

Health Technology Assessment (HTA)

Fokuserad ultraljudsbehandling vid tremor

[Focused ultrasound treatment for tremor]

TITEL

FOKUSERAD ULTRALJUDSBEHANDLING VID TREMOR
[Focused ultrasound treatment for tremor]

HTA syd

Region Skåne

Sakkunniga

Hjalmar Bjartmarz, överläkare, VO neurokirurgi och smärtrehabilitering,
VE neurokirurgi, Skånes universitetssjukhus

Anna Gard, ST-läkare neurokirurgi, VO neurokirurgi och smärtrehabilitering,
VE neurokirurgi, Skånes universitetssjukhus

Charalampos Georgiopoulos, överläkare, docent, VO bild och funktion,
VE neuroradiologi, Skånes universitetssjukhus

Cecilia Petersen, överläkare, VO bild och funktion,
VE neuroradiologi, Skånes universitetssjukhus

Håkan Widner, överläkare, docent, VO neurologi rehabiliteringsmedicin minnessjukdomar
geriatrik, VE neurologi, Skånes universitetssjukhus

Kristoffer Zervides, ST-läkare neurologi, VO neurologi rehabiliteringsmedicin
minnessjukdomar geriatrik, VE neurologi, Skånes universitetssjukhus

Projektorganisation, se Appendix A

Citera denna rapport enligt följande:

HTA syd. Fokuserad ultraljudsbehandling vid tremor [Focused ultrasound treatment for tremor]. Lund: Region Skåne. 2023:1. 97 s. [hämtad dag-mån-år]

Tillgänglig via: <https://vardgivare.skane.se/kompetens-utveckling/sakkunniggrupper/hta-skane/#110365>

HTA syd: Rapport 2023:1

ISBN: 978-91-987655-5-7

Publiceringsdatum: 2023-10-25

Health Technology Assessment, HTA

En HTA-rapport utvärderar vilka positiva och negativa effekter en behandling eller annan insats kan ha för patienter. Förkortningen HTA står för Health Technology Assessment. Utifrån en aktuell frågeställning inom hälso- och sjukvården görs en systematisk litteraturoversikt. Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget bedöms enligt en noggrann och transparent metod. Även etiska, hälsoekonomiska och organisatoriska aspekter som rör frågan tas upp. I arbetet deltar alltid ämnessakkunniga. Rapporten granskas av minst två oberoende experter.

Den färdiga HTA-rapporten fungerar som ett underlag för beslut om införande eller avveckling och kan också peka på kunskapsluckor. Rapporten innehåller inte några rekommendationer.

För att beskriva tillförlitligheten i syntesen av kvantitativa studier används ett internationellt utarbetat system som heter GRADE:

⊕○○○ = Otillräcklig tillförlitlighet

⊕⊕○○ = Begränsad tillförlitlighet

⊕⊕⊕○ = Måttlig tillförlitlighet

⊕⊕⊕⊕ = Hög tillförlitlighet

Innehållsförteckning

Sammanfattning	6
English short summary	8
Rapportens innehåll	10
Förkortningar	11
1 Bakgrund	13
2 Aktuellt hälsoproblem	15
3 Metoder och material	18
3.1 Frågeställning	18
3.1.1 PICO	18
3.1.2 Litteratursökning	19
3.2 Praxisundersökning	20
3.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter	20
4 Samlad bedömning av klinisk evidens	22
4.1 Litteratursökning och urvalsprocess.....	22
4.1.1 PRISMA.....	23
4.2 Beskrivning av inkluderade artiklar.....	23
4.2.1 Originalartiklar.....	23
4.2.2 Systematiska översikter.....	26
4.2.3 HTA-rapporter.....	27
4.3 Resultat från inkluderade artiklar	27
4.3.1 Utfallsmått O1: Mortalitet	27
4.3.2 Utfallsmått O2: Tremorreduktion	28
4.3.3 Utfallsmått O3: Biverkningar	29
4.3.4 Utfallsmått O4: Livskvalitet	30
4.3.5 Utfallsmått O5: Fallskador	30
4.3.6 Utfallsmått O6: Aktiviteter i dagliga livet	30
4.3.7 Utfallsmått O7: Ändrad läkemedelsbehandling	31
4.4 Analys av effektmått.....	31
4.5 Evidensgradering.....	31
4.6 Sammanställning av kunskapsläget.....	32
4.6.1 Essentiell tremor	32
4.6.2 Parkinsons sjukdom	32
5 Riktlinjer och rekommendationer	34
6 Praxisundersökning	35
7 Organisatoriska aspekter	37
8 Ekonomiska aspekter	38
8.1 Litteraturgenomgång.....	38
8.2 Antaganden om population aktuell för MRgFUS	41
8.2.1 Essentiell tremor	41
8.2.2 Tremor-dominant Parkinsons sjukdom.....	42
8.3 Kostnadsberäkning för Region Skåne.....	42

9	Etiska aspekter	45
10	Identifierade kunskapsluckor	47
11	Diskussion	48
12	Referenser	51
13	Appendix	58
	Appendix A: Projektorganisation.....	58
	Appendix B: Sökstrategier och databaser.....	61
	Appendix C: Inkluderade artiklar.....	67
	Appendix D: Exkluderade artiklar	68
	Appendix E: Pågående studier	73
	Appendix F: Summary of included studies	75
	Appendix G: Sammanfattning av resultat från inkluderade studier.....	79
	Essentiell tremor	79
	Parkinsons sjukdom	80
	Appendix H: Evidensgradering, tabeller.....	81
	Essentiell tremor.....	81
	Parkinsons sjukdom	83
	Appendix I: Praxisundersökning – fördjupning	86
	Population.....	86
	Appendix J: Ekonomiska aspekter – fördjupning	91
	Litteraturgenomgång	91
	Underlag för kostnadsberäkning MRgFUS.....	95

Sammanfattning

Tremor innebär ofrivilliga skakningar, som kan sänka livskvaliteten genom att orsaka svårigheter att äta, dricka och sköta dagliga aktiviteter. Detta är det dominerande symptomet vid essentiell tremor och ett av många symptom vid Parkinsons sjukdom. Läkemedel hjälper ofta mot tremor, men ibland räcker det inte för att uppnå symptomkontroll. I de fallen kan skakningarna minskas genom en hämning av djupt belägna centra i hjärnan. Den vanligaste metoden är djup hjärnstimulering (DBS). DBS innebär att kablar, som är kopplade till ett elektriskt system, placeras på specifik plats i hjärnan och avger där elektrisk stimulering. Kablarna sitter kvar livet ut, men stimuleringen kan stängas av vid behov. DBS passar inte alla patienter, eftersom det krävs god följsamhet och löpande uppföljning på sjukhus i form av inställningar och batteribyten.

Fokuserat ultraljud med ledning av magnetresonanstomografi (MRgFUS) är en engångsbehandling som orsakar vävnadsdöd med hjälp av värme. Metoden används mot tremor som alternativ till DBS i exempelvis Danmark och Finland, men inte i Sverige. Svenska riktlinjer saknas och därför belyses nu frågan i denna HTA-rapport.

Efter genomgång av den vetenskapliga litteraturen och bedömning av de ingående studierna kan följande slutsatser dras gällande behandling med MRgFUS mot tremor jämfört med en sken-procedur:

Essentiell tremor

- MRgFUS minskar tremor hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- MRgFUS ger milda till måttliga somatiska biverkningar hos patienter med essentiell tremor (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- MRgFUS ger ökad livskvalitet hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- MRgFUS förbättrar aktiviteter i dagliga livet (ADL) hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)

Parkinsons sjukdom

- MRgFUS minskar tremor hos patienter med Parkinsons sjukdom (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕)
- MRgFUS ger milda till måttliga somatiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)

Gällande utfallsmåttene neuropsykologiska biverkningar, livskvalitet och ändrad läkemedelsanvändning går det inte att dra någon slutsats om effekterna av MRgFUS vid Parkinsons sjukdom på grund av otillräcklig tillförlitlighet i den vetenskapliga litteraturen (⊕○○○).

Beräkningar som gjorts i denna HTA-rapport visar att de fasta kostnaderna inklusive investering i den utrustning som behövs för att kunna erbjuda MRgFUS har stor betydelse för kostnaden per behandlad person. Vid färre än 200 personer som får behandlingen per år, så blir kostnaden per person mer än 250 000 kronor. Avskrivningen på investeringen står då för mer än 15 procent av kostnaden per person. Det är svårt att bedöma antalet patienter som kan bli aktuella för behandling med MRgFUS. Projektgruppen bedömer utifrån tillgänglig statistik och publicerad litteratur att det kan finnas mellan 700 och 800 personer per år i Sverige där merparten utgörs av personer med essentiell tremor. Av dessa beräknas omkring 140 finnas i Södra sjukvårdsregionen. Nationell samordning är därför av vikt vid en eventuell implementering.

English short summary

Tremor involves involuntary shaking, which can reduce the quality of life by causing difficulty in eating, drinking, and carrying out daily activities. This is the dominant symptom in essential tremor, and one of many symptoms in Parkinson's disease. Medication often reduces tremor but may be insufficient. In those cases, tremor can be reduced by inhibition of specific domains of the brain. The most common method used for this is deep brain stimulation (DBS). DBS means that cables connected to an electrical system are placed in a targeted place in the brain where they deliver electrical stimulation. The cables remain in place for life, but stimulation can be turned off, if necessary. DBS is not suitable for all patients, as it requires good compliance and regular follow-up in hospital for adjustments and battery changes.

Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) is a one-time treatment that causes tissue death using heat. The method is used against tremor as an alternative to DBS in, for example, Denmark and Finland, but not currently in Sweden. Swedish guidelines are missing and therefore this HTA-report now highlights the issue.

After reviewing the scientific literature and assessing the included studies, the following conclusions can be drawn regarding treatment with MRgFUS for tremor compared to sham:

Essential tremor

- MRgFUS reduces tremor in patients with essential tremor (moderate reliability ⊕⊕⊕○)
- MRgFUS causes mild to moderate somatic side effects in patients with essential tremor (limited reliability ⊕⊕○○)
- MRgFUS improves quality of life in patients with essential tremor (moderate reliability ⊕⊕⊕○)
- MRgFUS improves activities of daily living (ADL) in patients with essential tremor (moderate reliability ⊕⊕⊕○)

Parkinson's disease

- MRgFUS reduces tremor in patients with Parkinson's disease (high reliability ⊕⊕⊕⊕)
- MRgFUS causes mild to moderate somatic side effects in patients with Parkinson's disease (moderate reliability ⊕⊕⊕○)

Regarding the outcome measures neuropsychological side effects, quality of life and change in medication use, no conclusion can be drawn about the effects of MRgFUS in Parkinson's disease due to insufficient reliability in the scientific literature (⊕○○○).

Calculations made in this HTA-report show that fixed costs of MRgFUS including investment cost for equipment and installation have a substantial impact on the cost per treated patient. At patient volumes below 200 individuals per year, the cost per treated person will be above SEK 250 000 (about EUR 22 000). The depreciation reflects more than 15% of the cost per treated person. is an expensive treatment per patient due to a high investment cost. Available statistics and assumptions in the project team based on the published literature indicate that between 700 and 800 people in Sweden per year could be eligible for treatment with MRgFUS and most of these would be with essential tremor. National coordination is therefore important in the case of implementation.

Rapportens innehåll

- Metodbeskrivning
- PICO
- Uttömmande litteratursökning
- Flödesschema
- Relevansbedömning
- Bedömning av risk för bias
- Tabelldata
- Sammanvägning av resultat
- Metaanalys
- Narrativ analys
- Evidensgradering
- Sammanfattning
- Ekonomi
- Praxisundersökning
- Organisation
- Etik
- Pågående studier
- Exkluderade studier
- Sakkunniggrupp
- Extern granskning
- Kunskapsluckor
- Jävsdeklarationer

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
ADL	Activities of daily living (aktiviteter i dagliga livet)
BAI	Beck Anxiety Inventory
CAD	Kanadensiska dollar
CE	Conformité Européenne (produktmärkning inom EU)
CRST	Clinical Rating Scale for Tremor
DBS	Deep brain stimulation (djup hjärnstimulering)
DLB	Dementia with Lewy bodies (Lewykroppsdemens)
ET	Essentiell tremor
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FrSBe	Frontal Systems Behavior Scale
GKRS	Gamma knife radiosurgery
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases (WHO)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MoCA	The Montreal Cognitive Assessment
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetisk resonanstomografi
MRgFUS	Magnetic resonance-guided focused ultrasound
MRgHiFUS	Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound
PDQ-39	The Parkinson's Disease Questionnaire
PICO	Patient or population, Intervention, Comparison or control, Outcome
PD	Parkinson's disease
PRISMA	Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QALY	Quality-Adjusted Life Year
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire
RCT	Randomized controlled trial
ROBIS	Risk of bias in systematic reviews
RSVD	Region Skånes vårddatabaser
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
ScandMODIS	Scandinavian Movement Disorder Society
SR	Systematic review
SRFA	Stereotactic radiofrequency ablation
SRS	Stereotactic radiosurgery
SWEMODIS	Swedish Movement Disorder Society
SÖ	Systematisk översikt
VE	Enhetsnamn inom verksamhetsområde (VO)
VIM	Nucleus ventralis intermedius (ventrala intermediära talamuskärnan)
VO	Verksamhetsområde

1 Bakgrund

Tremor är ett symptom som i olika grad sänker livskvaliteten eftersom den kan orsaka svårigheter att äta, dricka och sköta sina dagliga aktiviteter. Tremor kan också leda till svåra smärtor. Läkemedel hjälper ofta, men ibland räcker det inte för att kontrollera symptomen. En viss sorts tremor, som den vid essentiell tremor och tremor-dominant Parkinsons sjukdom, kan motverkas genom att hämma djupt belägna kärnor i hjärnan, företrädesvis nucleus ventralis intermedius (VIM) och nucleus subthalamicus (subthalamiska kärnan) (Deuschl 2011, Deuschl 2006).

De första metoderna för att åstadkomma hämning av dessa kärnor innebar öppen kirurgi, där man med hjälp av värme, elektricitet eller direkt mekanisk åverkan orsakade permanenta skador i utvalda anatomiska strukturer. Det var en för tiden effektiv behandling, men med hög risk för komplikationer. Sedan introduktionen på 1990-talet har DBS (djup hjärnstimulering) efter hand ersatt öppen kirurgi. Den tillämpas nu vid sex av sju neurokirurgiska kliniker i Sverige. Metoden innebär att elektroder placeras i noggrant utvalda kärnor och sedan kopplas till ett elektriskt system med kablar och batterier, som placeras innanför huden på patientens bröstkorg (Benabid 2009). Systemet kan programmeras för att finjustera lokalisering av given ström och strömstyrka för att uppnå bästa möjliga resultat för patienten. Programmeringen behöver göras regelbundet i takt med att patientens sjukdom förändras. Batteriet behöver bytas med cirka fem års mellanrum. Uppföljning efter operation, programmering och batteribyte sker i Södra sjukvårdsregionen på sjukhusen i Lund, Halmstad, Karlskrona och Växjö. DBS är en dyr behandling med många olika moment, som kräver stor följsamhet av patienterna.

Alla patienter är därför inte aktuella för DBS. Patienter som utvecklat kognitiv svikt, är för gamla för att klara av operationerna, eller patienter som inte önskar genomgå kirurgisk behandling kan inte få DBS. Dessa behandlas i nuläget enbart med symptomlindrande mediciner, med fortsatt otillräcklig effekt. För dessa patienter kan Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) vara ett alternativ.

MRgFUS är ett ultraljudssystem som integreras i en MR-kamera, ny eller befintlig. Kraftfulla ultraljudsprober skapar högintensiva ultraljudsstrålar som leder till hypertermi. När hjärnvävnaden uppnår en temperatur på över 45°C koaguleras och dör vävnaden. Detta övervakas med hjälp av MR-termometri, där temperaturförändringar visualiseras i realtid. På så sätt kan den anatomiska lokaliseringen regleras och begränsas, innan man uppnår en temperatur som leder till den eftersträvade skadan (Bruno 2020). MRgFUS använder samma princip som öppen kirurgi – att uppnå vävnadsdöd i utvalda områden – men utan kirurgin. Skallbenet behöver aldrig öppnas, patienten behöver inte sövas och en stor anatomisk precision uppnås med hjälp av MR-övervakning.

MRgFUS används inte någonstans i Sverige. Enstaka svenska patienter har remitterats för behandling med MRgFUS utomlands. I USA är MRgFUS godkänt för unilateral (ensidig) behandling av essentiell tremor sedan 2016 (FDA 2016) och för unilateral behandling av tremor vid Parkinsons sjukdom sedan 2018 (Medical Device Databases 2018). MRgFUS används i flera länder i Europa (till exempel Danmark, Finland, Tyskland, Storbritannien, Italien och Schweiz) samt i Kanada.

Idag behandlas svenska patienter med allvarlig tremor och otillräcklig symptomlindring av läkemedel med DBS i de fall då patienten lämpar sig för det. Denna HTA-analys begärdes för att undersöka effekterna av MRgFUS vid svårbehandlad tremor hos patienter med essentiell tremor, Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens (DLB) jämfört med nuvarande standardbehandling.

2 Aktuellt hälsoproblem

Tremor definieras som ofrivilliga, rytmiskt svängande rörelser av minst en kroppsdel. Vid vilotremor framträder den i vila och minskar vid aktivitet. Denna form ses hos patienter med Parkinsons sjukdom. Vid aktionstremor visar sig skakningarna i samband med muskelaktivitet eller rörelse, såsom kinetisk tremor som uppträder vid rörelser, och postural tremor som framträder vid en viss hållning av en kroppsdel med statisk aktivering av muskelgrupper (Bhatia 2018).

Essentiell tremor är ett kroniskt tillstånd som förvärras med tiden. Sjukdomen karakteriseras av en finvågig tremor i båda de övre extremiteterna, som oftast ses i samband med rörelse. Andra kroppsdelar som huvud, ben, bål eller stämband drabbas mer sällan. Essentiell tremor är ofta ärftlig och orsaken är per definition idiopatisk (okänd). Därför måste andra orsaker uteslutas, till exempel dystoni (muskelspänning), Parkinsons sjukdom, lillhjärnesymptom (ataxi), hyperthyreos (överaktiv sköldkörtel), läkemedelsbiverkan och funktionell tremor, innan diagnosen ställs. Essentiell tremor är den vanligaste rörelserubbningen med en prevalens på 0,5–1 % i den vuxna befolkningen. Prevalensen ökar med stigande ålder och är fem procent hos personer över 60 år (Louis 2010). Symptomen kan förvärras vid stress och koffeinintag och minskas av alkoholintag. De flesta personer med essentiell tremor har lindriga symptom som förvärras långsamt. Många upplever måttliga till svåra symptom, som kan begränsa vardagliga aktiviteter (till exempel svårigheter att dricka ur ett glas och att skriva med en penna) och/eller ge upphov till socialt handikapp. Essentiell tremor behandlas i första hand med information och stressreducerande åtgärder som minskat koffeinintag, samt medicinsk behandling. De mest effektiva läkemedlen inkluderar betablockerare, antiepileptiska medel och särskilda licenspreparat. Kombinationen av de olika typerna av läkemedel kan ge en viss synergieffekt, och man kan förvänta sig en minskning av tremorn med ungefär 50–70 %, om patienten tål tillräckligt höga doser (Deuschl 2011). Cirka hälften av patienterna som står på medicinsk behandling för essentiell tremor upplever dock inte tillräcklig effekt eller får oacceptabla biverkningar (Sundhedsstyrelsen 2021). Vid svår essentiell tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel kan behandling med DBS bli aktuell. Där ser man en minskning av tremorn på cirka 90 % (Deuschl 2011, Ferreira 2019).

