronaktivitet (Lee 2013). Principen för nTMS är att en magnetpole inducerar ett nytt elektriskt fält i hjärnan och därmed kan specifik hjärnbark och kortikospinala bansystem aktiveras (Thordstein 2013). Detta är samma princip som används för den intraoperativa metoden.

På flertalet universitetssjukhus i Sverige (i Linköping, Göteborg, Uppsala, Stockholm) finns redan nTMS och används rutinmässigt i den preoperativa kartläggningen inför neurokirurgiska ingrepp i områden som påverkar rörelse- eller talförmåga. Under 2012-2017 har ett fåtal patienter skickats från SUS till Göteborg respektive Linköping för preoperativ kartläggning med nTMS inför tumörkirurgi.

Förväntad patientnytta

Direkt patientnytta erhålls genom att nTMS förväntas öka accuracy[§] i den preoperativa kartläggningen. Därigenom förbättras möjligheterna till radikal tumörresektion utan ökad risk för bortfall av rörelse- och talförmåga. Det finns också en förhoppning om ökad genomförbarhet jämfört med nuvarande metod, fMRI, för vilken det finns kontraindikationer som t ex klaustrofobi och nedsatt kognitiv förmåga. Möjlighet att genomföra nTMS lokalt på SUS jämfört med på annan ort i Sverige skulle underlätta samarbetet mellan remittent och bedömare genom att en pågående undersökning efter samråd direkt kan kompletteras vid behov.

Fokuserad fråga för analys

Är det bättre för patienter som ska genomgå hjärnkirurgi på g a hjärntumör att utredas preoperativt med nTMS än med fMRI?

[§] Med accuracy avses korrekthet. Större korrekthet innebär att de uppmätta punkterna är närmare de punkter som uppmäts med DCS, som är "gold standard".

PICO

P	Patienter som ska genomgå preoperativ kartläggning inför hjärnkirurgi p g a tumör
I	Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS)
C	Funktionell magnetresonanskameraundersökning (fMRI)
O	Tumörfri överlevnad Bevarad motorisk funktion Resektionsgrad Korrekthet avseende avgränsningen av motorkortex (Accuracy) Genomförbarhet (Feasibility)

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

Begränsningar

Studiedesign: Inga djurstudier, fallrapporter eller konferensabstracts.

Publikationsår: 2007 och framåt. Språk: Engelska

Evidensprövning**Litteratursökning**

Litteratursökningar gjordes i mars 2017 i Medline via Ovid, Embase via Ovid, PubMed, Cochrane Library och HTA-databaser. Sökstrategier och urvalsprocessen sammanfattas i Appendix 1.

Primärt identifierades 353 artiklar och efter borttagning av dubletter återstod 194 referenser. Litteratursökningarna, ett första urval baserat på PICO:t samt primär gallring av abstracts gjordes av två bibliotekarier oberoende av varandra. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till projektgruppen.

Åtta artiklar relevansbedömdes och lästes i fulltext av projektgruppen. Varje artikel lästes av minst två deltagare i projektgruppen som oberoende av varandra värderade innehållet. Sex artiklar kom att inkluderas i den slutgiltiga analysen. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

Kvalitetsgranskning

Projektgruppen gjorde kvalitetsgranskning av artiklar med HTA-metodik så som den beskrivs i SBU:s metodbok (SBU 2014). Som hjälpmedel användes SBU:s mallar och läsarna värderade enskilt kvalitet för varje artikel. Bedömningarna diskuterades vid projektmöten tills konsensus nåtts. Ett exemplar av varje slutbedömning sparades som dokumentation för varje inkluderad artikel.

Sex observationsstudier bedömdes relevanta och kvalitetsgranskades enligt ovan. Data från dessa studier extraherades, tabellerades och korrekturlästes av projektgruppen. Resultaten återfinns under rubriken Resultat från inkluderade studier i avsnittet Evidensprövning.

Beskrivning av inkluderade studier

Coburger (2013)

Observationsstudie från Tyskland som med poäng (scoring) jämför accuracy** för lokalisering av motorkortex med nTMS respektive med fMRI. Trettio patienter med hjärntumörer undersökes och intraoperativ DCS användes som referens ("gold standard"). Studien bedömer även genomförbarhet (feasibility). Båda undersökningarna kunde genomföras på

** Med accuracy avses korrekthet. Större korrekthet innebär att de uppmätta punkterna är närmare de punkter som uppmäts med DCS, som är "gold standard".