Vid idiopatisk Parkinsons sjukdom ses bradykinesi (långsamma rörelser) samt rigiditet och/eller tremor. Omkring 70 % av patienterna med Parkinsons sjukdom har tremor, vilken ses mest i vila. Tremorn är grovvågig och uppträder främst i armar, händer och fingrar, men kan ses i nedre extremiteter, bålen, hakan och läpparna (SWEMODIS 2021b). Symptomdebuten är oftast unilateral. Tremorn försvinner vid aktivitet och återkommer strax efter avslutad aktivering. Tremor-dominant Parkinsons sjukdom är vanligare bland yngre personer och anses ha en långsammare progress. I sena stadier kan tremorn avta och bradykinesi dominera. Vid idiopatisk Parkinsons sjukdom behandlas patienten i första hand med dopaminerga läkemedel (Ferreira 2013). Vid otillräcklig effekt kan andra

läkemedel övervägas, men dessa har ogynnsammare biverkningsprofiler. Neurokirurgisk behandling, som DBS, har en mycket god effekt på tremor vid Parkinsons sjukdom och kan övervägas vid svår funktionsstörning (Deuschl 2022).

Avancerade behandlingar vid Parkinsons sjukdom, som pumpstillförsel av medicin och neurokirurgiska ingrepp, kan kontrollera symptomen effektivt. Urvalet av patienter är dock viktigt med tanke på biverkningar och förmåga att hantera behandlingarna. Cirka 10 % av patienterna med Parkinsons sjukdom bedöms uppfylla kriterierna för dessa behandlingar, som till del har visat sig vara kostnadseffektiva (Socialstyrelsen 2016, 2022). Urvalet av patienter med Parkinsons sjukdom lämpliga för dessa behandlingar sker efter remittering till regionalt ansvariga sjukhus, som i enlighet med de nationella riktlinjerna tillhandahåller utvärderingsprogram och en multidisciplinär beslutsrund. Patienter kan remitteras till dessa enheter från behandlande läkare, vanligen neurolog eller geriatriker, i enstaka fall från primärvården.

Omkring 150 patienter med Parkinsons sjukdom i Sverige opereras per år med DBS, i en av flera möjliga målpunkter. Den dominerande målpunkten är nucleus subthalamicus. Cirka 85 % av ingreppen avser denna målpunkt, eftersom den har möjlighet att påverka flera av kardinalsymptomen vid Parkinson såsom rigiditet, hypokinesi (nedsatt rörelseförmåga) och tremor. De medicinska förutsättningarna för DBS mot nucleus subthalamicus är dock många, och en andel av patienterna bedöms inte vara lämpliga för denna målpunkt. Patienter med svår dystoni, överrörlighet och stelhet kan vara lämpliga för DBS i globus pallidus internus (bleka kärnan) – cirka 5–10 % av Parkinson-patienterna opereras i denna målpunkt. Ytterligare en mindre andel patienter med svårbehandlad tremor vid Parkinsons sjukdom, där övriga målpunkter bedöms vara olämpliga, kan komma i fråga för DBS i talamus. Det gäller då främst VIM-kärnan, och uppskattningsvis är det ungefär 5–10 % av DBS-patienterna med Parkinson som opereras i denna målpunkt. Åldern på dessa patienter är högre, och något egentligt åldershinder för DBS med denna indikation föreligger inte. Det finns exempel på patienter som vid 85-års ålder okomplicerat genomgått behandling med DBS och haft stor nytta av ingreppet.

För patienter med tremor finns anvisningar till primärvården inom kunskapsstyrning, med rekommendation om förstahandsbehandlingar och råd om remittering till enheter med erfarenhet av ytterligare behandlingar vid påverkan av ADL-funktioner. Det är samma regionala enheter som kan utreda och besluta om behandling med DBS.

Tremor kan även finnas vid atypisk parkinsonism, som Lewykroppsdemens, multipel systematrofi, progressiv supranukleär pares och corticobasal degeneration (SWEMODIS 2021b). Vid Lewykroppsdemens är vilotremorn av samma typ som vid Parkinsons sjukdom och svarar oftast väl på dopaminerg behandling, men uppmärksamheten på medicinbiverkningar måste vara hög. Insättning av

kolinesterashämmare (demensläkemedel) kan leda till att tremorn tilltar, men detta kan motverkas med dopaminerga medel. I utvalda fall kan DBS-behandling vara aktuell för dessa patientgrupper, men kontraindikationer överväger ofta.

3 Metoder och material

3.1 Frågeställning

Finns fördelar med MRgFUS vid behandling av essentiell tremor eller tremor vid Parkinsons sjukdom jämfört med standardbehandling?

Tremor kan även finnas vid atypisk parkinsonism, som Lewykroppsdemens, varför detta inkluderades i populationen. Med standardbehandling avses läkemedelsbehandling, DBS eller ingen behandling.

3.1.1 PICO

Tabell 1. Beskrivning av studiens PICO.

PICO	Beskrivning
P	<ol style="list-style-type: none">1. Essentiell tremor2. Parkinsons sjukdom3. Lewykroppsdemens med tremor
I	MRgFUS
C	Kontrollgrupp med standardbehandling
O	<ol style="list-style-type: none">1. Mortalitet2. Tremorreduktion<ol style="list-style-type: none">a. korttidseffektb. långtidseffekt3. Biverkningar4. Livskvalitet5. Fallskador6. ADL7. Ändrad läkemedelsbehandling
P=Patients, I=Intervention, C=Comparison, O=Outcome	

Tabell 2. Avgränsningar i PICO.

Komponent	Avgränsning
Ålder	Vuxna (18 år och äldre)
Språk	Engelska, skandinaviska språk

3.1.2 Litteratursökning

Sökstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA syd i samråd med projektets sakkunniga och HTA-handledare. De systematiska litteratursökningarna utfördes under januari 2023 i databaserna Cochrane Library, Embase (via Ovid), MEDLINE (via Ovid) samt Web of Science (Clarivate). Ingen begränsning i tid gjordes. Sökningarna begränsades till artiklar på engelska, svenska, danska och norska. Fullständig sökstrategi finns i Appendix B. Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i databaserna ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO) 2023-04-20, ISRCTN (BioMed Central) 2023-04-20 samt PROSPERO 2023-03-22. Vidare gjordes sökningar efter HTA-rapporter på relevanta webbsajter, för detaljer se Appendix B. En HTA-rapport hittades via en automatisk uppdatering (mejl). Kompletterande sökningar gjordes i Google Scholar och i referens- och citeringslistor (via PubMed) till relevanta artiklar. Automatiska uppdateringar från Embase, MEDLINE, PubMed och Google Scholar skapades och granskades på daglig basis. Dessutom gjordes en manuell sökning i Movement Disorders (Clinical Journal of the International Parkinson and Movement Disorder Society). Även konferensbidrag från en relevant kongress söktes manuellt i Movement Disorders, Volume 37, 2022: Abstracts of the 2022 MDS International Congress.

I sökningarna identifierades 980 artiklar efter borttagning av dubletter. Baserat på granskning av titel och abstrakt gjorde två informationsspecialister oberoende av varandra ett första urval av artiklar som uppfyllde PICO (se Tabell 1). Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till projektgruppen. Projektgruppen relevansgranskade och bedömde risken för bias för de återstående artiklarna i fulltext. Detta gjordes enligt HTA-metodik så som den beskrivs i SBU:s metodbok (SBU 2020). Varje bedömning gjordes av minst två av projektets deltagare oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande. Artiklar som bedömdes ha hög risk för bias exkluderades från analysen. Litteratursökningarna uppdaterades 2023-06-12 för att fånga upp artiklar som publicerats under projekttiden. 90 artiklar från Embase, MEDLINE och Web of Science identifierades (Cochrane gav inga nya träffar), och efter dublettrensning återstod 37 unika referenser. Den påföljande granskningen på titel/abstraktnivå i sållningsverktyget Rayyan tillförde inga nya referenser till slutresultatet.

Fyra randomiserade kontrollerade studier och en systematisk översikt inkluderades i denna rapport. Såväl inkluderade som exkluderade artiklar återfinns i Appendix C och D.

3.2 Praxisundersökning

MRgFUS är en ny metod som hittills inte använts i Sverige. Inom ramen för denna HTA-analys har HTA syd därför sammanställt statistik över antalet personer med diagnosen Parkinsons sjukdom (International Classification of Diseases, ICD-10 G20.9) respektive essentiell tremor (ICD-10 G25.0) med minst ett vårdbesök årligen samt antalet personer som erhållit behandling med DBS i Region Skånes vårddatabaser. Projektgruppen har också sammanställt publicerade data på nationell nivå från KPP Databas (2022) samt gjort kompletterande bedömningar av antal personer som kan vara aktuella för MRgFUS och DBS på tre nivåer: Region Skåne, Södra sjukvårdsregionen och Sverige.

Som utgångspunkt för dessa bedömningar användes en kanadensisk HTA-rapport (Health Quality Ontario 2018). Denna redovisar i ett flödesdiagram hur de beräknat antal personer med essentiell tremor, som kan vara aktuella för behandling med MRgFUS utifrån publicerade kliniska och epidemiologiska data. Samma utgångspunkter för beräkning av hur många som kan vara aktuella för behandling tillämpades också på svensk befolkningsstatistik från Statistiska centralbyrån för personer 65 år och äldre.

Dessa underlag redovisas i avsnitt 6 Praxisundersökning nedan, ytterligare information om underlagen finns i Appendix I: Praxisundersökning – fördjupning.

3.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter

Projektgruppen beskriver kortfattat de mest betydande förändringarna av organisationen av vården av personer med Parkinsons sjukdom och essentiell tremor vid ett eventuellt införande av MRgFUS i Region Skåne. Detta inkluderar kompetensbehov och påverkan på vårdkedjor, såsom identifiering av personer som kan vara aktuella för interventionen samt eventuella förändringar i uppföljning av patientgrupperna.

Inom ramen för HTA-analysens litteratursökning identifierade projektgruppens informationsspecialister studier som innehåller hälsoekonomiska utvärderingar, och dessa granskades i ett första steg för relevans och överförbarhet av projektets hälsoekonom. Hälsoekonomiska utvärderingar från länder med allmän sjukvårdsförsäkring, antingen skattefinansierad eller på annat sätt obligatorisk, inkluderades och granskades för överförbarhet till svenska förhållanden och kvalitet i

genomförande. Resultaten från litteraturgenomgången redovisas i avsnitt 8.1 Litteraturgenomgång nedan.

Avsnitt 8 Ekonomiska aspekter nedan redovisar även en beräkning av kostnader för ett införande av MRgFUS i Region Skåne. Kostnadsberäkningen bygger på uppgifter från publicerad litteratur samt uppgifter som projektgruppens sakkunniga sammanställt. Resultaten redovisas som total kostnad och som medelkostnad per behandlad person under olika antaganden om operationstid och avskrivningstid. Redovisningen innehåller också en uppdelning av medelkostnaden per behandlad person i den andel som utgörs av fasta investeringskostnader samt den andel som utgörs av rörliga operationskostnader vid olika antal personer som behandlas per år.

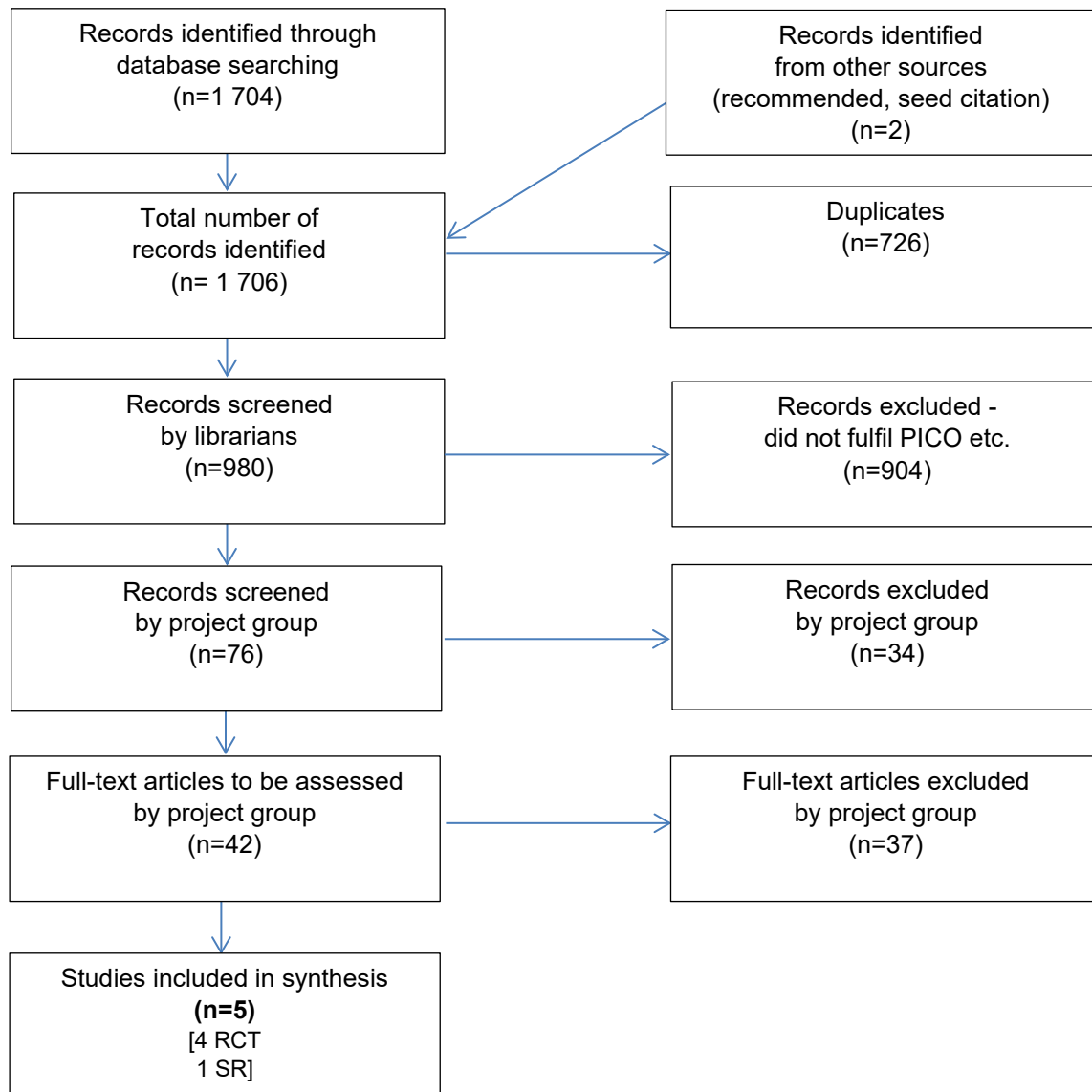
Genomgången av etiska aspekter tar sin utgångspunkt i SBU:s vägledning (SBU 2021) och diskussioner inom projektgruppen för att identifiera centrala aspekter vid behandling med MRgFUS vid Parkinsons sjukdom och essentiell tremor. Utgångspunkterna för att identifiera etiska aspekter rör frågor kring tillståndets svårighetsgrad och varaktighet, i vilken utsträckning behandlingen påverkar hälsa och livskvalitet samt vilka kunskapsluckor som finns. I dessa diskussioner har projektgruppen även resonerat kring jämlikhet och rättvisa, autonomi, integritet, eventuell påverkan på tredje part, värderingar och särintressen samt forskningsetiska aspekter. Avsnitt 9 Etiska aspekter nedan tar upp det som bedöms aktuellt för MRgFUS.

4 Samlad bedömning av klinisk evidens

4.1 Litteratursökning och urvalsprocess

De systematiska databassökningarna gjordes i januari 2023 och uppdaterades i juni 2023. Detta resulterade i 1 704 träffar (Embase 864, MEDLINE 349, Web of Science 447 samt Cochrane Library 44). Ytterligare två artiklar påträffades genom sökning i andra källor. Efter dubblettrensning återstod 980 unika träffar. Ett första urval baserat på PICO gjordes i Rayyan av två informationsspecialister (YS och EW). Efter detta återstod 76 träffar vars abstrakt granskades av sakkunniggruppen. 42 artiklar relevansgranskades i fulltext. Av dessa ansågs sju artiklar vara relevanta och bedömdes för varje utfallsmått avseende risk för bias i enlighet med SBU:s metodbok (SBU 2020). Artiklar med hög risk för bias exkluderades från analysen. Efter bedömning av bias återstod fyra originalartiklar med som mest medelhög risk för bias. Resultat för utfallsmått från fyra RCT:er inkluderades i rapporten (se PRISMA-diagram nästa sida). Femton systematiska översikter granskades med avseende på risk för bias (ROBIS, SBU 2020). En systematisk översikt bedömdes relevant och utan hög risk för bias och inkluderades därmed i syntesen. Inkluderade och exkluderade artiklar återfinns i Appendix C och D. Fyra pågående studier i ämnet hittades i aktuella databaser. De finns listade i Appendix E.

4.1.1 PRISMA



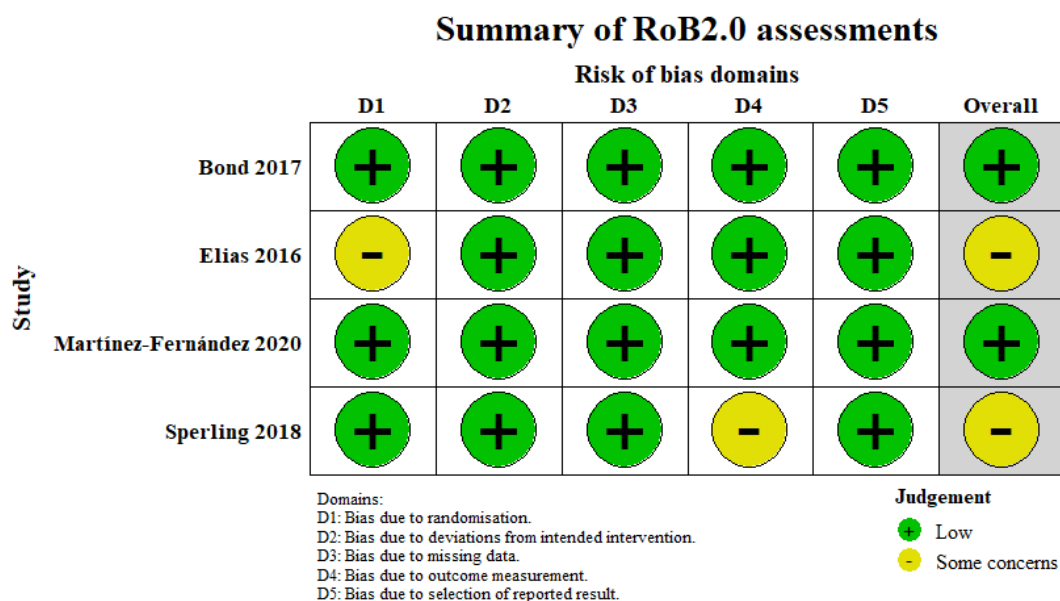
Figur 1. Flödesschema enligt PRISMA 2023-06-19 (Page 2021)

4.2 Beskrivning av inkluderade artiklar

4.2.1 Originalartiklar

Litteratursökningen och bedömningen av risk för bias har identifierat fyra originalartiklar med relevanta utfallsmått där risken för bias är låg eller medelhög. Risken för bias bedömdes lika för alla aktuella utfallsmått i varje artikel. Två artiklar (Bond 2017, Sperling 2018) är baserade på samma studie. Övriga inkluderade artiklar (Elias 2016, Martínez-Fernández 2020) är baserade på separata studier.