23 av 30 patienter. Artikelförfattarnas slutsats är att nTMS medför större accuracy^{††} och större genomförbarhet än fMRI. Inga biverkningar rapporterades (adverse effects).

Forster (2011)

Observationsstudie från Tyskland som jämför accuracy i mm för lokalisering av motorkortex med nTMS respektive med fMRI på 10 patienter med hjärntumör. Båda undersökningarna kunde genomföras på 9 av 10 patienter och med intraoperativ DCS som referens. Artikelförfattarnas slutsats är att nTMS jämfört med fMRI ger större accuracy. Inga biverkningar rapporterades. Få patienter ingick i studien.

Krieg (2013)

En av tre granskade artiklar med samma försteförfattare och sannolikt delvis samma patienter. Observationsstudie av 31 patienter med hjärntumör där accuracy i mm för lokalisering av motorkortex för såväl övre som nedre extremitet jämförs mellan nTMS och fMRI. Båda undersökningarna kunde genomföras av 29 av 31 patienter. Intraoperativ DCS användes som referens. Artikelförfattarnas slutsats är att nTMS jämfört med fMRI ger större accuracy, för såväl övre som nedre extremitet. Mellan patienter som har tumörrecidiv respektive nydebuterade hjärntumör konstateras ingen signifikant skillnad avseende nTMS som lämplig preoperativ lokaliseringsmetod.

Krieg "Functional..." (2012)

Den andra av tre granskade artiklar från Krieg et al och sannolikt delvis samma patienter. Observationsstudie som jämför accuracy i mm för lokalisering av motorkortex med nTMS respektive med fMRI på 30 patienter med intraoperativ DCS som referens. Artikelförfattarnas slutsats är att nTMS jämfört med fMRI medför större accuracy för såväl övre som nedre extremiteter.

Krieg "Utility..." (2012)

Den tredje av tre granskade artiklar från Krieg et al och sannolikt delvis samma patienter. Observationsstudie som jämför accuracy i mm för lokalisering av motorkortex för såväl övre som nedre extremitet med nTMS respektive med fMRI på 26 patienter. Fjorton av patienterna jämfördes med intraoperativ DCS som referens. Artikelförfattarnas slutsats är att nTMS jämfört med fMRI medför större accuracy för såväl övre som nedre extremiteter.

Mangraviti (2013)

Italiensk observationsstudie som jämför accuracy i mm för lokalisering av motorkortex med nTMS respektive med fMRI på 8 patienter med hjärntumör. Intraoperativ DCS som referens. Artikelförfattarnas slutsats är att nTMS jämfört med fMRI medför större accuracy. Inga biverkningar rapporteras för nTMS. Få patienter.

Resultat från inkluderade studier

Det viktigaste resultatet som rapporteras i de sex inkluderade observationsstudierna är att nTMS bedöms ha högre accuracy än fMRI för preoperativ lokalisering av motorkortex med peroperativ DCS som "gold standard". Dessutom förefaller genomförbarheten (feasibility) vara större för nTMS jämfört med fMRI. Med genomförbarhet avses antal patienter i den studerade kohorten som kunde genomföra undersökningen. Anledningar till att inte kunna genomföra fMRI är t ex klaustrofobi eller låg kognitiv förmåga.

^{††} Med accuracy avses korrekthet. Större korrekthet innebär att de uppmätta punkterna är närmare de punkter som uppmäts med DCS, som är "gold standard".

Allmän information om inkluderade artiklar

Author	Country	Year	Study type	Patients
Coburger	Germany	2013	Observational study	30
Forster	Germany	2011	Observational study	10
Krieg	Germany	2013	Observational study	31
Krieg Functional	Germany	2012	Observational study	30
Krieg Utility	Germany	2012	Observational study	26
Mangraviti	Italy	2013	Observational study	8

Korrekthet avseende avgränsningen av motorkortex

Accuracy ^{##}										
Author	Unit	nTMS-DCS			nTMS-fMRI			DCS-fMRI		
		Total	UE	LE	UE	LE	Total	UE	LE	
Coburger	score	N/A	2.37	2.14	N/A	N/A	N/A	2.78	2.76	
Forster	mm	10.5	12.1 14.4	11.0	12.1 13.9	6.3	15.0	13.1 18.2	10.9	
Krieg	mm	P 5.7 R 6.2	N/A	N/A	8.5 9.8	13.8 17.1	N/A	N/A	N/A	
Krieg Functional	mm	4.5	N/A	N/A	9.6	15.0	N/A	N/A	N/A	
Krieg Utility	mm	4.4	N/A	N/A	9.8	14.7	N/A	N/A	N/A	
Mangraviti	mm	8.47	7.94 9.45	7.76	8.86 24.33	7.3	12.9	11.64 13.97	12.0	

Måtten anger avståndet mellan 2 mätpunkter med de angivna metoderna. När 2 mått anges har värden för 2 olika muskler angivits. För nTMS-fMRI totalt saknas data.

UE=upper extremity, LE=lower extremity, APB=abductor pollicis brevis, FCR=flexor carpi radialis, TA=tibialis anterior, ED=extensor digitorum, N/A=not available

Coburger: Använder ett egen-konstruerat mätinstrument (score) där 1 är bäst och 4 sämst på att avgränsa motorkortex. UE och LE specificeras ej på muskelnivå.

Forster: UE: APB and ED, LE: TA.

Krieg: UE och LE specificeras ej på muskelnivå. P=primary, R=recurrent

Mangraviti: UE: APB and FCR, LE: TA.

Genomförbarhet

Author	Year	Patients	Feasibility	
			nTMS	fMRI
Coburger	2013	30	30	23
Forster	2011	10	10	9
Krieg	2013	31	31	29
Krieg Functional	2012	30	30	30
Krieg Utility	2012	26	26	24
Mangraviti	2013	8	8	8

Med genomförbarhet avses antal patienter i den studerade kohorten som kunde genomföra undersökningen. Anledningar till att inte kunna genomföra fMRI är t ex klaustrofobi eller låg kognitiv förmåga.

^{##} Med accuracy avses korrekthet. Större korrekthet innebär att de uppmätta punkterna är närmare de punkter som uppmäts med DCS, som är "gold standard".

Oönskade effekter

Adverse effects				
Author	Year	Patients	nTMS	fMRI
Coburger	2013	30	0	N/A
Forster	2011	10	0	0
Krieg	2013	31	1 unpleasant	N/A
Krieg Functional	2012	30	1 unpleasant	N/A
Krieg Utility	2012	26	1 unpleasant	N/A
Mangraviti	2013	8	"some" tingling / mild shock-waves	N/A

Med oönskade effekter avses sådant som patienterna rapporterar som negativt efter genomgången undersökning.

Prioriterade utfallsmått

Utfallsmått: Korrekthet avseende avgränsning av motorkortex									
Antal Studier (Patienter)	Studiedesign Prel.evidensstyrka	Studiekvalitet	Överens- stämmelse	Överförbarhet	Precision	Publikations- bias	Effektstorlek	Dos-respons	Förväxlings- faktorer
6 (135)	Observationsstudie ⊕⊕○○	-2	0	0	0	-1	0	-	-

Utfallsmåttet "korrekthet avseende avgränsning av motorkortex" har analyserats i 6 studier, inkluderande 135 patienter. Studierna uppfyller inte kriterierna för diagnostiska studier. De ingående studierna har bedömts bäst överensstämma principiellt med observationsstudier, varför den preliminära evidensstyrkan är begränsad (⊕⊕○○).

De ingående 6 studierna är alla av låg studiekvalitet. Exempel på brister är lågt antal patienter inkluderade, ofullständig rapportering, otydligheter om huruvida rapporterade skillnader är endast numeriska eller om de är statistiskt signifikanta samt otydligheter kring hur rekryteringen till studierna har gått till.

Tre av de ingående 6 studierna kommer från samma forskargrupp. Det har inte gått att på ett tillfredsställande sätt utesluta att delvis samma patienter studerats i de olika studierna, varför det blir avdrag för publikationsbias.

Utfallsmåttet genomförbarhet (feasibility) har kommenterats i alla de ingående studierna, dock finns ingen systematisk studie av detta. Bland de ingående 135 patienterna i de 6 inkluderade studierna rapporteras det att fMRI kunde genomföras på 123 patienter. nTMS kunde genomföras på alla ingående patienter.

Det finns ingen litteratur som berör utfallsmåtten tumörfri överlevnad, bevarad motorisk funktion eller resektionsgrad.

Övriga utfallsmått

Antalet oönskade effekter (adverse effects) för nTMS har kommenterats i alla artiklar, men någon systematisk studie finns inte. I 4 av 6 ingående studier rapporteras milda biverkningar av nTMS. Endast i 1 av 6 ingående studier rapporteras ingen biverkning av fMRI, i övrigt saknas data avseende eventuell biverkning av fMRI. Inga övriga utfallsmått har befunnits vara av intresse.