Elias 2016 rör patienter med essentiell tremor, övriga inkluderade artiklar undersöker patienter med Parkinsons sjukdom. Inga artiklar som undersökte effekter av MRgFUS hos patienter med Lewybodydemens med tremor identifierades.



Figur 2. Sammanfattning av risk för bias i inkluderade artiklar (SBU 2020). Risken för bias bedömdes lika för alla utfallsmått i respektive studie. Ingen artikel bedömdes ha hög risk för bias.

Elias 2016

En randomiserad kontrollerad studie på åtta kliniker runt om i världen med totalt 76 patienter med måttlig till svår essentiell tremor, som inte förbättrats tillfredsställande av medicinsk behandling. Studien koordinerades från USA. Deltagarna randomiserades 3:1 till MRgFUS mot VIM-kärnan eller en sham-procedur (skenprocedur). Studien var blindad för såväl deltagare som provare. Efter tre månader erbjöds deltagarna i sham-gruppen aktiv behandling. Primärt utfallsmått var skillnad i tremor jämfört med utgångsvärdet, mätt på gruppnivå. Resultatet visade att tre månader efter behandlingen minskade handtremorn signifikant mer i gruppen som fått aktiv behandling. Förbättringen i behandlingsgruppen kvarstod efter tolv månader. Sekundära utfallsmått som funktionsnedsättning och livskvalitet förbättrades efter tre månader i behandlingsgruppen jämfört med sham-gruppen. Gångstörning och parestesier (känselförnimmelser i huden) rapporterades som biverkningar i behandlingsgruppen. Båda biverkningarna sågs hos ungefär en tredjedel av patienterna. Hos cirka 10 % kvarstod biverkningarna efter tolv månader.

Slutsats: Författarna drar slutsatsen att MRgFUS minskar handtremor hos patienter med essentiell tremor. Patienterna får biverkningar som påverkar sensorik och gång.

Jäv: Studien är delfinansierad av företaget Insightec, som säljer utrustningen för MRgFUS.

Bond 2017

En randomiserad kontrollerad studie på två kliniker i USA med totalt 27 patienter med tremor-dominant Parkinsons sjukdom, som inte förbättrats tillfredsställande av medicinsk behandling. Deltagarna randomiserades 2:1 till MRgFUS mot VIM eller en sham-procedur. Efter tre månader erbjöds deltagarna i sham-gruppen aktiv behandling. (Se även Sperling 2018, baserad på samma studie). Det primära motoriska utfallsmåttet var förändring i tremor från baslinjen, tre månader efter intervention. De primära utfallsmåtten för säkerhet var incidens och svårighet av procedurrelaterade allvarliga händelser under det första året efter behandling. Resultatet visade att tre månader efter interventionen var tremorn signifikant mer förbättrad i behandlingsgruppen. Persisterande biverkningar i form av neurologiska bortfall (orofacial parestes) registrerades hos upp till en femtedel av dem som fått aktiv behandling.

Slutsats: Författarna drar slutsatsen att MRgFUS minskar tremor hos patienter med Parkinsons sjukdom som har otillräcklig symptomlindring av läkemedel.

Jäv: Studien är gjord med stöd av företaget Insightec, som säljer utrustningen för MRgFUS.

Martínez-Fernández 2020

En randomiserad kontrollerad studie på en klinik i Spanien och en i USA med totalt 40 patienter med uttalat asymmetrisk Parkinsons sjukdom. Patienterna hade antingen motoriska symptom som inte förbättrats tillfredsställande av medicinsk behandling eller var inte lämpliga för DBS. Deltagarna randomiserades 2:1 till att genomgå MRgFUS mot subtalamiska kärnan eller en sham-procedur. Efter fyra månader erbjöds deltagarna i sham-gruppen aktiv behandling. Det primära motoriska utfallsmåttet var förändring från baslinjen mätt som Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) del III, fyra månader efter intervention. De primära utfallsmåtten för säkerhet var incidens och svårighet av procedurrelaterade allvarliga händelser fyra månader efter intervention. Resultatet visade att fyra månader efter interventionen var förbättringen i MDS-UPDRS del III signifikant större bland dem som fått aktiv behandling. Enstaka allvarliga biverkningar registrerades bland dem som fått aktiv behandling och ytterligare färre i sham-gruppen.

Slutsats: Författarna drar slutsatsen att MRgFUS förbättrar motoriska symptom hos patienter med asymmetrisk Parkinsons sjukdom.

Jäv: Studien är gjord med stöd från företaget Insightec, som säljer utrustningen för MRgFUS.

Sperling 2018

En randomiserad kontrollerad studie på två kliniker i USA med totalt 27 patienter med tremor-dominant Parkinsons sjukdom, som inte förbättrats tillfredsställande av medicinsk behandling. Deltagarna randomiserades 2:1 till att genomgå MRgFUS mot VIM eller en sham-procedur. Efter tre månader erbjöds deltagarna i sham-gruppen aktiv behandling. (Se även Bond 2017, baserad på samma

studie). De primära utfallsmått var kognitiva variabler och symptom på depression, ångest och beteendestörning efter tre månader. Som sekundära utfallsmått undersöktes korrelationen mellan olika sjukdomsvariabler och livskvalitet. Resultaten visade ingen skillnad mellan grupperna avseende kognition, humör eller beteende tre månader efter intervention. Dock gjordes ingen power-beräkning, varför det finns risk för att studien är för liten för att påvisa skillnader mellan grupperna.

Slutsats: Författarna drar slutsatsen att för patienter med tremor-dominant Parkinsons sjukdom framstår MRgFUS som säkert avseende effekter på kognition, humör och beteende.

Jäv: Studien är gjord med stöd av företaget Insightec, som säljer utrustningen för MRgFUS.

4.2.2 Systematiska översikter

Femton systematiska översikter (SÖ) identifierades som stämde med PICO. Efter att systematiska översikter med hög risk för bias i domän 2 (sökstrategi) sorterats bort kvarstod fem. Dessa granskades enligt ROBIS av EB och BBB i konsensus (Appendix C och D). Av dessa fem bedömdes ytterligare fyra ha hög risk för bias/inte vara relevanta för rapporten: Giammalva 2022, Kondapavulur 2023, Langford 2018 och Rohringer 2022.

Giammalva 2022, bedömdes ha hög risk för bias på grund av att inkluderade studier inte presenteras samt för att DBS, MRgFUS och gammakniv både unilateralt och bilateralt (dubbelsidigt) grupperas ihop. Supplement kunde inte återfinnas. Kondapavulur 2023 exkluderas då jämförelsegruppen behandlas med gammakniv, vilket inte är en aktuell behandlingsform vid detta tillstånd i Sverige. Langford 2018 bedöms ha hög risk för bias på grund av att analysen innefattar patienter från DBS-studier som jämförs med individuella patientdata efter utförd MRgFUS från Insightec. Rohringer 2022 inkluderar både Parkinsons sjukdom, essentiell tremor och MS-patienter men särskiljer inte dessa grupper i analysen.

Kvar fanns sedan en systematisk översikt som bedömdes ha medelhög risk för bias: Giordano 2020. Giordano är en italiensk systematisk översikt utan finansiella intressen från 2020, som inkluderar 45 studier med patienter med essentiell tremor. Studierna publicerades mellan 1996 och 2019 och inkluderade 1 202 patienter som genomgått DBS (både unilateralt och bilateralt) samt 477 patienter som genomgått MRgFUS. Alla studier ingick i analysen, oavsett risk för bias (7 av 45 bedömda med hög risk för bias). Inklusionen av artiklar med hög risk för bias gör resultatet mer osäkert. Postoperativ förbättring gällande tremor var större efter DBS (analysen inkluderade då patienter som genomgått antingen unilateral eller bilateral DBS) än efter MRgFUS ($p < 0,001$). Subgruppsanalys visade att bilateral DBS var signifikant bättre än både MRgFUS och unilateral DBS, men ingen signifikant skillnad sågs mellan MRgFUS och unilateral DBS ($p = 0,198$). Postoperativ livskvalitet var större efter

MRgFUS än DBS (oavsett bilateral eller unilateral behandling) ($p < 0,01$). Kvarstående komplikationer var vanligare i MRgFUS-gruppen.

4.2.3 HTA-rapporter

Litteratursökningen identifierade tre tidigare HTA-rapporter inom området.

Corneliuson 2015 från HTA-centrum i Göteborg identifierade fem publicerade fallstudier, tre för essentiell tremor, en för neuropatisk smärta och en för Parkinsons sjukdom. Alla dessa fallstudier visade lovande resultat efter en uppföljningstid på ett år, men studiedesignen gjorde det inte möjligt att dra några slutsatser om effekten av MRgFUS på patientnära utfallsmått. Man konstaterade också att investeringskostnaden var mycket hög.

Health Quality Ontario 2018 undersökte i sin rapport effekterna av behandling med MRgFUS vid essentiell tremor. De identifierade nio studier, varav Elias 2016 var den enda randomiserade kliniska studien. Övriga studier var observationsstudier eller retrospektiva studier i form av journalgenomgångar. Författarna konkluderade att MRgFUS är en effektiv behandling för patienter med essentiell tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel, med positiva effekter på tremor, livskvalitet och ADL.

Gassner 2023 från HTA Österrike behandlar också MRgFUS vid essentiell tremor. De har identifierat fem studier, varav Elias 2016 var den enda randomiserade kliniska studien. Övriga studier (Huss 2015, Kim 2017, Abe 2021 och Saporito 2023) var observationsstudier eller retrospektiva studier. Författarna konkluderade att MRgFUS är mer effektivt än en sham-procedur. De konkluderar också att för patienter som lämpar sig för DBS går det inte att dra någon slutsats om effekterna av de båda metoderna.

4.3 Resultat från inkluderade artiklar

För detaljer se Appendix F och G.

4.3.1 Utfallsmått O1: Mortalitet

Ingen av de inkluderade studierna har mortalitet som utfallsmått. Studierna är gjorda på ett litet antal patienter (76 med essentiell tremor och 67 med Parkinsons sjukdom) vilket försvårar bedömning av mortalitet kopplad till interventionen. I Elias 2016 var det två patienter i gruppen som fick aktiv behandling, som inte deltog i uppföljningen efter tre månader. Orsaken till detta anges ej. I övriga studier deltog alla som ingick i studien i uppföljningen efter tre eller fyra månader.

4.3.2 Utfallsmått O2: Tremorreduktion

4.3.2.1 Korttidseffekt (tre-fyra månader)

Korttidseffekten på tremorreduktion efter behandling med MRgFUS jämfört med en sham-procedur undersöktes i en studie på patienter med essentiell tremor (Elias 2016) och i två studier på patienter med Parkinsons sjukdom (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020). Studierna visar alla en påtagligt stor effekt med tydligt minskad tremor vid kontrollen efter tre-fyra månader, jämfört med en sham-procedur. Ingen studie av tremorreduktion för MRgFUS jämfört med DBS hade tillräckligt låg risk för bias för att inkluderas.

Slutsats: MRgFUS minskar tremor hos patienter med essentiell tremor. MRgFUS minskar tremor hos patienter med Parkinsons sjukdom.

4.3.2.2 Långtidseffekt (upp till tre år)

Långtidseffekten på tremorreduktion efter behandling med MRgFUS jämfört med en sham-procedur undersöktes inte randomiserat i någon studie. Litteratursökningen identifierade inte heller någon icke-randomiserad studie med kontrollgrupp utan hög risk för bias som undersökte detta. Däremot identifierades fem studier som undersökte långtidseffekter av MRgFUS. Av dessa var tre studier uppföljningar av patienterna i Elias 2016 (Chang 2018, Halpern 2019, Cosgrove 2022). I alla tre artiklarna ingår både de som randomiserades till aktiv behandling och de från sham-gruppen, som accepterade aktiv behandling efter studiens slut. Chang 2018 redovisade resultat för 67 patienter 24 månader efter behandling med väsentligen bibehållen effekt på handtremor. Halpern 2019 redovisade resultat för 52 studiedeltagare 36 månader efter behandling, där en lätt ökning av handtremorn sågs. Fortfarande sågs en signifikant förbättring jämfört med utgångsläget före behandling. Cosgrove 2022 redovisar uppföljning efter fyra (45 patienter) respektive fem år (40 patienter), där det vid båda tillfällena ses en fortsatt signifikant tremorreduktion jämfört med före behandlingen med MRgFUS.

Ytterligare en artikel från samma grupp (Moosa 2022) har undersökt patientrapporterade utfallsmått hos patienter med essentiell tremor i genomsnitt tre år efter behandling med MRgFUS. Två tredjedelar av de 86 patienterna rapporterade en tremorreduktion vid senaste uppföljningen.

Avseende Parkinsons sjukdom redovisar Martínez-Fernández 2023 resultat efter tre år. Studien baseras på en population på 32 patienter, vilken inkluderar 22 av dem som undersöktes i Martínez-Fernández 2020, kompletterat med tio patienter från en mindre studie. Resultaten visar fortsatt signifikant tremorreduktion jämfört med utgångsläget och ingen signifikant försämring jämfört med korttidsuppföljningen.

Slutsats: Studier utan randomisering och blindning visar att tremorreduktionen efter behandling med MRgFUS vid både essentiell tremor och Parkinsons sjukdom avtar något efter upp till fem år, men att tremorn fortfarande är bättre än i utgångsläget.

4.3.3 Utfallsmått O3: Biverkningar

4.3.3.1 Somatiska

Frekvensen och svårighetsgraden av somatiska biverkningar efter MRgFUS undersöktes blindat i en studie på patienter med essentiell tremor (Elias 2016) och i två studier på patienter med Parkinsons sjukdom (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020). Studierna redovisar biverkningarna deskriptivt.

För essentiell tremor (Elias 2016) är det 11 % av dem som fått aktiv behandling med MRgFUS som inte rapporterar någon biverkning. Ungefär en tredjedel i samma grupp rapporterar parestesier och en tredjedel gångstörning vid någon kontroll. Vid kontroll tolv månader efter behandlingen är parestesier den mest rapporterade kvarstående biverkningen. I sham-gruppen rapporteras parestesier och gångstörning hos 5 %.

Avseende Parkinsons sjukdom rapporteras från Bond 2017 övergående ataxi (bristande koordination) (40 %) och parestesier (35 %) samt från Martínez-Fernández 2020 dyskinesi (ofrivilliga rörelser) (22 %), talstörning (56 %) och gångstörning (48 %) som de vanligaste biverkningarna.

Slutsats: MRgFUS ger milda till måttliga somatiska biverkningar hos patienter med essentiell tremor. MRgFUS ger milda till måttliga somatiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom.

4.3.3.2 Neuropsykologiska

Frekvensen och svårighetsgraden av neuropsykologiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med MRgFUS undersöktes blindat och redovisas i Sperling 2018 (baserad på samma studie som Bond 2017). I studien undersöktes olika aspekter av kognition, humör och beteende. Inga signifikanta skillnader hittades för någon variabel. Dock gjordes ingen powerberäkning, varför det finns risk för att studien är för liten för att påvisa skillnader mellan grupperna.

Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om MRgFUS ger neuropsykologiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom.

4.3.4 Utfallsmått O4: Livskvalitet

Livskvalitet undersöktes mätt som QUEST (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire) i en studie på patienter med essentiell tremor (Elias 2016), och mätt som PDQ-39 (The Parkinson's Disease Questionnaire bestående av 39 delar) i två studier på patienter med Parkinsons sjukdom (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020).

För patienter med essentiell tremor rapporteras i Elias 2016 att QUEST minskar (förbättras) med 46 % efter MRgFUS och 3 % efter sham-proceduren ($p < 0,001$).

För patienter med Parkinsons sjukdom redovisar Bond 2017 i supplement 2 en numerärt större förbättring efter tre månader jämfört med utgångsläget för de patienter som fått aktiv behandling jämfört med sham-proceduren. Ingen statistiskt jämförande analys är möjlig av detta sekundära utfallsmått med hänsyn till studiens storlek. Martínez-Fernández 2020 redovisar skillnaden i förbättring mellan grupperna för PDQ-39 efter fyra månader, till viss fördel för aktiv behandling jämfört med sham-proceduren. Detta var ett sekundärt utfallsmått och författarna bedömer att man inte kan dra några slutsatser om resultaten.

Slutsats: MRgFUS ger ökad livskvalitet hos patienter med essentiell tremor. Det går inte att dra någon slutsats om hur livskvalitet hos patienter med Parkinsons sjukdom påverkas av behandling med MRgFUS.

4.3.5 Utfallsmått O5: Fallskador

Inga studier identifierades som undersökte om fallskador minskar efter behandling med MRgFUS vid essentiell tremor eller Parkinsons sjukdom.

4.3.6 Utfallsmått O6: Aktiviteter i dagliga livet

Aktiviteter i dagliga livet (ADL) undersöktes i en studie på patienter med essentiell tremor (Elias 2016). Vad gäller patienter med Parkinsons sjukdom identifierades inte någon studie utan hög risk för bias.

Elias 2016 undersökte effekter på ADL med Clinical Rating Scale for Tremor (CRST), disability subsection. Minskningen av funktionsnedsättningen jämfört med utgångsläget var signifikant större bland dem som fått aktiv behandling än sham-gruppen (62 % vs 3 %).

Slutsats: MRgFUS förbättrar ADL hos patienter med essentiell tremor.

4.3.7 Utfallsmått O7: Ändrad läkemedelsbehandling

Ändrad läkemedelsbehandling efter behandling med MRgFUS undersöktes i två studier på patienter med Parkinsons sjukdom (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020). Ingen studie utan hög risk för bias undersökte motsvarande på patienter med essentiell tremor.

Bond 2017 redovisar ingen numerär skillnad i förändringen efter tre månader jämfört med utgångsläget, oavsett aktiv behandling eller sham-procedur. Ingen statistiskt jämförande analys är möjlig av detta sekundära utfallsmått med hänsyn till studiens storlek.

Martínez-Fernández 2020 redovisar en numerär minskning av läkemedelsbehandlingen för gruppen som fått aktiv behandling, som inte ses i sham-gruppen. Detta var ett sekundärt utfallsmått och författarna bedömer att man inte kan dra några slutsatser om resultaten.

Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om behandling med MRgFUS hos patienter med Parkinsons sjukdom ändrar läkemedelsanvändningen.

4.4 Analys av effektmått

Tre studier (fyra artiklar) inkluderades i analysen, endast en studie av MRgFUS vid essentiell tremor (Elias 2016) och två studier av MRgFUS vid Parkinsons sjukdom (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020). De två inkluderade studierna på patienter med Parkinsons sjukdom var små (27 respektive 40 patienter). Resultaten redovisades som median- respektive medelvärde, varför någon metaanalys baserat på tillgängliga data inte var lämplig (materialet är inte normalfördelat). Analysen som ligger till grund för evidensgraderingen är därför narrativvilket innebär att någon tydlig numerisk effekt inte är möjlig att ta fram med detta underlag.

4.5 Evidensgradering

Utfallsmåtten evidensgraderades enligt GRADE (Schünemann 2013). För samtliga utfallsmått gjordes ett avdrag för publikationsbias, beroende på att företaget som säljer utrustningen för MRgFUS stöttat alla inkluderade studier. För ytterligare detaljer, se GRADE-tabeller i Appendix H.

- Otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○
- Begränsad tillförlitlighet ⊕⊕○○
- Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○
- Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕

4.6 Sammanställning av kunskapsläget

4.6.1 Essentiell tremor

- MRgFUS minskar tremor hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- MRgFUS ger milda till måttliga somatiska biverkningar hos patienter med essentiell tremor (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- MRgFUS ger ökad livskvalitet hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- MRgFUS förbättrar ADL hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)

Alla jämförelser är mot en sham-procedur. Långtidseffekter är inte visat i randomiserade studier, men en samlad bedömning av tillgängliga kohortstudier med långtidsuppföljning talar för att effekter kvarstår över tid.

Det saknas studier med mortalitet och fallskador som utfallsmått. Inga studier utan hög risk för bias som studerar ändrad läkemedelsbehandling vid essentiell tremor har identifierats.

4.6.2 Parkinsons sjukdom

- MRgFUS minskar tremor hos patienter med Parkinsons sjukdom (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕)
- MRgFUS ger milda till måttliga somatiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- Det går inte att dra någon slutsats om MRgFUS ger neuropsykologiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom (otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○)
- Det går inte att dra någon slutsats om hur livskvalitet hos patienter med Parkinsons sjukdom påverkas av behandling med MRgFUS (otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○)
- Det går inte att dra någon slutsats om behandling med MRgFUS hos patienter med Parkinsons sjukdom ändrar läkemedelsanvändningen (otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○)

Alla jämförelser är mot en sham-procedur. Långtidseffekter är inte visat i randomiserade studier, men en samlad bedömning av tillgängliga kohortstudier med långtidsuppföljning talar för att effekter kvarstår över tid.

Det saknas studier med mortalitet och fallskador som utfallsmått.

5 Riktlinjer och rekommendationer

För essentiell tremor har European Academy of Neurology och International Parkinson and Movement Disorder Society (European Section) bedömt effektiviteten av unilateral MRgFUS och funnit att metoden sannolikt är effektiv mot tremor i de övre extremiteterna och troligen användbar i klinisk praxis (Ferreira 2019).

För Parkinsons sjukdom har samma organisationer bedömt att MRgFUS kan övervägas för strikt unilaterala Parkinsonsymptom mot målpunkten nucleus subthalamicus (Deuschl 2022). På samma sätt kan unilateral MRgFUS i VIM-kärnan övervägas, medan behandling i globus pallidus internus för närvarande inte kan rekommenderas.

Scandinavian Movement Disorder Society (ScandMODIS) har gemensamma rekommendationer för de deltagande organisationerna (Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige) (SWEMODIS 2021a). För MRgFUS saknas dock rekommendationer.

American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ASSFN) har publicerat riktlinjer om användandet av MRgFUS vid tremor (Pouratian 2020). Man konstaterar att unilateral MRgFUS är en effektiv och säker behandlingsmetod vid av läkemedel otillräckligt symptomlindrad essentiell tremor, vid bekräftad diagnos, avsaknad av första linjens medicinering och vid handikappande tremor.

6 Praxisundersökning

Patienter med tremor har vårdkontakter över lång tid eftersom sjukdomarna är kroniska, och för Parkinsons sjukdom är den också progressiv med tilltagande symptom och svårigheter. Majoriteten av patienterna kommer i kontakt med vården via primärvården, som utreder och i många fall initierar behandling – främst för dem med essentiell tremor. Enligt rekommendationer i de nationella riktlinjerna för Parkinsons sjukdom (Socialstyrelsen 2022), bör primärvården remittera patienter till specialistvård vid en riktad frågeställning om Parkinson. Vid tremor med påverkan på ADL-funktioner, oavsett eventuell specifik diagnos, finns rekommendationer om remiss från primärvård till specialistvård efter behandlingsförsök med medicinering. Remissinstans är vanligen neurologisk eller geriatrisk enhet. Vid svårbehandlade tillstånd remitteras patienter med Parkinsons sjukdom respektive essentiell tremor vidare till neurologmottagningar med särskild inriktning på motoriska sjukdomar, som finns vid alla universitetssjukhus. Där görs en bedömning om det finns indikation för bland annat interventionell behandling med DBS.

Nuvarande praxis för behandling av Parkinsons sjukdom i avancerad fas har utretts i ett uppdrag (Socialstyrelsen 2019) med avseende på nationell nivåstrukturerings. Rekommendationen från sakkunniggruppen, med stöd från remissinstanser, var att behandlingarna bör vara på sjukvårdsregional nivå och inte ske med ytterligare nationell nivåstrukturerings (delvis med hänsyn till att DBS-behandling avser tremor-patienter utöver Parkinson). Utredning och beslut om avancerad behandling sker på regional nivå. Uppföljning sker i samarbete med remissinstansen och ansvariga sjukhus enligt lokala rutiner.

En genomgång av Region Skånes vårddatabaser, slutenvården, under åren 2017 till 2022 visade att totalt 52 patienter med Parkinsons sjukdom och 32 med essentiell tremor behandlades med DBS under dessa sex år, varav 68 % var män. Antalet operationer per år varierade mellan 5 och 21. Majoriteten (74 %) var skrivna i Region Skåne. Av de 84 patienter som opererades var 68 % mellan 60 och 79 år, ingen patient var 80 år eller äldre.

Dessa utgör en liten andel av det totala antalet personer som haft något läkarbesök inom specialistvården eller inläggning på sjukhus i Region Skåne med diagnos essentiell tremor (575 personer år 2022, varav 307 personer hade en första kontakt detta år, motsvarande 53 procent) och Parkinsons sjukdom (2 456 personer under år 2022, varav 473 personer hade en första kontakt detta år, motsvarande 19 procent). Merparten (78%) av personerna med essentiell tremor som fanns inom specialistvården hade minst ett besök på neurologisk eller neurokirurgisk enhet.

Det var betydande skillnader mellan personer med essentiell tremor och Parkinsons sjukdom avseende fördelning mellan vårdnivåer. Totalt hade omkring 2 000 personer minst ett läkarbesök med huvud-

eller bidiagnos essentiell tremor och omkring 2 800 personer motsvarande för Parkinsons sjukdom. Av de 1 538 personer, som hade minst ett läkarbesök i primärvården med huvud- eller bidiagnos essentiell tremor, hade merparten (1 388 motsvarande 90 %) inte något besök med denna diagnos i specialistvården. För personer med Parkinsons sjukdom var det en betydligt mindre andel som inte också hade besök i specialistvården med sin diagnos (352 av 1 157 personer motsvarande 30 %). Det kan alltså finnas ett betydande antal personer med essentiell tremor, som i nuläget inte får avancerad behandling för sina symptom, men som med fler behandlingsmöjligheter skulle kunna vara aktuella för utredning.

7 Organisatoriska aspekter

Vid eventuell framtida tillgång till MRgFUS inom Sverige kan befintliga remissvägar och beslutsstrukturer sannolikt fungera, men med ett speciellt remissförfarande till enhet med tillgång till behandlingstekniken samt rekommendationer med detaljerade indikationer och utredningar.

Nivåstrukturering av MRgFUS respektive process för ordnat införande behöver beslutas för ett rationellt utnyttjande av tekniken framöver.

8 Ekonomiska aspekter

8.1 Litteraturgenomgång

HTA syds litteratursökning identifierade en hälsoekonomisk utvärdering från Kanada, som hade en relevant scenarioanalys för den svenska beslutssituationen (Health Quality Ontario 2018). Övriga studier och scenarioanalyser som granskats i fulltext beskrivs närmare i Appendix J Ekonomiska aspekter – fördjupning. Detta eftersom deras respektive kostnadsberäkningar, och därmed analys av kostnadseffektivitet, inte motsvarar beslutssituationen i Region Skåne, Södra sjukvårdsregionen och Sverige.

Även om kostnadssidan i de fulltextgranskade studierna inte är relevant för denna rapport, så bidrar dessa studiers analyser av behandlingsnytta, komplikationsrisker och sammanlagd livskvalitet med kompletterande information. I korthet beräknar alla studier likartade hälsovinster för MRgFUS jämfört med enbart medicinsk behandling utifrån modellbaserad analys med flerårig tidshorisont. Däremot gör studierna olika bedömning av patientnytta med MRgFUS jämfört med DBS. En brittisk studie (Jameel 2022b) beräknar att MRgFUS ger marginellt större hälsovinster än DBS i ett femårigt perspektiv. Övriga studier (Health Quality Ontario 2018, Li 2018, Meng 2021) beräknar att DBS ger större hälsovinster över tid än MRgFUS. Alla studier anger att de antar samma initiala behandlingseffekt för MRgFUS och DBS. Skillnaden mellan studierna i bedömning av total patientnytta med MRgFUS och DBS kan därför delvis bero på att den brittiska modellanalysen utgår från att det är en större andel av personer med essentiell tremor, som får en tydlig förbättring efter DBS utifrån brittiska data (89 %) (Jameel 2022a) jämfört med 53 % i en internationell multicenterstudie (Elias 2016), samt en lägre grad av återkommande besvär med tremor vid MRgFUS. Samtliga granskade studier använder modellbaserade analyser av kostnadseffektivitet för att kunna belysa osäkerhet, variation mellan individer och förväntad påverkan på kostnader och patientnytta över tid. Resultat om behandlingsnytta över tid med MRgFUS respektive DBS behöver tolkas med försiktighet eftersom studierna inte är samstämmiga i sina slutsatser. Det är dock bara den brittiska studien som drar slutsatsen att MRgFUS ger större hälsovinster än DBS över tid.

Tabell 3 presenterar nyckeldata för scenarioanalysen i den kanadensiska HTA-rapporten (Health Quality Ontario 2018). Denna analys innehåller kostnader i kanadensiska dollar (CAD) för utredning, behandling och uppföljning samt för (ny)investering i medicinteknisk utrustning för MRgFUS, anpassning av lokaler, serviceavgifter samt tillkommande administrationskostnader vid större patientvolym. Dessa investeringskostnader som kopplas till MRgFUS har stor betydelse för bedömningen av kostnadseffektivitet jämfört med enbart medicinsk behandling respektive jämfört med DBS.

- Personer som inte är aktuella för DBS, men som bedöms klara MRgFUS: Merkostnaden för MRgFUS jämfört med enbart medicinsk behandling fördubblas från CAD 21 448 till CAD 42 346 när investeringskostnaden ingår. I 2016 års valutakurs motsvarar det att merkostnaden för MRgFUS stiger från omkring 139 000 kronor till omkring 274 000 kronor. MRgFUS skulle utifrån detta kosta omkring 550 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med enbart medicinsk behandling.
- Personer som kan genomgå DBS eller MRgFUS: Den modellbaserade analysen pekar på att MRgFUS ger något mindre livskvalitetsvinster över tid än DBS. Samtidigt är den totala behandlingens kostnaden för DBS över tid större. Skillnaden i totalkostnad mer än halveras från CAD 34 028 till CAD 13 129 när investeringskostnaden ingår vilket betyder att investeringskostnaden har en avgörande inverkan på bedömningen av kostnadseffektivitet. I svenska kronor motsvarar det med 2016 års valutakurs att MRgFUS kostar omkring 220 000 kronor mindre än DBS per behandlad person om inte investeringskostnaden ingår. Kostnadsskillnaden mellan MRgFUS och DBS blir endast omkring 85 000 kronor när beräkningarna tar hänsyn till investeringskostnaden. DBS kostar omkring 335 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med MRgFUS när investeringskostnaderna beaktas.

Dessa resultat pekar på att hanteringen av investeringskostnaden i den hälsoekonomiska utvärderingen har stor betydelse för slutsatser om kostnadseffektivitet. Resultaten från den kanadensiska HTA-rapportens scenarioanalys behöver därför kompletteras med en bedömning av faktiska investeringskostnader och behandlingsvolym, som kan vara aktuella för svensk hälso- och sjukvård. Vid begränsade patientvolym fördelas fasta investeringskostnader på få personer och ger stora merkostnader. Om investeringskostnaden däremot kan fördelas på större antal personer, så utgör de en mindre andel av totalkostnaden.

Tabell 3. Översikt med nyckeluppgifter från inkluderad hälsoekonomisk utvärdering.

Artikel Land År	Frågeställning med tillstånd och Jämförelsealternativ	Analys Design Tidsperspektiv	Resultat	Kommentar Överförbarhet
Health Quality Ontario Kanada 2018	Moderat till svår essentiell tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel (Moderate to severe medication-refractory essential tremor) <ul style="list-style-type: none"> MRgFUS vs enbart medicinsk behandling när neurokirurgi ej möjligt DBS vs MRgFUS 	Modellbaserad analys av kostnadseffektivitet Beslutsträd+ Markovmodell Tidshorisont 5 år	<i>Scenarioanalys inkl. investeringskostnader^{a)}</i> <i>Hälsovinster (kvalitetsjusterade levnadsår)</i> MRgFUS vs enbart medicinsk behandling +0,50 QALY DBS vs MRgFUS +0,25 QALY <i>Kostnader och inkrementell kostnadseffektivitet</i> MRgFUS vs medicinsk behandling CAD +42 346 (<i>ICER CAD 85 047 per QALY</i>) DBS vs MRgFUS CAD +13 129 (<i>ICER CAD +51 803 per QALY</i>)	Studien hämtar effektdata från Elias 2016 Antagande: MRgFUS har samma effekt på tremor som DBS men att behandlingar har olika behov av uppföljning och olika förekomst av komplikationer

^{a)} Resultat från deterministisk analys. QALY – Quality Adjusted Life Year. CAD – kanadensisk dollar 1 CAD = SEK 6,4643. ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio

8.2 Antaganden om population aktuell för MRgFUS

8.2.1 Essentiell tremor

HTA-rapporten från Kanada innehåller en bedömning av hur många personer med essentiell tremor som kan vara aktuella för behandling med MRgFUS (Figure 10, p. 93 Health Quality Ontario 2018). De utgår från att 4,6 procent av befolkningen över 65 år har essentiell tremor. Av dessa beräknas 6 procent söka vård, varav 30 procent beräknas ha moderat till svår essentiell tremor. Den absoluta merparten av dessa (99 procent) förväntas pröva läkemedelsbehandling och hälften av dem får tillräcklig behandlingseffekt. Av resterande hälft antas 85 procent kunna genomgå kirurgisk behandling. Bland den lilla grupp som har kontraindikation för läkemedelsbehandling (1 procent) antar den kanadensiska HTA-rapporten att hälften kan genomgå kirurgiska ingrepp.

Utifrån svensk befolkningsstatistik skulle det finnas omkring 100 personer i Region Skåne som är äldre än 65 år, har essentiell tremor och potentiellt är aktuella för MRgFUS med samma utgångspunkter som i den kanadensiska HTA-rapporten. Praxisundersökningen i Region Skånes vårddatabaser pekade på att mer än 500 personer hade läkarbesök med diagnos essentiell tremor inom specialistvården år 2022 men också att det fanns ytterligare omkring 1400 personer med samma diagnos i primärvården som inte varit i specialistvården. Det innebär att det är viktigt med tydliga kriterier för vilka personer i patientgruppen essentiell tremor som kan vara aktuella för insatsen. Detta eftersom det är fler som får diagnos essentiell tremor än som i slutänden kommer att vara aktuella för neurokirurgi. I denna grupp kan det då finnas personer som också kan vara aktuella för MRgFUS såväl som DBS. Statistiken från Region Skåne pekar dock på att det hittills varit i genomsnitt 5 personer per år som fått DBS vid essentiell tremor, vilket utgör en begränsad andel av de cirka 100 som kan vara aktuella.

I ett bredare sjukvårdsregionalt perspektiv skulle det finnas ytterligare 40 personer i Södra sjukvårdsregionens tre andra regioner med samma beräkning som i den kanadensiska rapporten. Totalt i riket skulle det finnas över 700 personer. Dessa skattningar motsvarar en befintlig population med ett uppdämt behov, som i dag inte får kirurgisk behandling. Tabell 7 i Appendix I presenterar beräkningarna för Skåne, Södra sjukvårdsregionen och riket.

Vid ett eventuellt införande behöver även en mer långsiktig incidens med antal nytillkomna personer beräknas. Den kanadensiska HTA-rapporten innehåller beräkningar där mellan 50 och 150 personer behandlas årligen på två sjukhus, som redan har tillgång till utrustning. Denna känslighetsanalys utgår från deras basanalys, som inte tar hänsyn till investeringskostnader och därför inte är relevant för den svenska beslutskontexten.

8.2.2 Tremor-dominant Parkinsons sjukdom

Praxisundersökningen i Region Skånes vårddatabaser pekade på att mer än 400 personer får diagnosen Parkinsons sjukdom varje år och att omkring 2500 personer hade minst ett läkarbesök i specialistvården år 2022. Samtidigt är det en mer begränsad grupp personer som påbörjat DBS de senaste åren (drygt 50 under åren 2017 till 2022). Det är viktigt att klargöra hur många av dessa som kan vara aktuella för MRgFUS. Det kan inkludera personer som idag får DBS men där det finns kliniska, praktiska eller andra motiv till att MRgFUS innebär fördelar för personen. Det kan också inkludera personer som inte är aktuella för DBS-behandling men där MRgFUS kan utgöra ett möjligt alternativ. Bedömningar inom projektgruppen är att det sammanlagt rör sig om ett begränsat antal personer, kanske 10–12 per år i Region Skåne. Tillgång till MRgFUS som behandlingsalternativ kan innebära att antalet behandlade personer ökar. Studier på detta är dock begränsat.

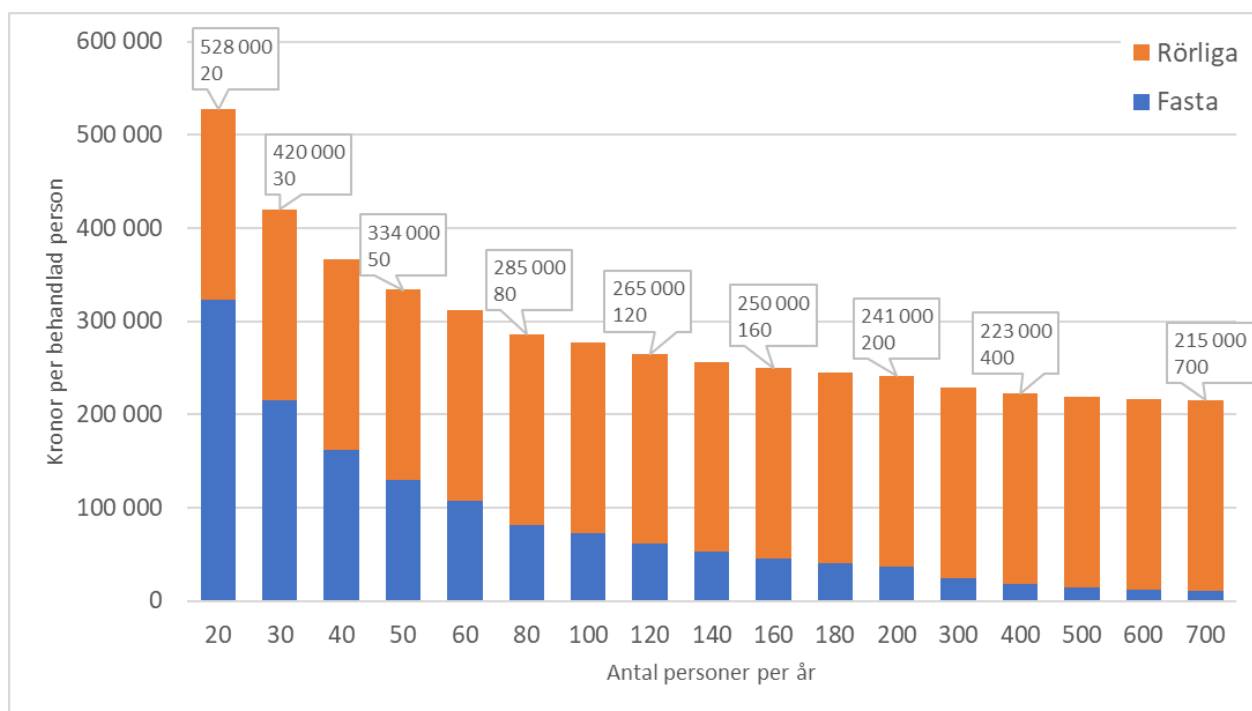
8.3 Kostnadsberäkning för Region Skåne

Projektgruppen har sammanställt förväntade kostnader för investering, lokalanpassning och genomförande av MRgFUS inklusive utredning, operation och postoperativ uppföljning. Uppgifter om dessa kostnader och antaganden om resursanvändning återfinns i Appendix J: Ekonomiska aspekter – fördjupning.