Evidensgradering

Den preliminära evidensstyrkan avseende ”korrekthet avseende avgränsningen av motorkortex” bedömdes vara begränsad (⊕⊕○○). Studiekvaliteten på de 6 analyserade studierna var låg (antalet inkluderade patienter var lågt, det förelåg risk för rapporteringsbias, bedömningsbias och intressekonfliktbias). Detta gör att den slutliga bedömningen av evidensstyrkan blir otillräcklig (⊕○○○).

Beskrivning av kunskapsläget

De två utfallsmått som kunnat bedömas är accuracy^{§§} och i viss mån genomförbarhet (feasibility). Vad gäller accuracy utföll samtliga studier till nTMS fördel. Avseende genomförbarhet fanns numeriskt fler fall där fMRI inte kunde genomföras (barn, klaustrofobi). Inga RCT finns. Eftersom tekniken är ny och inga adekvata studier gjorts är nyttan vad gäller andra utfallsmått som överlevnad, morbiditet och livskvalitet okänd.

Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer

Inga myndighetsrekommendationer finns för nTMS i Sverige. Inga sakkunniga organisationer har uttalat sig. nTMS omnämns i regionala vårdprogram för hjärntumörer i Uppsala, Göteborg, Linköping och Stockholm som önskvärd preoperativ utredning vid hjärntumörer nära motorareor och språkområden. I det nationella vårdprogrammet om maligna hjärntumörer (december 2016) finns ingen rekommendation om nTMS.

^{§§} Med accuracy avses korrekthet. Större korrekthet innebär att de uppmätta punkterna är närmare de punkter som uppmäts med DCS, som är ”gold standard”.

Etik

Etiska risker och påverkan

- | | | |
|---|---|-----------------------------|
| Principen om "att göra gott" påverkas? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| Principen om "att inte skada" påverkas? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| Principen om "rättvisa" påverkas? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| Patientens människovärde eller autonomi påverkas? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| Patientens fysiska eller moraliska integritet påverkas? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| Undanträngningseffekter för andra patienter eller grupper? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| Resurstillgången påverkas så att nya prioriteringar behövs? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |

Etiska överväganden

Inga andra än ovanstående etiska överväganden har gjorts.

Organisation

Interaktion mellan verksamheter

VO Neurokirurgi (remittent)

VO Neurologi (remittent)

VO Barnmedicin (remittent)

VO Bild och funktion, sektion Klinisk neurofysiologi (utförare av nTMS)

VO Bild och funktion, sektion Neuroradiologi (utförare av fMRI)

Medicinsk Service

All ovanstående verksamhet är förlagd i Lund eller både i Lund och i Malmö.

Personal

Det kommer att behövas en utökning av personalresurserna med ca 20% av en överläkartjänst samt ca 10% av en BMA-tjänst, båda på sektion Klinisk neurofysiologi. Vad gäller utbildning bedöms 2 läkare och 2 BMA (också Klinisk neurofysiologi) avsätta heltid ca 2 x 1 vecka/person. Studiebesök på kliniker i Sverige eller Finland som redan utför undersökningen under ett par dagar bör komplettera utbildningen.

Lokaler

Utrustningen kräver ett avskilt rum på ca 3 x 4 meter och fungerar vid rumstemperatur. Ingen elektromagnetisk avskärmning eller temperaturreglering krävs. Utrustningen kan använda vanliga eluttag. Installation kräver sålunda inga speciella tekniska ändringar.

Tidsaspekter

Metoden kan införas på 1-2 månader och förutsätter fortbildning av personal som redan är specialiserad på neurofysiologiska undersökningar.

Uppdrag

Inget nytt uppdrag för den preoperativa diagnostiska utredningen krävs.

Ekonomi

Aktuell ekonomi

Enligt information från verksamheten utfördes ca 60 fMRI-utredningar med indikation kirurgi p g a hjärntumör 2016. Antalet utförda fMRI för 2015 låg på samma nivå, medan antalet fMRI år 2017 var något fler (januari-oktober). Dessa volymer inkluderar också patienter från andra landsting än Region Skåne.