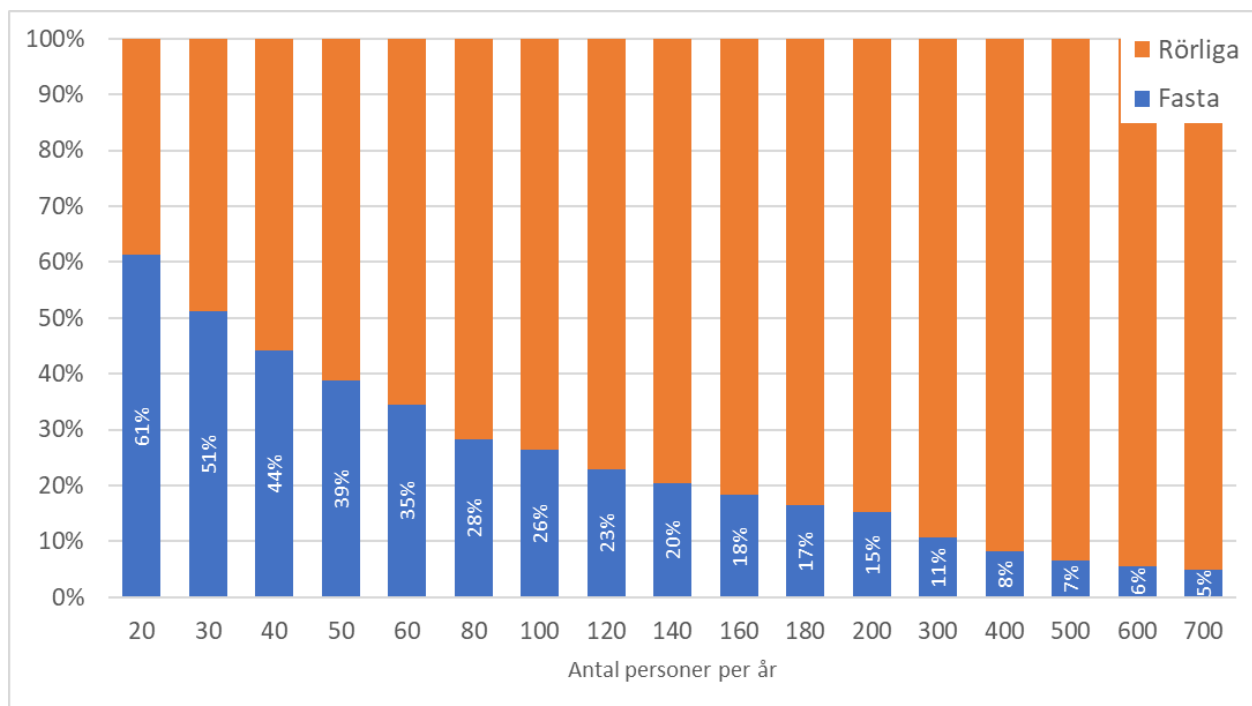
Nedan redovisas kostnaden per patient vid olika antal behandlade patienter per år under antagande om att utrustningen skrivs av på fem år och att operationen i genomsnitt tar fyra timmar att genomföra. Sveriges kommuner och regioner rekommenderar att medicinteknisk utrustning skrivs av på mellan fem och tio år. Resultaten i nedanstående figurer visar att kostnaden per person behandlad med MRgFUS på ett avgörande sätt är beroende av hur många personer som behandlas under utrustningens livstid. Vid färre än 200 personer som får behandlingen per år, så blir kostnaden per person mer än 250 000 kronor och de fasta kostnaderna står för mer än 15 procent av kostnaden per person. Figur 3 och 4 visar den stora betydelsen av antal personer som behandlas mot bakgrund av kostnadsuppgifter från projektgruppens sakkunniga och underlag från litteraturen. Om avskrivningstiden i stället är tio år minskar de fasta kostnaderna som andel av totalkostnaden, vilket är märkbart vid lägre volymer: vid 160 opererade patienter minskar totalkostnaden från 250 000 kronor till 235 000 kronor. Vid patientvolym under 100 patienter per år utgör den fasta kostnaden mer än en fjärdedel av totalkostnaden.

De beräknade kostnaderna ligger något över den fem år gamla kostnaden från Health Quality Ontario, som inklusive investeringskostnader vid en patientvolym på 24 personer landar på knappt 290 000 kronor per person. Vid motsvarande patientvolym ligger kostnaden mellan 420 000 kronor och

528 000 kronor vid fyra timmars operationstid och fem års avskrivning för medicinteknisk utrustning per patient enligt nedanstående beräkningar.



Figur 3. Scenario A – resultat i **kronor**. Antaganden: Inkluderar installationskostnad och årlig servicekostnad som i Kanada. Fem års avskrivningstid. Läger till kostnad för koordinator (heltidstjänst) från 100 behandlade per år. Operationstid fyra timmar



Figur 4. Scenario A – resultat i procent. Antaganden: Inkluderar installationskostnad och årlig servicekostnad som i Kanada. Fem års avskrivningstid. Läger till kostnad för koordinator (heltidstjänst) från 100 behandlade per år. Operationstid fyra timmar

9 Etiska aspekter

Slutsatsen i denna HTA-rapport är att behandling med MRgFUS har positiva effekter vid svårbehandlad tremor hos patienter med essentiell tremor eller Parkinsons sjukdom, samtidigt som behandlingen i många fall ger biverkningar (främst övergående). De positiva effekterna är svåra att kvantifiera, men är i många fall så tydliga att det är svårt att upprätthålla blindning vid jämförelse med en sham-procedur.

Målgruppen för behandling med MRgFUS är äldre personer. Medelåldern i de inkluderade studierna är 71 år för essentiell tremor (Elias 2016) och varierar mellan 57 och 68 år för Parkinsons sjukdom (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020). Den potentiella målgruppen i Sverige bedöms vara relativt liten, färre än 1000 per år. Det kan uppstå svårigheter att tillgodose jämlik och rättvis tillgång till centraliserad behandling på grund av långa avstånd och olika möjligheter till förflyttning. Jämlik tillgång är ofta svårt vid avancerade behandlingar. Den behandling som ges i Sverige i dag mot svårbehandlad tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel är DBS. Denna behandling kräver en komplex logistik i form av uppföljning och kontroller i hela landet. MRgFUS är en engångsbehandling. Det skulle kunna minska risken för ojämlik tillgång till behandling genom att erbjuda en möjlighet även för patienter som inte kan delta i en uppföljning av den omfattning som krävs vid DBS.

MRgFUS innebär ett ingrepp i hjärnan. Det kan uppfattas som irrationellt, men kan för många intuitivt innebära en särskilt allvarlig behandling, med risk att påverka personligheten. Sådana ingrepp innebär alltid stora krav på diskussionen om balansen mellan risk och nytta före en eventuell behandling.

Studierna som inkluderats i analysen jämför MRgFUS mot en sham-procedur. Det finns inga studier utan hög risk för bias som jämför med DBS. De patienter som inte lämpar sig för DBS skulle kunna bli aktuella för MRgFUS. En etisk utmaning kan vara att säkerställa jämlik selektion av patienter till MRgFUS, baserat på till exempel kognitiv funktion. En möjlighet är att utveckla de regionala utvärderingsprogram som redan används för selektion av patienter till DBS. Det är viktigt att det inte sker en glidning i selektionen mellan MRgFUS och DBS, eftersom evidens saknas avseende skillnad i effekt mellan ingreppen.

Det skulle också kunna finnas en risk att MRgFUS upplevs som relativt harmlöst i jämförelse med DBS, eftersom det är ett invasivt ingrepp där främmande material opereras in i hjärnan. Man behöver då ta i beaktande vad sådana jämförelsepunkter gör med ställningstagandet till behandling, och hur man skulle betraktat MRgFUS om DBS inte hade funnits.

Även frågor om patientens autonomi bör beaktas: är det lämpligt att en patient med nedsatt kognitiv funktion, som inte själv kan ta ställning men med potentiell nytta av minskad tremor, genomgår

behandlingen? Ingrepp på patienter som inte kan ge samtycke bör alltid stämma till extra eftertanke, eftersom det är stor etisk skillnad på vad vi kan och bör göra med en patient som är införstådd med fördelar och risker, och vad vi kan och bör göra med patienter som är utlämnade till vårt gottfinnande. Vi bör som sjukvård och samhälle kontinuerligt vara på vår vakt både mot över- och underbehandling av dessa utsatta grupper. Effekterna av behandlingen kan också leda till ökad autonomi, som ökad förmåga att äta och dricka själv. Det kan även vara relevant att överväga eventuella effekter på tredje part. Det är sannolikt att behandling med MRgFUS kan öka patientens självständighet i det dagliga livet och på så vis avlastas anhöriga eller de som vårdar patienten.

MRgFUS mot tremor har studerats för såväl essentiell tremor som för Parkinsons sjukdom. Förutsättningarna för de båda patientgrupperna skiljer sig åt. Essentiell tremor är en mer ovanlig sjukdom och endast en liten andel försämras så i sin sjukdom att läkemedelsbehandling är otillräcklig. Patienter med Parkinsons sjukdom är många fler, har många olika symptom utöver tremor och har i större utsträckning en fast kontakt på en specialiserad mottagning. Det är viktigt att säkerställa att båda patientgrupperna får rättvis tillgång till MRgFUS i relation till deras behov, nytta och risker med behandlingen.

HTA-rapporten visar att det förekommer biverkningar, som oftast är milda till måttliga och övergående. I vissa fall är dock biverkningarna kvarstående ett år efter behandlingen. I de inkluderade studierna har behandlingen marginell eller ingen effekt på tremorn hos en liten andel av patienterna (Elias 2016, Martínez-Fernández 2020). Vi vet således att fördelar finns på gruppnivå, men inte huruvida ingreppet kommer att hjälpa en enskild individ eller vem som kommer att drabbas av eventuella biverkningar. Detta blir mer problematiskt om det handlar om patienter med nedsatt kognition, som inte förstår riskerna med behandlingen. Risk/nytta-balansen förskjuts då och det krävs större sannolik nytta och mindre möjliga risker för att ”påtvinga” behandling till en kognitivt nedsatt person jämfört med att erbjuda behandling till en kognitivt välfungerande person, där samtycket är okontroversiellt.

MRgFUS kan utföras i en befintlig MR-kamera. Det finns risk för en undanträngningseffekt genom att andra patienter med behov av MR-undersökning får ökad väntetid. Detta beror på att både personal och utrustning för MR är en begränsad resurs. Om behandling med MRgFUS införs, kommer andra patienter i behov av MR att prioriteras bort. Det är ytterligare en anledning till att det är viktigt att endast behandla patienter där man bedömer att risk-nytta-balansen är god.

10 Identifierade kunskapsluckor

Det saknas studier med mortalitet och fallskador som utfallsmått.

Inga studier utan hög risk för bias jämför patientnära utfallsmått vid behandling med DBS och MRgFUS. Alla inkluderade studier jämför med en sham-procedur.

För essentiell tremor finns endast en randomiserad studie som jämför resultaten vid behandling med MRgFUS jämfört med en sham-procedur.

För Parkinsons sjukdom finns endast en studie som studerar långtidseffekter av behandling med MRgFUS. Det saknas studier som utvärderar effekterna på ADL vid Parkinsons sjukdom.

Studier om effekterna av behandling med MRgFUS vid Lewykroppsdemens saknas.

Med ovanstående identifierade kunskapsluckor blir det viktigt att tillse att erfarenheter samlas in systematiskt vid ett eventuellt införande, helst i form av kliniska studier.

11 Diskussion

Denna rapport visar att behandling med MRgFUS minskar tremor hos patienter med såväl essentiell tremor som Parkinsons sjukdom. Analysen visar också att behandlingen ger milda till måttliga somatiska biverkningar vilka oftast är övergående. Behandling med MRgFUS ökar livskvaliteten hos patienter med essentiell tremor, medan det inte går att dra någon slutsats om behandlingens effekter på livskvaliteten vid Parkinsons sjukdom. Behandling med MRgFUS leder till förbättrad ADL-förmåga vid essentiell tremor, medan studier avseende detta utfallsmått saknas för Parkinsons sjukdom. Alla jämförelser är med en sham-procedur.

Överförbarheten av resultaten från de inkluderade studierna till svensk sjukvårdsmiljö bedöms som god. Studierna är utförda i såväl USA som Europa.

Resultaten för essentiell tremor är samstämmiga med HTA-rapporten från Ontario 2018 och HTA-rapporten från Österrike 2023, som i likhet med denna rapport inkluderar Elias 2016. Dessa två HTA-rapporter behandlar inte Parkinsons sjukdom. Den svenska HTA-rapporten från 2015 skrevs innan någon randomiserad klinisk studie inom området hade publicerats, och då var bedömningen att det inte gick att dra någon slutsats om effekten av MRgFUS. Den systematiska översikt som inkluderades i denna rapport bedömdes ha medelhög risk för bias (Giordano 2020). I korthet drar författarna i Giordano 2020 slutsatsen att behandlingsalternativen unilateral DBS och MRgFUS har likvärdig effekt. Det bör observeras att flera av de inkluderade studierna hade hög risk för bias. Inga artiklar utan hög risk för bias, som jämför effekten av behandling med MRgFUS med den av DBS, har identifierats i deras analys. Detta gör att i strikt vetenskaplig mening är det okänt om effekterna av dessa två behandlingar är likvärdiga. För att arbeta evidensbaserat vid en eventuell implementering, är det nödvändigt att med nuvarande evidensläge erbjuda behandlingen i klinisk rutin endast till patienter som inte är aktuella för DBS.

En brist i underlaget till denna HTA-rapport är avsaknaden av studier på långtidseffekter av behandling med MRgFUS. Randomiseringen i de inkluderade studierna bibehålls bara i tre månader. De artiklar som studerar långtidseffekterna baseras på observationsstudier (utan kontrollgrupp), vilket innebär att de inte uppfyller vårt PICO. Dock bedöms långtidsuppföljningen av de randomiserade studierna ge information om långtidseffekterna.

Generellt är det en svaghet med materialet att det finns få och små studier på effekten av MRgFUS. Alla inkluderade artiklar för denna HTA-rapport har på något sätt en koppling till företaget som tillverkar utrustningen för behandling. Detta är ett vanligt dilemma vid studier av avancerad teknik inom sjukvården. Oberoende forskning behövs för att till exempel jämföra effekterna mot DBS. En annan brist är att det helt saknas studier rörande effekterna på patienter med Lewybody-demens.

MRgFUS har betydande investeringskostnader, och det innebär att antalet behandlade personer kan få en avgörande betydelse för bedömning av kostnadseffektivitet inom olika möjliga patientgrupper. En studie av kostnadseffektivitet vid essentiell tremor från Kanada (Health Quality Ontario 2018) inkluderas i underlaget. Denna jämförde MRgFUS med enbart läkemedelsbehandling för personer som inte är aktuella för neurokirurgi respektive med DBS för personer som kan vara aktuella för neurokirurgi. Vid studiens begränsade patientvolym innebär investeringskostnaden att det blev en hög kostnad per behandlad patient för MRgFUS, och i jämförelse med enbart läkemedelsbehandling gav det en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (550 000 kronor per vunnen QALY). Den kanadensiska studien pekade förvisso på att MRgFUS kostar mindre än DBS i ett flerårsperspektiv, men också att DBS medför större patientnytta än MRgFUS. Vid begränsade patientvolym, som i den kanadensiska rapporten, kan MRgFUS förväntas ha en hög kostnad för den livskvalitetsvinst man uppnår.

Kostnadsberäkningarna för Region Skåne illustrerar tydligt hur investerings- och driftskostnader för MRgFUS samt antal personer som behandlas per år har en avgörande betydelse för var kostnaden per behandlad person landar. Resultaten redovisar att vid behandlingsvolym mellan 20 och 50 personer per år ligger kostnaden per behandlad person mellan 330 000 kronor och 530 000 kronor. Med behandlingsvolym på omkring 400 personer per år blir kostnaden per behandlad person strax över 200 000 kronor. Avgörande för denna kostnadsskillnad är den betydande investeringskostnaden, som beräknas vara en bit över 20 miljoner kronor.

Enligt beräkningar i rapporten är den tilltänkta patientpopulationen relativt liten, troligen färre än 1000 per år i Sverige. I denna rapport redovisas en beräkningsalgoritm som den kanadensiska HTA-rapporten (Health Quality Ontario 2018) för MRgFUS vid essentiell tremor använde. Med samma antaganden skulle det röra sig omkring 140 personer i Södra sjukvårdsregionen och mellan 700 och 800 personer i riket per år. Det är möjligt att detta är en konservativ skattning av antalet personer som kan vara aktuella för neurokirurgisk intervention mot bakgrund av att Region Skånes Vårddatabaser pekar på att det är fler personer som får diagnosen essentiell tremor vid läkarbesök - knappt 2 000 personer - jämfört med att den kanadensiska algoritmen, som antog att det skulle vara omkring 700 personer.

I händelse av en implementering av MRgFUS i svensk hälso- och sjukvård, är det av största vikt att arbeta regionöverskridande och säkerställa att de investeringar som görs också kommer att ha en hög användningsgrad. De potentiella vinsterna med nationell samordning är flera, till exempel att kunna bidra till jämlik vård, att optimera balansen mellan kostnad och nytta och fortsatt insamlande av kunskap om effekterna av behandlingen.

MRgFUS är godkänd för behandling i många länder. Ny evidens tillkommer löpande, varför inhämtning av aktuell kunskap måste prioriteras högt vid eventuell implementering. USA:s myndighet för livsmedel och läkemedel (FDA) har under 2023 godkänt bilateral behandling med MRgFUS av patienter med essentiell tremor, som minst nio månader tidigare har genomgått behandling med MRgFUS i VIM (Medical Device Databases 2022, Insightec 2023). Det finns även förhoppningar om att använda MRgFUS på fler indikationer i framtiden. I andra länder används metoden mot såväl smärta som multipel skleros. En eventuell implementering skapar möjlighet till forskning kring fler indikationer än de som varit aktuella i denna HTA-rapport.