Majoriteten av remisserna för fMRI kommer från VO Neurologi. Andra remittenter är VO Neurokirurgi och VO Barnkirurgi och neonatalvård. Utförare av fMRI är VO Bild och funktion, enheten för neuroradiologi. En fMRI utförs av två röntgensjuksköterskor och en neuroradiolog tolkar resultaten. Undersökningen tar i genomsnitt 30 minuter, men vanligtvis bokas en tid på 60 minuter därför att det tar tid att placera och instruera patienten. Priset för en fMRI är ca 6100 kronor enligt Bild- och funktionsmedicins prislista 2017 och priset har legat på samma nivå den senaste femårsperioden. På årsbasis resulterar detta i en ungefärlig kostnad på 370 000 kronor för preoperativ kartläggning med fMRI avseende patienter med indikation kirurgi pga hjärntumör. Från SUS remitteras för närvarande ett fåtal patienter till andra sjukhus för preoperativ kartläggning med nTMS inför tumörkirurgi. Den information om kostnader för nTMS vi har tillgänglig kommer från universitetssjukhuset i Linköping där priset (exkl moms) för närvarande är 14 200 kronor för nTMS (motorik) och 28 400 kronor för nTMS (språk).

Förväntad ekonomi

Införande av en nTMS-utrustning medför flera olika kostnader. Verksamheten har via kollegor vid andra universitetssjukhus, där nTMS redan införts, fått information om ungefärliga kostnader för investering i ett nTMS-system. Kostnaderna avser ett anbud på systemet "Nexstim NBS 4 System för navigerad transkranieell magnetisk stimulering" som Karolinska sjukhuset fick i samband med att de skulle köpa utrustning 2014. Kostnaden för utrustningen (med modulen NexSpeech) inklusive installation och klinisk träning var år 2014 drygt fem miljoner kronor. Utbildning av personal ingick i anbudspriset, men det angavs ingen omfattning på dessa insatser. Kostnaderna för årlig service angavs till mellan 170 000 och 300 000 kronor beroende på typ av serviceavtal. Det är rimligt att anta att kostnaderna för inköp av en nTMS-utrustning idag skulle kosta mer än vad som angetts ovan, dels är systemet uppgraderat till "Nexstim NBS 5 System" och dels har priserna i allmänhet stigit sedan 2014.

Förutom kostnaderna för själva nTMS-utrustningen finns också inlärningskostnader.

Personalen behöver lära sig tekniken och upparbeta rutiner kring användandet.

Verksamheten bedömer att de behöver avsätta viss tid (ett par dagar) för studiebesök på sjukhus där nTMS-tekniken redan används. Vidare anges att två läkare och två BMA från klinisk neurofysiologi bör avsätta ca två veckor vardera för utbildning.

En ytterligare kostnad som kan tillkomma vid införande av ny diagnostik är att det tar längre tid att utföra själva undersökningen. Verksamheten bedömer att det tidsmässigt inte kommer att ta längre tid att utföra en nTMS än det idag tar att göra en fMRI. Det som skiljer är vilka personalkategorier som är involverade i utredningen. Medan en fMRI utförs av två röntgensjuksköterskor (sektion Neuroradiologi) utförs nTMS-undersökningen av en eller två BMA (sektion Klinisk neurofysiologi). Resultattolkningen kommer att göras av en klinisk neurofysiolog.

Enligt uppgift från verksamheten är det idag ca 60 patienter som genomgår preoperativ fMRI inför kirurgi p g a hjärntumör. Årligen opereras cirka 300 patienter (vuxna och barn) för hjärntumör på SUS vilket innebär att det i genomsnitt är 20 procent av patienterna som genomgår preoperativ kartläggning med fMRI. Patientpopulationen som kan komma att bli aktuell för nTMS kan förväntas vara större än den som idag genomgår fMRI. För det första finns det tumörpatienter som av olika anledningar inte klarar av att genomgå en fMRI (barn,

personer med klaustrofobi mm) där nTMS troligtvis skulle fungera bättre. För det andra kan patienter som remitteras till andra landsting för nTMS skötas på SUS, dock är detta ett fåtal patienter. För det tredje kan andra patientgrupper bli aktuella, t ex nämner verksamheten cancerpatienter med metastaser i hjärnan.

Eftersom nTMS är en ny teknologi som inte finns på SUS idag finns inte underlag från aktuella prislister. Vi har inte gjort någon egen beräkning av kostnaden för en nTMS utifrån investeringskostnaden då dessa uppgifter inte är helt aktuella och att det är svårt att i dagsläget bedöma användningen och investeringens livstid.

Hälsoekonomiska analyser

Inga hälsoekonomiska analyser som jämför nTMS och fMRI inför operation av hjärntumör har identifierats.

Implementering

Checklista

Kontexten är förberedd?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Stöd finns från ledarskapet?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
"Facilitators" är identifierade?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Uppföljningsplan finns?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Metoden är en strategisk satsning?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja

Kontext

Vad gäller de lokala förutsättningarna på Klinisk neurofysiologi SUS finns näraliggande metoder som neurografi, EMG, intraoperativ monitorering, DCS samt magnetstimulering utan navigering. Dessutom finns specialiserad personal som utför dessa undersökningar och kan kombinera dem med nTMS. Vana finns för att lära och utveckla nya metoder inom ION, stereo-EEG, samt navigering och lokalisering av extrakraniella elektroder vid utredning av terapiresistent epilepsi.

Ledarskap

VC för Neurokirurgi och VC för Bild o Funktion samt sektionschefen för Klinisk neurofysiologi är införstådda med pågående HTA och stödjer målsättningen att anskaffa nTMS-utrustning till SUS. För att implementera och använda nTMS kommer därför nödvändiga personella resurser samt lokaler att tillgodoseas. Samarbetet mellan involverade kliniker är välfungerande sedan länge, inklusive ett flertal regelbundna multidisciplinära ronder.

"Facilitators"

Klinisk neurofysiologi har specialiserad personal att avdela och utbilda i metoden. För att underlätta implementering bör utbildning och teknisk support inkluderas vid ev upphandling av nTMS-utrustning. En representant från Klinisk neurofysiologi har varit aktiv i arbetet med HTA-rapporten.

Uppföljning

Verksamheten föreslår uppföljning. Inget beslut är fattat i ärendet.

Lämpliga indikatorer som verksamheten föreslår är antal undersökta patienter per år och på vilka indikationer dessa genomgått nTMS samt resultatet av detta, eventuella förändringar av behovet av fMRI och förändringar i totala MRT-köer, förändringar i operationstider och vårdtider postoperativt, frekvens av peroperativa skador, förändringar i morbiditet och mortalitet samt förändrat behov av vakenkirurgi.

Kunskapsluckor

Identifierade kunskapsluckor

Postoperativ morbiditet och mortalitet relaterat till val av metod för preoperativ kartläggning är inte studerat. Det finns inte heller några studier av förändringar i hälsorelaterad livskvalitet, relaterat till val av metod för preoperativ kartläggning.

FoU projekt

Det finns en stark koppling till universitetet inom verksamheten, med många forskningsaktiva medarbetare. Forsknings- och utvecklingsprojekt med uppföljning av nTMS vad gäller accuracy^{***} och genomförbarhet i lokal kontext planeras i samarbete mellan Lunds universitet, VO Bild och funktion och VO Neurokirurgi.

Viktiga områden för forskning är utvärdering av patienters hälsorelaterade livskvalitet, överlevnad och möjlighet till radikal tumörresektion relaterat till val av metod för preoperativ kartläggning.

^{***} Med accuracy avses korrekthet. Större korrekthet innebär att de uppmätta punkterna är närmare de punkter som uppmäts med DCS, som är "gold standard".

Appendix 1

Litteraturprocess

Sökstrategier

1. Medline via OVID

Datum: 2017-03-29

Antal träffar: 104

	Söktermer	Antal träffar
#1	exp transcranial magnetic stimulation/ and (navigat* or neuronavig*).af.	356
#2	(Navigat* transcranial magnetic stimulation* or Neuronavigat* transcranial magnetic stimulation* or nTMS or neuronavigated TMS).ab,ti,kw.	300
#3	exp brain tumor/ or neoplasms.ab,ti,kw. or tumor.ab,ti,kw. or glioma.ab,ti,kw. or ((rolandic adj3 tumor) or (motor adj3 lesion)).ab,ti,kw.	1109519
#4	exp epilepsy/ OR exp seziure/ OR epilep*.ab,ti,kw. OR seizure*.ab,ti,kw. OR convuls*.ab,ti,kw.	211517
#5	1 OR 2	511
#6	3 OR 4	1311695
#7	5 AND 6	110
#8	limit 7 to (editorial or letter)	3
#9	7 NOT 8	107
#10	limit 9 to yr="2007-Current"	104