12 Referenser

- Abe K, Horisawa S, Yamaguchi T, Hori H, Yamada K, Kondo K, et al. Focused ultrasound thalamotomy for refractory essential tremor: a Japanese multicenter single-arm study. *Neurosurgery*. 2021;88(4):751-757. doi: 10.1093/neuros/nyaa536
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991;337(8738):403-406. doi: 10.1016/0140-6736(91)91175-t
- Benabid AL, Chabardes S, Torres N, Piallat B, Krack P, Fraix V, et al. Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective. *Prog Brain Res*. 2009;175:379-391. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17525-8
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus statement on the classification of tremors: from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87. doi: 10.1002/mds.27121
- Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(12):1412-1418. doi: 10.1001/jamaneurol2017.3098
- Bruno F, Catalucci A, Arrigoni F, Sucapane P, Cerone D, Cerrone P, et al. An experience-based review of HIFU in functional interventional neuroradiology: transcranial MRgFUS thalamotomy for treatment of tremor. *Radiol Med*. 2020;125(9):877-886. doi: 10.1007/s11547-020-01186-y
- Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol*. 2018;83(1):107-114. doi: 10.1002/ana.25126
- Corneliusson O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Fhager A, Persson J, Pettersson J, et al. Transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound for treatment of essential tremor, neuropathic pain and Parkinson's disease. [Transkraniell magnetkamerakontrollerad fokuserad ultraljudsbehandling för essentiell tremor, neuropatisk smärta och Parkinsons sjukdom]. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2015. HTA-report 2015:82. Tillgänglig via: <https://mellanarkiv->

offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-316/native/2015_82%20HTA-rapport%20MRgFUS.pdf

Cosgrove GR, Lipsman N, Lozano AM, Chang JW, Halpern C, Ghanouni P, et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. *J Neurosurg.* 2022;138(4):1028-1033. doi: 10.3171/2022.6.JNS212483

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908. doi: 10.1056/NEJMoa060281

Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H & Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):148-161. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7

Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmilowska K, Berg D, Corvol J-C, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. invasive therapies. *Mov Disord.* 2022;37(7):1360-1374. doi: 10.1002/mds.29066

Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med.* 2016;375(8):730-739. doi: 10.1056/NEJMoa1600159

FDA. FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor [Internet]. Silver Spring, Md.: US Food and Drug Administration (FDA). 2016. Tillgänglig via: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor>

Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x

Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan E-K, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord.* 2019;34(7):850-958. doi: 10.1002/mds.27700

Gassner L, Al Froukh RF & Goetz G. Transcranial magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with drug-resistant essential tremor. Vienna: Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH;2023. AIHTA Decision Support Documents; No. 136. Tillgänglig via: https://eprints.aihta.at/1455/1/DSD_136.pdf

Giammalva GR, Maugeri R, Umana GE, Paolini F, Bonosi L, Meccio F, et al. DBS, tcMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor: a systematic review on techniques, indications, and current applications. *J Neurosurg Sci.* 2022;66(6):476-484. doi: 10.23736/S0390-5616.22.05524-2

Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatri.* 2020;91(12):1270-1278. doi: 10.1136/jnnp-2020-323216

Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology.* 2019;93(24):e2284-e2293. doi: 10.1212/WNL.00000000000008561

Health Quality Ontario. Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* [Internet]. 2018;18(4):1-141. Tillgänglig via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5963668/>

Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J & Elias WJ. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord.* 2015;30(14):1937-1943. doi: 10.1002/mds.26455

Igarashi A, Tanaka M, Abe K, Richard L, Peirce V & Yamada K. Cost-minimisation model of magnetic resonance-guided focused ultrasound therapy compared to unilateral deep brain stimulation for essential tremor treatment in Japan. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219929. doi: 10.1371/journal.pone.0219929

Insightec. Insightec receives CE mark approval to treat essential tremor patients' second side, expanding treatment options for people living with essential tremor. München: Insightec. 2023. Tillgänglig via: <https://insightec.com/news/insightec-receives-ce-mark-approval-to-treat-essential-tremor-patients-second-side-expanding-treatment-options-for-people-living-with-essential-tremor/>

Jameel A, Gedroyc W, Nandi D, Jones B, Kirimi O, Molloy S, et al. Double lesion MRgFUS treatment of essential tremor targeting the thalamus and posterior sub-thalamic area: preliminary study with two year follow-up. *Br J Neurosurg.* 2022a;36(2):241-250. doi: 10.1080/02688697.2021.1958150

Jameel A, Meiwald A, Bain P, Patel N, Nandi D, Jones B, et al. The cost-effectiveness of unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound in comparison with unilateral deep brain stimulation for the treatment of medically refractory essential tremor in England. *Br J Radiol.* 2022b;95(1140):20220137. doi: 10.1259/bjr.20220137

Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH & Chang JW. Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(4):279-286. doi. 10.1159/000478866

Kondapavulur S, Silva AB, Molinaro AM & Wang DD. A systematic review comparing focused ultrasound radiosurgery for essential tremor. *Neurosurgery.* 2023;93(3):524-538. doi: 10.1227/neu.0000000000002462

KPP Databas [Internet]. Stockholm: Sveriges kommuner och regioner; [data hämtad från 2022].

Tillgänglig via:

<https://skr.se/skr/halsasjukvard/ekonomiavgifter/kostnadperpatientkpp/kppdatabas.46722.html>

Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ & Richard L. Focused ultrasound thalamotomy and other interventions for medication-refractory essential tremor: an indirect comparison of short-term impact on health-related quality of life. *Value Health.* 2018;21(10):1168-1175. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.015

Li C, Gajic-Veljanoski O, Schaink AK, Higgins C, Fasano A, Sikich N, et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound for essential tremor. *Mov Disord.* 2019;34(5):735-743. doi: 10.1002/mds.27587

Louis ED & Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder?: update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010;25(5):534-541. doi: 10.1002/mds.22838

Mahajan UV, Ravikumar VK, Kumar KK, Ku S, Ojukwu DI, Kilbane C, et al. Bilateral deep brain stimulation is the procedure to beat for advanced Parkinson disease: a meta-analytic, cost-effective threshold analysis for focused ultrasound. *Neurosurgery.* 2021;88(3):487-496. doi: 10.1093/neuros/nyaa485

Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2501-2513. doi: 10.1056/NEJMoa2016311

Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Pineda-Pardo JÁ, et al. Prospective long-term follow-up of focused ultrasound unilateral subthalamotomy for Parkinson disease. *Neurology.* 2023;100(13):e1395-e1405. doi: 10.1212/WNL.000000000000206771

Medical Device Databases [Internet]. Silver Spring, Md.: US Food and Drug Administration (FDA). 2018. Device ExAblate [uppdaterad 2023-04-23]. Tillgänglig via:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P150038S006>

Medical Device Databases [Internet]. Silver Spring, Md.: US Food and Drug Administration (FDA). 2022. Device ExAblate 4000 [uppdaterad 2023-09-11]. Tillgänglig via:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P150038S022>

Meng Y, Pople CB, Kalia SK, Kalia RV, Davidson B, Bigioni L, et al. Cost-effectiveness analysis of MR-guided focused thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 2021;135(1):273-278. doi: 10.3171/2020.5.JNS20692

Moosa S, Craver A, Asuzu D, Eames M, Wang TR & Elias WJ. Patient-reported outcomes and predictive factors following focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2022;100(5-6):291-299. doi: 10.1159/000525763

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ & Gross R. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery position statement on Magnetic resonance-guided focused ultrasound for the management of essential tremor. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E126-E129. doi: 10.1093/neuros/nyz510

Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, et al. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord*. 2017;32(8):1165-1173. doi: 10.1002/mds.26997

Rohringer CR, Sewell IJ, Gandhi S, Isen J, Davidson B, McSweeney M, et al. Cognitive effects of unilateral thalamotomy for tremor: a meta-analysis. *Brain Commun*. 2022;4(6):fcac287. doi: 10.1093/braincomms/fcac287

Saporito G, Sucapane P, Ornello R, Cerone D, Bruno F, Splendiani A, et al. Cognitive outcomes after focused ultrasound thalamotomy for tremor: results from the COGNIFUS (cognitive in focused ultrasound) study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;106:105230. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.105230

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). 2020. Tillgänglig via:
<https://sbu.se/metodbok>

SBU. Etiska aspekter på insatser inom hälso- och sjukvården: en vägledning för att identifiera relevanta etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). 2021. [reviderad]. Tillgänglig via:

https://sbu.se/globalassets/ebm/etiska_aspekter_halso_sjukvarden.pdf

Schünemann, H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013. Tillgänglig via: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom: rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag; bilaga; slutversion [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. 2016. Tillgänglig via: <https://socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2016-12-1-kunskapsunderlag-pd.pdf>

Socialstyrelsen. Underlag för beslut om nationell högspecialiserad vård, Vårdområde: Avancerad behandling av Parkinsons sjukdom, Dnr 5.3-7020/2018. Stockholm: Socialstyrelsen. 2019.

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom: rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag; bilaga [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. 2022. [reviderad]. Tillgänglig via: <https://socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-11-8202-kunskapsunderlag-pd.pdf>

Socialstyrelsen. Statistikdatabas för diagnoser [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. 2023 [citerad 2023-08-09]. Tillgänglig via: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val.aspx

Sperling SA, Shah BB, Barrett MJ, Bond AE, Huss DS, Gonzalez Mejia JA, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: nonmotor outcomes and quality of life. *Neurology*. 2018;91(14):e1275-e1284. doi: 10.1212/WNL.0000000000006279

Statistikdatabasen [Internet]. Stockholm: Statistikmyndigheten SCB. Befolkningsstatistik. Tillgänglig via: https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101A/BefolkningNy/

Sundhedsstyrelsen. Behandling af essentiel tremor med neuromodulation: faglig visitationsretningslinje. Updated June 15, 2022. København: Sundhedsstyrelsen. 2021. [Hämtad 22-10-18]. Tillgänglig via: [Visitationsretningslinje-for-behandling-af-essentielle-tremor-med-neuromodulation_v1_1.ashx](https://www.sst.dk/visitationer/visitationer-for-behandling-af-essentielle-tremor-med-neuromodulation_v1_1.ashx) (sst.dk)

SWEMODIS. Deep brain stimulation (DBS) in patients with Parkinson's disease (PD): a Scandinavia Movement Disorder Society, ScandModis consensus document April 2021 [Internet]. Lund: Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS). 2021a. Tillgänglig via: <https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2021/04/DBS-Konsensus-ScandMODIS-2021.pdf>

SWEMODIS. Svenska riktlinjer för utredning och behandling av tremortillstånd [Internet]. Version 2. Lund: Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS). 2021b. [Hämtad 23-01-02]. Tillgänglig via: <https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2021/03/Tremor-riktlinjer-2-revidering-2021-1.pdf>

13 Appendix

Appendix A: Projektorganisation

Frågeställare

- Tobias Cronberg, verksamhetschef, VO neurologi rehabiliteringsmedicin minnessjukdomar geriatrik, Skånes universitetssjukhus
- Peter Hochbergs, verksamhetschef, VO bild och funktion, Skånes universitetssjukhus
- Ola G Nilsson, verksamhetschef, VO neurokirurgi och smärtrehabilitering, Skånes universitetssjukhus

Sakkunniggruppen

- Hjalmar Bjartmarz, överläkare, VO neurokirurgi och smärtrehabilitering, VE neurokirurgi, Skånes universitetssjukhus
- Anna Gard, ST-läkare neurokirurgi, VO neurokirurgi och smärtrehabilitering, VE neurokirurgi, Skånes universitetssjukhus
- Charalampos Georgiopoulos, överläkare, docent, VO bild och funktion, VE neuroradiologi, Skånes universitetssjukhus
- Cecilia Petersen, överläkare, VO bild och funktion, VE neuroradiologi, Skånes universitetssjukhus
- Håkan Widner, överläkare, docent, VO neurologi rehabiliteringsmedicin minnessjukdomar geriatrik, VE neurologi, Skånes universitetssjukhus
- Kristoffer Zervides, ST-läkare neurologi, VO neurologi rehabiliteringsmedicin minnessjukdomar geriatrik, VE neurologi, Skånes universitetssjukhus

HTA syd

- Elisabeth Bondesson, fysioterapeut, med dr, epidemiolog
- Beata Borgström Bolmsjö, överläkare, med dr, HTA-handledare
- Sophia Frantz, överläkare, med dr, ansvarig HTA-handledare
- Folke Johnsson, överläkare, docent, HTA-handledare

- Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, docent
- Ylva Sundin, informationsspecialist, fil mag
- Erik Wikström, informationsspecialist

Externa granskare¹

- Jens Christian Hedemann Sørensen, professor, med dr, Institutionen för neurokirurgi, Århus universitetssjukhus
- Petteri Sjögren, projektledare, HTA-centrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Metodstöd

- Joar Björk, specialistläkare, med dr, klinisk etiker, Region Kronoberg, ledamot Region Skånes Metod- och prioriteringsråd
- Anders Castor, sektionschef, med dr, överläkare, VO barnmedicin, VE barnmedicin, Skånes universitetssjukhus, ledamot Etiska rådet, ledamot Region Skånes Metod- och prioriteringsråd

Intressekonflikter och jäv

Hjalmar Bjartmarz är styrelseledamot i Neuronano AB och Svenska Parkinsonakademien. Han är konsult åt Novo Nordisk AG samt äger företaget Xpectee AB. HB har uppdrag för Neuronano Research Center (NRC) vid Lunds universitet, som är samarbetspartner till ovan nämnda Neuronano AB. HB innehar patent för en DBS-innovation framtagen vid NRC. HB har deltagit i en expertpanel för Abbott samt vid några tillfällen haft informationsmöten med INCATech om deras tekniska behandlingsmöjligheter.

Håkan Widner är konsult åt Novo Nordisk A/S Danmark, styrelseledamot i Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS), ledamot och vetenskaplig sekreterare i ScandMODIS, sitter i styrgruppen för Huntingtoncentrum samt har uppdrag för Parkinsonförbundet. HW deltog i Congress Local Organizing Committee för International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders (som anordnades i Köpenhamn i augusti 2023). HW har haft uppdrag för Neuro Vive Pharmaceutical, CBD Solutions och Medtronic Schweiz och har föreläst på Abbvie och Bristol Myers Squibb. HW är huvudprövare (Principal Investigator) i flera kliniska studier.

¹ HTA syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggsförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

Jävsdeklarationer för samtliga projektdeltagare finns tillgängliga på HTA syd.

Projektid

Fas	Datum
Projektnominering	2022-08-30
Projektstart	2022-12-14
Avslutande litteratursökning	2023-06-12
Publiceringsdatum	2023-10-25

Appendix B: Sökstrategier och databaser

1. Medline via Ovid

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 20, 2023>

Datum: 2023-01-23

Träffar: 332

#	Query	Results
1	exp Essential Tremor/	2,671
2	((essential or familial or hered* or senile or presenile or benign or idiopathic) adj2 tremor*).ti,ab,kf.	4,872
3	1 or 2	5,159
4	tremor dominant Parkinson*.ti,ab,kf.	141
5	TDPD.ti,ab,kf.	45
6	4 or 5	170
7	tremor*.ti,ab,kf.	26,161
8	exp Tremor/	10,618
9	7 or 8	28,853
10	Parkinson*.ti,ab,kf.	141,537
11	Parkinson Disease/	79,776
12	10 or 11	149,302
13	9 and 12	9,515
14	6 or 13	9,540
15	Lewy Body Disease/	4,179
16	(Lewy body disease or Lewy body dementia).ti,ab,kf.	2,997
17	15 or 16	5,799
18	9 and 17	159
19	ExAblate*.ti,ab,kf.	69
20	Insightec*.ti,ab,kf.	57
21	(MR?g??FUS or tcMRgFUS or HIFUS).ti,ab,kf.	709
22	exp Magnetic Resonance Imaging/	524,055
23	exp Magnetic Resonance Imaging, Interventional/	1,857
24	22 or 23	525,473
25	ultrasonic therapy/ or high-intensity focused ultrasound ablation/	12,339
26	exp Ultrasonography, Interventional/	30,694
27	25 or 26	42,810
28	24 and 27	2,990
29	((MR-guided or MRI-guided or MR or MRI or magnetic resonance* or unilateral or bilateral or high-intensity*) and focus?ed ultrasound*).ti,ab,kf.	5,294
30	(focus?ed ultrasound thalamo* or focus?ed ultrasound surg* or subthalamo*).ti,ab,kf.	763
31	19 or 20 or 21 or 28 or 29 or 30	7,636
32	3 and 31	305
33	14 and 31	196
34	18 and 31	0
35	32 or 33 or 34	375

36	limit 35 to (danish or english or norwegian or swedish)	359
37	limit 36 to (clinical conference or comment or congress or editorial or letter)	27
38	36 not 37	332

2. Embase via Ovid

Embase <1974 to 2023 January 23> via Ovid

Datum: **2023-01-24**

Antal träffar: 833

#	Query	Results
1	exp tremor/	58,798
2	tremor*.ti,ab,kf.	40,897
3	1 or 2	68,961
4	exp essential tremor/	7,488
5	((essential or familial or hered* or senile or presenile or benign or idiopathic) adj2 tremor*).ti,ab,kf.	7,739
6	4 or 5	9,009
7	exp Parkinson disease/	185,314
8	(parkinson* or tremor dominant parkinson* or TDPD).ti,ab,kf.	204,821
9	7 or 8	238,316
10	exp diffuse Lewy body disease/	11,186
11	(lewy body disease* or lewy body dement*).ti,ab,kf.	5,085
12	10 or 11	12,500
13	3 and 9	20,308
14	3 and 12	654
15	Exablate*.ti,ab,kf,dv. or Insightec*.ti,ab,kf,dm.	520
16	(mrgfus or tcmrgfus or hifus or mrghifus or mrigfus).ti,ab,kf.	1,281
17	exp nuclear magnetic resonance imaging/	1,174,581
18	exp ultrasound therapy/ or exp focused ultrasound therapy/ or exp high intensity focused ultrasound/	22,844
19	13 or 14	20,392
20	exp interventional ultrasonography/	5,126
21	exp thalamotomy/ or focused ultrasound thalamotomy/	2,059
22	16 or 18 or 20 or 21	29,952
23	17 and 22	4,552
24	exp magnetic resonance guided high intensity focused ultrasound/ or exp mr-guided focused ultrasound/	991
25	exp transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound/	76
26	18 or 20 or 21 or 24 or 25	29,553
27	(subthalamotom* or focus?ed ultrasound* or focus?ed ultrasound thalam* or focus?ed ultrasound surg*).ti,ab,kf.	10,736
28	(focus?ed ultraso* and (mr or mri or mr-guided or mri-guided or magnetic resonance* or unilateral or bilateral or high-intensity)).ti,ab,kf.	7,792
29	15 or 16 or 23 or 26 or 27 or 28	33,113
30	3 and 9 and 29	825

31	6 and 29	947
32	3 and 12 and 29	8
33	30 or 31 or 32	1,337
34	limit 33 to (Danish or English or Norwegian or Swedish)	1,260
35	limit 34 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)	427
36	34 not 35	833

3. Cochrane Library

Datum: **2023-01-23**

Antal träffar: **44**

ID	Search	Hits
#1	(tremor*):ti,ab,kw	4,001
#2	MeSH descriptor: [Tremor] this term only	595
#3	#1 or #2	4,001
#4	MeSH descriptor: [Essential Tremor] this term only	156
#5	(essential NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	470
#6	(familial NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	2
#7	(hered* NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	0
#8	(senile NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	2
#9	(presenile NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	0
#10	(benign NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	10
#11	(idiopathic NEAR/2 tremor*):ti,ab,kw	6
#12	{OR #4-#11}	477
#13	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] this term only	4,844
#14	(parkinson*):ti,ab,kw	12,734
#15	(TDPD):ti,ab,kw	6
#16	(tremor NEXT dominant NEXT parkinson*):ti,ab,kw	12
#17	{OR #13-#16}	12,735
#18	MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] this term only	110
#19	(lewy NEXT body NEXT disease*):ti,ab,kw	261
#20	(lewy NEXT body NEXT dement*):ti,ab,kw	100
#21	{OR #18-#20}	314
#22	#3 and #17	951
#23	#3 and #21	20
#24	(exablate* or insightec*):ti,ab,kw	36
#25	(*mrgfus or *hifus or mrigfus):ti,ab,kw	72