2. Embase via OVID

Datum: 2016-03-29

Antal träffar: 122

	Söktermer	Antal träffar
#1	exp transcranial magnetic stimulation/ and (navigat* or neuronavig*).af.	824
#2	(Navigat* transcranial magnetic stimulation* or Neuronavigat* transcranial magnetic stimulation* or nTMS or neuronavigated TMS).ab,ti,kw.	471
#3	exp brain tumor/ or neoplasms.ab,ti,kw. or tumor.ab,ti,kw. or glioma.ab,ti,kw. or ((rolandic adj3 tumor) or (motor adj3 lesion)).ab,ti,kw.	1522524
#4	exp epilepsy/ OR exp seizure/ OR epilep*.ab,ti,kw. OR seizure*.ab,ti,kw. OR convuls*.ab,ti,kw.	335913
#5	1 OR 2	960
#6	3 OR 4	1840693
#7	5 AND 6	187
#8	limit 7 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review" or editorial or erratum)	55
#9	limit 7 to (letter or note)	7
#10	8 OR 9	62
#11	7 NOT 10	125
#12	limit 11 to yr="2007-Current"	122

3. PubMed

Datum: 2017-03-29

Antal träffar: 91

	Söktermer	Antal träffar
#1	((neuronavigated TMS OR neuronavigated transcranial magnetic stimulation)) OR (nTMS OR navigated transcranial magnetic stimulation)AND (((inprocess[sb]) OR publisher[sb]) OR pubmednotmedline[sb])	91

4. The Cochrane Library

Datum: 2017-03-29

Antal träffar: 36 varav:

Cochrane reviews: 0

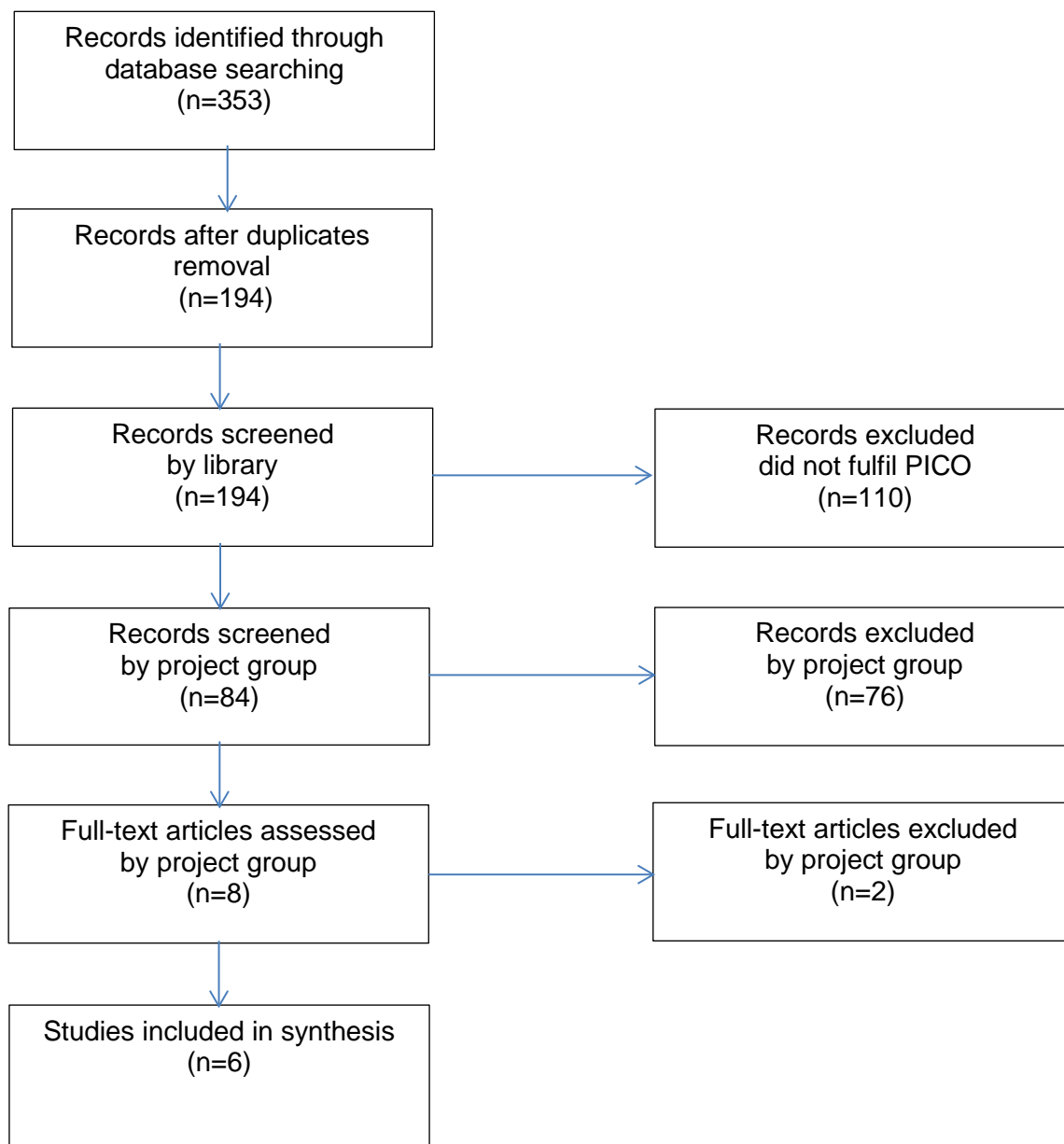
Other reviews: 0

Trials: 36

Technology assessments: 0

Economic evaluations: 0

	Söktermer	Antal träffar
#3	Navigated transcranial magnetic stimulation.ab,ti,kw	36

Urvalsprocess

Inkluderade studier

Included studies	Study quality and relevance Comments
<p>Coburger (2013) Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, Hopf N. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. <i>Neurosurg Rev</i> 2013;36(1):65-75; discussion 75-6. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10143-012-0413-2</p>	<p>Relevant Low quality</p>
<p>Forster (2011) Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. <i>Neurosurgery</i> 2011;68(5):1317-24; discussion 1324-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273929</p>	<p>Relevant Medium quality</p>
<p>Krieg (2012) Krieg SM, Ringel F, Meyer B. Functional guidance in intracranial tumor surgery. <i>Perspect Med</i> 2012;1:59-64. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211968X1200085X</p>	<p>Relevant Low quality</p>
<p>Krieg (2012) Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. <i>J Neurosurg</i> 2012;116(5):994-1001. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22304452</p>	<p>Relevant Low quality</p>
<p>Krieg (2013) Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Meyer B, Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. <i>Clin Neurophysiol</i> 2013;124(3):522-7. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245712005822</p>	<p>Relevant Low quality</p>
<p>Mangraviti (2013) Mangraviti A, Casali C, Cordella R, Legnani FG, Mattei L, Prada F, Saladino A, Contarino VE, Perin A, DiMeco F. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. <i>Neurol Sci</i> 2013;34(9):1551-7. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-012-1283-7</p>	<p>Relevant Medium quality</p>

Exkluderade studier

Excluded studies	
Auth. (yrs)	Motif for exclusion
<p>Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, Negwer C, Droese D, Zimmer C, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. J Neurosurg 2015;123(1):212-25. http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2014.9.JNS14929</p>	<p>Wrong PICO (language mapping)</p>
<p>Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, Negwer C, Droese D, Boeckh-Behrens T, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. J Neurosurg 2015;123(2):314-24. http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2014.10.JNS141582</p>	<p>Wrong PICO (language mapping)</p>

Pågående studier

ClinicalTrials.gov 2017-09-25

Urval av en studie (från tolv träffar) efter på sökning på:
(navigated transcranial magnetic stimulation OR nTMS) AND (brain tumor OR neoplasms OR glioma OR rolandic)

Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions	URL
nTMS for Motor Mapping of Rolandic Lesions (Motorstim)	Not yet recruiting	No Results Available	Glioma Brain Metastases	Procedure: nTMS data available for the surgeon Procedure: nTMS data not available for the surgeon	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879682

Referenser

Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1460-9.

Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, et al. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev* 2013;36(1):65-75; discussion 75-6.

Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery* 2011;68(5):1317-24; discussion 1324-5.

Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, et al. Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. *J Neurosurg* 2015;123(2):314-24.

Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, et al. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2015;123(1):212-25.

Krieg SM, Ringel F, Meyer B. Functional guidance in intracranial tumor surgery. *Perspect Med* 2012;1:59-64.

Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg* 2012;116(5):994-1001.

Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Meyer B, Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol* 2013;124(3):522-7.

Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(10):1866-72.

Lefaucheur JP, Picht T. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated TMS. *Neurophysiol Clin* 2016;46(2):125-33.

Mangraviti A, Casali C, Cordella R, Legnani FG, Mattei L, Prada F, et al. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 2013;34(9):1551-7.

Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *J Neurooncol* 2017;135(1):129-39.

Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves:

Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol 2015;126(6):1071-107.

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbook. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.

Thordstein M. Navigerad transkraniell magnetstimulering. Teknik för mer precis diagnostik och terapi av centralnervösa avvikelser. Läkartidningen 2013;110(13-14):678-81.