#26	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	9,044
#27	MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] explode all trees	1,059
#28	MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] this term only	52
#29	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Interventional] explode all trees	2,535
#30	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging, Interventional] this term only	33
#31	MeSH descriptor: [Ultrasonography] this term only	5,142
#32	#26 or #30	9,067
#33	#24 or #25 or #27 or #28 or #29 or #31	8,669
#34	#32 and #33	211
#35	(focu*ed NEXT ultrasound*):ti,ab,kw	470
#36	(focu*ed NEXT ultrasound* NEXT thalam*):ti,ab,kw	22
#37	(focu*ed NEXT ultrasound* NEXT surg*):ti,ab,kw	29
#38	(subthalamotom*):ti,ab,kw	14
#39	{OR #35-#38}	477
#40	(mr or mri or mr-guided or mri-guided or unilateral or bilateral):ti,ab,kw	66,560
#41	(magnetic NEXT resonanc*):ti,ab,kw	33,451
#42	#40 or #41	78,806
#43	#35 and #42	182
#44	#33 or #34 or #39 or #43	8,979
#45	#44 and #12	37
#46	#44 and #22	17
#47	#44 and #23	0
#48	#45 or #46	44

4. Web of Science

Web of Science Core Collection

Datum: **2023-01-24**

Antal träffar: 411

19	(#17) NOT #18	411
18	DT=(Discussion OR Editorial Material OR Letter OR Meeting Abstract OR Meeting Summary OR Note OR Proceedings Paper)	24,736,710
17	#15 AND #16	513
16	LA=(English OR Danish OR Norwegian OR Swedish)	74,434,017
15	#12 OR #13 OR #14	521
14	#5 AND #11	1
13	#4 AND #11	258
12	#1 AND #11	439
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	10,744

10	TS=(ExAblate*)	85
9	TS=(Insightec*)	70
8	TS=(focu*ed ultrasound thalamo* OR focu*ed ultrasound surg* OR subthalamo*)	5,214
7	TS=((MR OR MRI OR MR-guided OR MRI-guided OR magnetic resonance* OR unilateral OR bilateral OR high intensit*) AND "focu*ed ultrasound*")	8,413
6	TS=(MR*g*FUS OR tcMRgFUS OR HIFUS)	789
5	TS=(tremor* AND (Lewy body diseas* OR Lewy body dement*))	553
4	#2 OR #3	10,710
3	TS=(tremor* AND Parkinson*)	10,672
2	TS=(tremor dominant Parkinson* OR TDPD)	1,070
1	TS=((essential OR familial OR hereditary OR heredofamilial OR senile OR presenile OR benign OR idiopathic) AND tremor*)	8,626

HTA-rapporter söktes på följande HTA-relaterade organisationers webbsajter:

AGENAS – The Italian National Agency for Regional Health Services

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality, USA

CADTH – Canada's Drug and Health Technology Agency

CEBM – The Centre for Evidence Based Medicine (Oxford, UK)

CMT – Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (Linköpings universitet)

CRD – Centre for Reviews and Dissemination (University of York, UK)

CTAF – California Technology Assessment Forum

DEFACTUM (Aarhus, Danmark)

Epistemonikos database (Epistemonikos Foundation, Chile) **Sökord:** (mrgfus AND tremor) OR (focused ultrasound] AND tremor)

EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment

FinCCHTA – Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment

Global Index Medicus (WHO) **Sökord:** tremor AND (mrgfus OR focused ultrasound)

HCA – Washington State Health Care Authority

HIQA – Health Information and Quality (Irland)

HTA-centrum Västra Götalandsregionen

HTA-enheten Camtö – Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro

HTA Norr

HTA Region Stockholm (CHIS – Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning)

HTA Region Värmland

INAHTA – International HTA database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) **Sökord:** (mrgfus OR focused ultrasound OR high-intensity focused

ultrasound) AND (Parkinson OR Parkinson disease) AND (tremor OR essential tremor);
(mrgfus OR focused ultrasound OR high-intensity focused ultrasound) AND essential tremor

KCE - Belgian Healthcare Knowledge Centre

Medicinska rådet Region Dalarna

NIPH – Norwegian Institute of Public Health

Regional samverkansgrupp HTA Sydöstra sjukvårdsregionen

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket **Sökord:** ExAblate Neuro, Insightec

TRIP Medical Database (NHS, UK)

Följande sökord användes (om inte annat angivits):

(Focused ultrasound OR mrgfus) AND tremor

Svenska, danska och finska HTA-sajter: fokuserat ultraljud, tremor, mrgfus

Övriga källor:

Google Scholar 2023-02-23 (begränsat till 2013–2023 i relevansordning) **Sökord:** mrgfus AND essential tremor; mrgfus AND Parkinson AND tremor; focused ultrasound AND essential tremor; focused ultrasound AND Parkinson AND tremor. Totalt 6 900 träffar. I varje grupp granskades de första 100 träffarna.

Movement Disorders – Clinical Journal of the International Parkinson and Movement Disorder Society

Movement Disorders Volume 37, 2022: Abstracts of the 2022 Movement Disorder Society International Congress

Sökord: mrgfus, focused ultrasound

Pågående studier söktes i följande databaser:

ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine, NLM, National Institute of Health (NIH))

ICTRP – International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

ISRCTN Registry – BioMed Central (BMC), UK

PROSPERO – International prospective register of systematic reviews (CRD, University of York, UK)

Sökord: focused ultrasound, focused ultrasound, mrgfus AND tremor

Appendix C: Inkluderade artiklar

Included studies (original articles)	Risk of bias
<p>Bond 2017</p> <p>Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2017;74(12):1412-1418. doi. 10.1001/jamaneurol.2017.3098</p>	Low risk of bias
<p>Elias 2016</p> <p>Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(8):730-739. doi. 10.1056/NEJMoa1600159</p>	Moderate risk of bias
<p>Martínez-Fernández 2020</p> <p>Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(26):2501-2513. doi. 10.1056/NEJMoa2016311</p>	Low risk of bias
<p>Sperling 2018</p> <p>Sperling SA, Shah BB, Barrett MJ, Bond AE, Huss DS, Gonzalez Mejia JA, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: nonmotor outcomes and quality of life. <i>Neurology.</i> 2018;91(14):e1275-e1284. doi. 10.1212/WNL.0000000000006279</p>	Moderate risk of bias

Included studies (systematic reviews)	Risk of bias
<p>Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatr.</i> 2020;91(12):1270-1278. doi. 10.1136/jnnp-2020-323216</p>	Moderate risk of bias

Appendix D: Exkluderade artiklar

<p>Detaljer om bedömningar av risk för bias i alla studerade utfallsmått finns att få från rapportförfattarna på begäran. Excluded studies (original articles)</p>	<p>Motif for exclusion</p>
<p>Abe K, Horisawa S, Yamaguchi T, Hori H, Yamada K, Kondo K, et al. Focused ultrasound thalamotomy for refractory essential tremor: a Japanese multicenter single-arm study. <i>Neurosurgery</i>. 2021;88(4):751-757. doi: 10.1093/neuros/nyaa536</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>
<p>Andreasi NG, Cilia R, Romito LM, Bonvegna S, Straccia G, Elia AE, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy may spare dopaminergic therapy in early-stage tremor-dominant Parkinson's disease: a pilot study. <i>Mov Disord</i>. 2022;37(11):2289-2295. doi: 10.1002/mds.29200</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. <i>Brain</i>. 2018;141(12):3405-3414. doi: 10.1093/brain/awy278</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>
<p>Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results at the 2-year follow-up. <i>Ann Neurol</i>. 2018;83(1):107-114. doi: 10.1002/ana.25126</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>
<p>Chang KW, Park Y-S & Chang JW. Skull factors affecting outcomes of magnetic resonance-guided ultrasound for patients with essential tremor. <i>Yonsei Med J</i>. 2019;60(8):768-773. Doi:10.3349/ymj.2019.60.8.768</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>
<p>Chang KW, Rachmilevitch I, Chang WS, Jung HH, Zadicario E, Prus O, et al. Safety and efficacy of magnetic resonance-guided focused ultrasound with autofocusing echo imaging. <i>Front Neurosci</i>. 2021;14:592763. doi: 10.3389/fnins.2020.592763</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>
<p>Cosgrove GR, Lipsman N, Lozano AM, Chang JW, Halpern C, Ghanouni P, et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. <i>J Neurosurg</i>. 2022;138(4):1028-1033. doi: 10.3171/2022.6.JNS212483</p>	<p>Not relevant Wrong study design</p>

Gallay MN, Moser D & Jeanmonod D. Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments. J Neurosurg. 2018;130(4):1234-1243. doi: 10.3171/2017.12.JNS172054	Not relevant Wrong study design
Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Neurology. 2019;93(24):e2284-e2293. doi: 10.1212/WNL.0000000000008561	Not relevant Wrong study design
Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J & Elias WJ. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. Mov Disord. 2015;30(14):1937-1943. doi. 10.1002/mds.26455	Relevant High risk of bias
Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, Zemmar A, Levesque M, Brisebois S, et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS phase 2 trial). Mov Disord. 2021;36(11):2653-2662. doi: 10.1002/mds.28716	Not relevant Wrong study design
Jameel A, Gedroyc W, Nandi D, Jones B, Kirmi O, Molloy S. et al. Double lesion MRgFUS treatment of essential tremor targeting the thalamus and posterior sub-thalamic area: preliminary study with two year follow up. Br J Neurosurg. 2022;36(2):241-250. doi: 10.1080/02688697.2021.1958150	Not relevant Wrong study design
Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH & Chang JW. Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. Stereotact Funct Neurosurg. 2017;95(4):279-286. doi. 10.1159/000478866	Relevant High risk of bias
Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, Schwartz M, Gwinn R, et al. Predictors of outcomes after focused ultrasound thalamotomy. Neurosurgery. 2020;87(2):229-237. doi: 10.1093/neuros/nyz417	Not relevant Wrong comparison
Lak AM, Segar DJ, McDannold N, White PJ & Cosgrove GR. Magnetic resonance image guided focused ultrasound thalamotomy: a single center experience with 160 procedures. Front Neurol. 2022;13:743649. doi: 10.3389/fneur.2022.743649	Not relevant Wrong study design
Lu H, Lin J, Xiong Y, Deng L, Wang X, Zhang D, et al. Assessing the impact of MR-guided focused ultrasound thalamotomy on brain	Not relevant Wrong comparison

activity and connectivity in patients with essential tremor. <i>Neurosurg Focus.</i> 2022;53(6):E5. doi: 10.3171/2022.9.FOCUS22228	
Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Máñez Miró JU, Rodríguez-Rojas R, del Álamo MM, Pineda-Pardo JÁ, et al. Prospective long-term follow-up of focused ultrasound unilateral subthalamotomy for Parkinson disease. <i>Neurology.</i> 2023;100(13):e1395-e1405. doi: 10.1212/WNL.0000000000206771	Not relevant Wrong study design
Moosa S, Craver A, Asuzu D, Eames M, Wang TR & Elias WJ. Patient-reported outcomes and predictive factors following focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. <i>Stereotact Funct Neurosurg.</i> 2022;100(5-6):291-299. doi: 10.1159/000525763	Not relevant Wrong study design
Saporito G, Sucapane P, Ornello R, Cerone D, Bruno F, Splendiani A, et al. Cognitive outcomes after focused ultrasound thalamotomy for tremor: results from the COGNIFUS (cognitive in focused ultrasound) study. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2023;106:105230. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.105230	Not relevant Wrong study design
Segar DJ, Lak AM, Lee S, Harary M, Chavakula V, Lauro P, et al. Lesion location and lesion creation affect outcomes after focused ultrasound thalamotomy. <i>Brain.</i> 2021;144(10):3089-3100. doi: 10.1093/brain/awab176	Not relevant Wrong study design
Tani N, Oshino S, Hosomi K, Hattori N, Mihara M, Yanagisawa T, et al. Altered thalamic connectivity due to focused ultrasound thalamotomy in patients with essential tremor. <i>World Neurosurg.</i> 2022;164:e1103-e1110. doi: 10.1016/j.wneu.2022.05.113	Not relevant Wrong comparison
Yamamoto K, Ito H, Fukutake S, Odo T, Kamei T, Yamaguchi T, et al. Focused ultrasound thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease: a prospective 1-year follow-up study. <i>Neurol Med Chir (Tokyo).</i> 2021;61(7):414-421. doi: 10.2176/nmc.oa.2020-0370	Not relevant Wrong study design
Yin C, Zong R, Zong G, Zhou J, Pan L & Li X. Comparison of motor scores between off and on states in tremor-dominant Parkinson's disease after MRgFUS treatment. <i>J Clin Med.</i> 2022;11(15):4502. doi: 10.3390/jcm11154502	Not relevant Wrong study design

Excluded studies (review articles)	Overall rating Motif for exclusion
Agrawal M, Garg K, Samala R, Rajan R, Naik V & Singh M. Outcome and complications of MR guided focused ultrasound for essential tremor: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Neurol.</i> 2021;12:654711. doi. 10.3389/fneur.2021.654711	Relevant High risk of bias
Altinel Y, Alkhalafan F, Qiao N & Velimirovic M. Outcomes in lesion surgery versus deep brain stimulation in patients with tremor: a systematic review and meta-analysis. <i>World Neurosurg.</i> 2019;123:443-452.e8. doi. 10.1016/j.wneu.2018.11.175	Relevant High risk of bias
Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. <i>Mov Disord.</i> 2019;34(7):950-958. doi. 10.1002/mds.27700	Relevant High risk of bias
Ge Y, Wang Z, Gu F, Yang X, Chen Z, Dong W, et al. Clinical application of magnetic resonance-guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Neurol Sci.</i> 2021;42(9):3595-3604. doi. 10.1007/s10072-021-05443-4	Relevant High risk of bias
Giammalva GR, Maugeri R, Umana GE, Paolini F, Bonosi L, Meccio F, et al. DBS, tcMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor: a systematic review on techniques, indications, and current applications. <i>J Neurosurg Sci.</i> 2022;66(6):476-484. doi: 10.23736/S0390-5616.22.05524-2	Relevant High risk of bias
Kondapavulur S, Silva AB, Molinaro AN & Wang DD. A systematic review comparing focused ultrasound surgery with radiosurgery for essential tremor. <i>Neurosurgery.</i> 2023;93(3):524-538. doi: 10.1227/neu0000000000002462	Not relevant Wrong comparison
Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ & Richard L. Focused ultrasound thalamotomy and other interventions for medication-refractory essential tremor: an indirect comparison of short-term impact on health-related quality of life. <i>Value Health.</i> 2018;21(10):1168-1175. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.015	Relevant High risk of bias
Lennon JC & Hassan I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for Parkinson's disease since ExAblate, 2016-2019: a systematic review. <i>Neurol Sci.</i> 2021;42(2):553-563. doi.10.1007/s10072-020-05020-1	Relevant High risk of bias

Lin F, Wu D, Yu J, Weng H, Chen L, Meng F, et al. Comparison of efficacy of deep brain stimulation and focused ultrasound in parkinsonian tremor: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2021;92:434-443. doi.10.1136/jnnp-2020-323656	Relevant High risk of bias
Miller WK, Becker KN, Caras AJ, Mansour TR, Mays MT, Rashid M, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis. <i>Neurosurg Rev</i> . 2022;45(1):533-544. doi. 10.1007/s10143-021-01562-w	Relevant High risk of bias
Mohammed N, Patra D & Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. <i>Neurosurg Focus</i> . 2018;44(2);E4. doi. 10.3171/2017.11.FOCUS17628	Relevant High risk of bias
Rohringer CR, Sewell IJ, Gandhi S, Isen J, Davidson B, McSweeney M, et al. Cognitive effects of unilateral thalamotomy for tremor: a meta-analysis. <i>Brain Commun</i> . 2022;4(6):fcac287. doi: 10.1093/braincomms/fcac287	Relevant High risk of bias
Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bahtia KP & Kägi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2018;89(7):717-726. doi. 10.1136/jnnp-2017-316302	Relevant High risk of bias
Xu Y, He Q, Wang M, Gao Y, Liu X, Li D, et al. Safety and efficacy of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review. <i>Neurosurg Rev</i> . 2021;44(1):115-127. doi. 10.1007/s10143-019-01216-y	Relevant High risk of bias

Appendix E: Pågående studier

Ongoing studies per 2023-04-20

Registration number	Study title	Estimated completion	Interventions	URL
NCT03100474	Global registry: ExAblate Neuro MR guided focused ultrasound (MRgFUS) of neurological disorders	January 2024	MRgFUS treatment	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03100474?term=NCT03100474&draw=2&rank=1
NCT03454425	A study to evaluate the safety and efficacy of ExAblate subthalamotomy for the treatment of Parkinson's disease motor features	March 2023	ExAblate subthalamotomy Sham ExAblate subthalamotomy	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454425?term=NCT03454425&draw=2&rank=1
CRD42021236149	Comparison of two methods of incisionless thalamotomy – gamma knife radiosurgery and magnetic resonance-guided focused ultrasound – with stereotactic radiofrequency thalamotomy in the management of tremor: a systematic review and meta-analysis	August 2021	MRgFUSGKRS SRFA	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=236149
CRD42022336598	Magnetic resonance-guided focused ultrasound, deep brain stimulation and stereotactic radiosurgery for the treatment of essential tremor: systematic review update	September 2022	MRgFUS (ExAblate®)	https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=336598

			Unilateral DBS of the Vim Radiofrequency thalamotomy (RfT) Unilateral SRS techniques incl. Gamma Knife® & CyberKnife®	
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Appendix F: Summary of included studies

Author (year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion Exclusion Follow-up Drop-out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Risk of bias Comments
Bond (2017) USA	RCT (same as Sperling 2018) I: n=20, C: n=7 Computer randomization Double blind for 3 months No differences at baseline	Tremor dominant Parkinson's disease I: Criteria from tremor score, refractory to medication E: Unstable heart condition, bleeding (history, medication), other neurological disorder, depression F/U 3 months No drop-out ITT	CRST tremor subscore improvement median (IQR) 62 % (22-79) UPDRS III score improvement median (IQR) 8 (0,5-11) QoL PDQ-39 improvement median (IQR) See suppl 2 Adverse events: transient: 19 persistent: 9 LEDD mg median (IQR) 0 (0-150)	CRST tremor subscore improvement median (IQR) 22 % (-11-29) UPDRS III score improvement median (IQR) 1 (-5-9) QoL PDQ-39 improvement median (IQR) See suppl 2 Adverse events: Partially reported LEDD mg median (IQR) 0 (-200-0)	Low risk of bias

Author (year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion Exclusion Follow-up Drop-out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Risk of bias Comments
Elias (2016) Canada Japan South Korea USA	RCT, I: n=56, C: n=20 No details on randomization Double blind for 3 months No differences at baseline	Essential tremor I: Moderate to severe tremor, disabling, medication refractory E: neurodegenerative disease, coagulopathy, unstable heart disease, depression F/U 3 months Drop-out I: 2/56 C: 0/20 ITT	CRST score for contralateral hand: between-group difference mean (95 % CI) 8,3 (5,9-10,7) CRST disability score: 62% reduction QoL QUEST: 46 % reduction Adverse events: Gait disturbance 36 % Paresthesias 38 %	CRST score for contralateral hand: between-group difference mean (95 % CI) 8,3 (5,9-10,7) CRST disability score: 3% reduction QoL QUEST: 3 % reduction Adverse events: Gait disturbance 5 % Paresthesias 5 %	Moderate risk of bias CRST measure of ADL

Author (year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion Exclusion Follow-up Drop-out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Risk of bias Comments
Martínez-Fernández 2020 Spain USA	RCT, I: n=27, C: n=13 Computer randomization, blocks of 10 Double blind for 4 months No differences at baseline	Asymmetric Parkinson's disease I: Assymetry index >1,5, medication refractory, not candidate for DBS E: Severe PD, severe neurological or medical condition F/U 4 months No drop-out ITT	MDS-UPDRS III score affected side change from baseline mean (95 %CI) 9,8(8,6-11,1) QoL PDQ-39 change from baseline mean (95 % CI) 7,4(4,1-10,6) Levodopa, daily dose mg, change from baseline mean (CI) -94,5(-151,9--37,2) Adverse events: Dyskinesia 6/27 Speech disturbance 15/27 Gait disturbance 13/27	MDS-UPDRS III score affected side change from baseline mean (95 % CI) 1,7(0,0-3,5) QoL PDQ-39 change from baseline mean (95 % CI) 1,6(-3,1-6,2) Levodopa, daily dose mg, change from baseline mean (CI) 22,5(-60,2-106,4) Adverse events: Dyskinesia 0/13 Speech disturbance 0/13 Gait disturbance 0/13	Low risk of bias

Author (year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion Exclusion Follow-up Drop-out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Risk of bias Comments
Sperling 2018 USA	RCT (same as Bond 2017) I: n=20, C: n=7 Computer randomization Double blind for 3 months No differences at baseline	Tremor dominant Parkinson's disease I: Criteria from tremor score, refractory to medication E: Unstable heart condition, bleeding (history, medication), other neurological disorder, depression F/U 3 months No drop-out ITT	Cognition MoCA change from baseline median (IQR) 0(-1,5-2,5) Mood BAI change from baseline median (IQR) -0,5(-4-0,8) Behavior FrSBe change from baseline median (IQR) 2(-2,5-11,5)	Cognition MoCA change from baseline median (IQR) -1(-1-2) Mood BAI change from baseline median (IQR) 3(-3-6) Behavior FrSBe change from baseline median (IQR) 5(-8-4)	Moderate risk of bias

CRST= Clinical Rating Scale for Tremor, UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PDQ-39= Parkinson's Disease Questionnaire, LEDD= Levodopa equivalent daily dose, QUEST= Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire, DBS= Deep Brain Stimulation, MoCA= The Montreal Cognitive Assessment, BAI=Beck Anxiety Inventory, FrSBe=Frontal Systems Behavior Scale

Appendix G: Sammanfattning av resultat från inkluderade studier

För rådata avseende respektive utfallsmått, se Appendix F.

Essentiell tremor

Utfallsmått	Artiklar (år)	Studie (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Signifikans Uppföljningstid Resultat	Kommentar
O1 Mortalitet	Inga artiklar				
O2 Tremorreduktion	Elias 2016	76	CRST	p<0,001, 3 mån MRgFUS minskar tremor jämfört med sham	
O3 Biverkningar	Elias 2016	76	antal	Ingen uppgift, 3 mån	
O4 Livskvalitet	Elias 2016	76	QUEST	p<0,001, 3 mån MRgFUS ökar livskvaliteten jämfört med sham	
O5 Fallskador	Inga artiklar				
O6 ADL	Elias 2016	76	CRST disability score	p<0,001, 3 mån MRgFUS förbättrar ADL jämfört med sham	
O7 Ändrad läkemedelsbehandling	Inga artiklar				

Parkinsons sjukdom

Utfallsmått	Artiklar (år)	Studie (antal patienter)	Utfallsmått i artikeln	Signifikans Uppföljningstid Resultat	Kommentar
O1 Mortalitet	Inga artiklar				
O2 Tremorreduktion	Bond 2017	27	CRST UPDRS III	p=0,04, 3 mån not reported, 3 mån MRgFUS minskar tremor jämfört med sham	
	Martínez-Fernández 2020	40	MDS-UPDRS III	p<0,001, 4 mån MRgFUS minskar tremor jämfört med sham	
O3 Biverkningar	Bond 2017	27	antal	n.s., 3 mån	Talamotomi-relaterade komplikationer ej rapporterade i sham-gruppen
	Martínez-Fernández 2020	40	antal	Anges ej	
	Sperling 2018	27	Olika formulär	n.s., 3 mån	
O4 Livskvalitet	Bond 2017	27	PDQ -39	Anges ej	
	Martínez-Fernández 2020	40	PDQ -39	Anges ej	
O5 Fallskador	Inga artiklar				
O6 ADL	Inga artiklar				
O7 Ändrad läkemedelsbehandling	Bond 2017	27	LEDD	Anges ej	
	Martínez-Fernández 2020	40	Levodopa dose	Anges ej	

Appendix H: Evidensgradering, tabeller

Essentiell tremor

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Tremor-reduktion ET – kort tid (O2)	1 RCT					Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕		
O2	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publicerings-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Elias 2016)	0	-1	0	0	-1	+1	0	0	⊕⊕⊕○
Slutsats	MRgFUS minskar tremor hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).								
Kommentar	Endast en studie, företagssponsring. Påtagligt stor effekt jämfört med sham-procedur.								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Biverkningar – somatiska ET (O3)	1 RCT					Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕		
O3	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publicerings-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Elias 2016)	0	-1	0	-1	-1	+1	0	0	⊕⊕○○
Slutsats	MRgFUS ger ofta somatiska biverkningar hos patienter med essentiell tremor (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕○○).								
Kommentar	Endast en studie, företagssponsring. Oklar rapportering av data. Stor skillnad jämfört med sham-procedur.								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Livskvalitet ET (O4)	1 RCT				Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O4	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Elias 2016)	0	-1	0	0	-1	+1	0	0	⊕⊕⊕○
Slutsats	MRgFUS ger ökad livskvalitet hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).								
Kommentar	Endast en studie, företagssponsring. Påtagligt stor effekt jämfört med sham-procedur.								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: ADL ET (O6)	1 RCT				Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O6	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Elias 2016)	0	-1	0	0	-1	+1	0	0	⊕⊕⊕○
Slutsats	MRgFUS förbättrar ADL hos patienter med essentiell tremor (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).								
Kommentar	Endast en studie, företagssponsring. Påtagligt stor effekt jämfört med sham-procedur.								

Parkinsons sjukdom

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Tremor-reduktion – kort tid PD (O2)	2 RCT					Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O2	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet	
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publicerings-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning		
RCT (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020)	0	0	0	0	-1	+1	0	0	⊕⊕⊕⊕	
Slutsats	MRgFUS minskar tremor hos patienter med Parkinsons sjukdom (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕).									
Kommentar	Företagssponsring i båda studierna. Påtagligt stor effekt jämfört med sham-procedur.									

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Biverknings-somatiska PD (O3:1)	2 RCT					Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O3:1	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet	
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publicerings-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning		
RCT (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020)	0	0	0	-1	-1	+1	0	0	⊕⊕⊕○	
Slutsats	MRgFUS ger ofta somatiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).									
Kommentar	Företagssponsring. Oklar rapportering av data. Stor skillnad jämfört med placebo.									

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Biverkningar – neuro-psykologiska PD (O3:2)		1 RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
O3:2	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publications-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Sperling 2018)	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	⊕○○○
Slutsats	MRgFUS ger inga neuropsykologiska biverkningar hos patienter med Parkinsons sjukdom (otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○).								
Kommentar	Ingen power-beräkning, endast en studie, företagssponsring								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Livskvalitet PD (O4)		2 RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
O4	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publications-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020)	0	0	0	-2	-1	0	0	0	⊕○○○
Slutsats	Det går inte att dra någon slutsats om hur livskvalitet hos patienter med Parkinsons sjukdom påverkas av behandling med MRgFUS (otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○).								
Kommentar	Inget primärt utfallsmått, inga statistiska beräkningar kan bekräfta någon skillnad/likhet. Företagssponsring.								

Evidensgradering enligt GRADE	Utfallsmått: Ändrad läkemedelsbehandling PD (O7)		2 RCT			Studiedesign: SÖ, RCT och jämförande kohortstudier: ⊕⊕⊕⊕			
O7	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publications-snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
RCT (Bond 2017, Martínez-Fernández 2020)	0	-1	0	-1	-1	0	0	0	⊕○○○
Slutsats	Det går inte att dra någon slutsats om behandling med MRgFUS hos patienter med Parkinsons sjukdom ändrar läkemedelsanvändningen (otillräcklig tillförlitlighet ⊕○○○).								
Kommentar	Inget primärt utfallsmått, inga statistiska beräkningar kan bekräfta någon skillnad/likhet. Företagssponsring.								

Appendix I: Praxisundersökning – fördjupning

Population

Region Skånes vårddatabaser, RSVD

Projektgruppen har sammanställt underlag från Region Skånes vårddatabaser över antal personer som har haft minst ett läkarbesök i primärvården respektive minst ett läkarbesök i specialistvården eller en inläggning på sjukhus med diagnos essentiell tremor (ICD-10 G25.0) respektive Parkinsons sjukdom (ICD-10 G20.9) som huvud- eller bidiagnos. Tabell 4 och Tabell 5 redovisar antal unika personer med folkbokföring i Skåne totalt samt uppdelat på fem åldersintervall. I båda patientgrupperna är merparten 70 år och äldre. Analyserna pekar också på att tre av fyra personer som hade ett vårdbesök i specialistvården för Parkinsons sjukdom var nyinsjuknade. Detta eftersom det inte fanns registreringar av vårdkontakt med denna diagnos de föregående fyra åren. För personer med essentiell tremor hade emellertid omkring hälften av personerna minst en vårdkontakt med diagnosen essentiell tremor också något av de föregående åren. Detta kan peka på att det i gruppen essentiell tremor finns fler personer med återkommande eller inte avhjälpna problem.

Tabell 4. Personer med minst ett läkarbesök i primärvården respektive i specialistvården med huvud- eller bidiagnos Parkinsons sjukdom (ICD-10 G20.9) i Region Skåne. Källa: Region Skånes vårddatabaser. Antal och procent av totalt antal.

Åldersgrupp	Specialistvården, antal (procent av total population) Tidsperiod		Primärvården, antal (procent av total population)	
	År 2022	Åren 2017–2022	År 2022 men inte något av åren 2017–2021	År 2022
Alla	2456	4627	473 (19)	1187
–49 år	44 (2)	103 (2)		14 (1)
50–59 år	162 (7)	306 (7)		35 (3)
60–69 år	432 (18)	872 (19)		149 (13)
70–79 år	1076 (44)	2003 (43)		529 (45)
80 år äldre	742 (30)	1343 (29)		460 (39)

Tabell 5. Personer med minst ett läkarbesök i primärvården respektive i specialistvården med huvud- eller bidiagnos essentiell tremor (ICD-10 G25.0) i Region Skåne. Källa: Region Skånes vårddatabaser. Antal och procent av totalt antal.

Åldersgrupp	Specialistvården, antal (procent av total population) Tidsperiod		Primärvården, antal (procent av total population)	
	År 2022	Åren 2017–2022	År 2022 men inte något av åren 2017–2021	År 2022
Alla	575	2004	307 (53)	1538
–49 år	77 (13)	305 (15)		117 (8)
50–59 år	62 (11)	184 (9)		117 (8)
60–69 år	107 (19)	402 (20)		265 (17)
70–79 år	204 (35)	747 (37)		576 (37)
80 år äldre	125 (22)	366 (18)		463 (30)

Sammanställningen av registerdata hade en inkluderande ansats som fångade också tidigare diagnostiserade och personer som sökte vård av andra anledningar, där essentiell tremor/Parkinsons sjukdom inte var den primära orsaken vid det tillfället, men där diagnos för tremor ändå noterats. Genom att inkludera registrerad essentiell tremor och Parkinsons sjukdom också bland bidiagnoser identifierade uttaget ett större antal personer än om definitionen avgränsats till enbart huvuddiagnos.

Tabell 4 och tabell 5 redovisar personer som hade läkarbesök i specialistvården respektive i primärvården. Data pekar på tydliga skillnader i vårdkonsumtionsmönster för de två diagnoserna. Personer med diagnos essentiell tremor återfinns i hög grad i primärvården och de flesta (90 %) av dessa har inte haft läkarbesök i specialistvården där tremordiagnosen registrerats. Personer med Parkinsons sjukdom återfinns i större utsträckning i specialistvården. Av dem som har varit i primärvården så har 70 % också haft minst ett läkarbesök i specialistvården. Dessa siffror pekar på att ett eventuellt införande av MRgFUS behöver kopplas till en utveckling av ett kunskapsstöd med vägledning för primärvården för remittering till ny behandlingsmöjlighet för personer med essentiell tremor, som i nuläget i begränsad utsträckning också finns i den specialiserade vården med sin diagnos.

Nationella statistikällor

Sveriges Kommuner och Regioners databas Kostnad per patient, KPP, innehåller statistik över bland annat vårdbesök per region. Tabell 6 visar en sammanställning över antalet vårdbesök med huvuddiagnos Parkinsons sjukdom (ICD-G20.9) respektive essentiell tremor (ICD G25.0) i Region Skåne, i Södra sjukvårdsregionen samt i riket under år 2022. I riket registrerades drygt 40 000 besök med Parkinsons sjukdom och 16 % (omkring 6 300) av dessa skedde i Region Skåne. Betydligt färre besök registrerades med essentiell tremor som huvuddiagnos. I riket var de drygt 4 800 besök varav drygt 1 000 skedde i Region Skåne (21 %).

Tabell 6. Antal besök med huvuddiagnos essentiell tremor respektive Parkinsons sjukdom under år 2022 i Region Skåne, Södra sjukvårdsregionen samt i riket. Källa: KPP databasen, Sveriges Kommuner och Regioner

	Essentiell tremor	Parkinsons sjukdom
Region Skåne	1 026	6 279
Södra sjukvårdsregionen ^{a)}	1 312	8 324
Riket	4 851	40 269

^{a)} Inkluderar total statistik för Region Halland.

Socialstyrelsens statistikdatabas redovisar årsbaserade data för bland annat antalet unika individer efter huvuddiagnos. År 2022 hade knappt 15 900 personer minst ett sjukhusbesök eller en sjukhusinläggning med Parkinsons sjukdom som huvuddiagnos i riket. Merparten av dessa var 60 år och äldre, omkring 14 600 (92 %). I Region Skåne var det drygt 2 100 unika individer med samma andel äldre personer. I Södra sjukvårdsregionen var det sammanlagt omkring 3 400 med Parkinsons sjukdom med sjukhusvård.

Även Socialstyrelsens statistik pekar på att patientgruppen med essentiell tremor är mindre i hälso- och sjukvården. Statistiken redovisas aggregerat för ICD-kod G25 och där ingår fler tillstånd än essentiell tremor (som har specifikationen G25.0). I riket var det totalt omkring 5 500 personer med huvuddiagnos G25 med ett läkarbesök på sjukhus eller en sjukhusinläggning, och knappt 800 av dessa var i Region Skåne och knappt 1 200 i Södra sjukvårdsregionen. Med utgångspunkt i att KPP-databasen redovisar nästan lika många besök sammantaget för diagnoserna G25.1–G25.9 som för essentiell tremor (G25.0), så kan en bedömning vara att det för varje person med essentiell tremor finns omkring åtta personer med Parkinsons sjukdom i vården i dag.

Beräkning utifrån kanadensisk HTA rapport

Den kanadensiska HTA-rapporten (Health Quality Ontario 2018, Figure 10) presenterar en bedömning av antal personer med essentiell tremor som kan vara aktuella för neurokirurgi i åldersgruppen 65 år och äldre. Den utgår från befolkningsstatistik, publicerade studier om prevalens samt antaganden som vilar på expertbedömningar. Tabell 7 nedan använder samma utgångspunkter för prevalens och antaganden i en tillämpning på svensk befolkningsstatistik från Statistiska centralbyrån för Region Skåne, Södra sjukvårdsregionen och riket som helhet. Med dessa beräkningar skulle det finnas omkring 100 personer i Region Skåne, omkring 140 personer i Södra sjukvårdsregionen samt mellan 700 och 800 personer i Sverige som är 65 år och äldre, som är aktuella för neurokirurgisk behandling på grund av essentiell tremor. Siffran för Region Skåne om andel som söker vård (771 personer) kan jämföras med underlaget från Region Skånes vårddatabaser, som fann närmare 2 000 personer med diagnosen essentiell tremor vid läkarbesök i specialistvården eller primärvården. Det är möjligt att prognosen i tabell 7 är en försiktig skattning av det totala antalet personer som kan bli aktuella för behandling. Beräkningen fokuserar också på den äldre åldersgruppen, men det är rimligt eftersom det stora flertalet personer med essentiell tremor återfinns bland äldre personer.

Tabell 7. Beräkningar av potentiellt antal personer med essentiell tremor. Källa: Befolkningsstatistik från Statistiska centralbyrån, SCB, samt antaganden i kanadensisk HTA rapport (Health Quality Ontario 2018)

Beräkningar		Skåne	Södra sjukvårdsregionen	Sverige
Antal personer 65 år och äldre enligt befolkningsstatistik		279 416	400 443	2 147 137
Andel essentiell tremor	4,6 %	12 853	18 420	98 768
Söker vård	6,0 %	771	1 105	5 926
Moderat till svår essentiell tremor	30,0 %	231	332	1 778
Läkemedelsterapi	99,0 %	229	328	1 760
Otillräcklig symptomlindring av läkemedel	50,0 %	115	164	880
Aktuell för intervention (DBS eller MRgFUS)	85,0 %	97	140	748
Kontraindikation för läkemedel	1,0 %	2	3	18
Aktuell för intervention (DBS eller MRgFUS)	85,0 %	2	3	15
Totalt aktuella för intervention		99	142	763

Det finns inte bland rapportens underlag med publicerade studier någon liknande uppställning för att beräkna antalet personer med Parkinsons sjukdom, som skulle kunna vara aktuella för neurokirurgi. Knappt dubbelt så många personer med Parkinsons sjukdom som med essentiell tremor har hittills behandlats med DBS i Region Skåne åren 2017 till 2022. Projektgruppen bedömer att det är ett mindre antal personer med Parkinsons sjukdom, som skulle bli aktuella för MRgFUS i stället för eller som kompletterande alternativ till MRgFUS. Per år skulle det kunna röra sig om totalt 10–12 personer. Detta kan ställas i relation till antalet personer med essentiell tremor, som enligt beräkningen i tabell 7 skulle kunna vara runt 100 personer i Region Skåne. Motsvarande relativa fördelning på riksnivå skulle då kunna innebära omkring 70–80 personer med Parkinsons sjukdom som skulle vara aktuella för MRgFUS.

Om dessa beräkningar och bedömningar är rimliga, skulle det betyda att det i nuläget skulle vara färre än 1 000 personer som är aktuella för neurokirurgi med MRgFUS eller DBS per år i Sverige.

Appendix J: Ekonomiska aspekter – fördjupning

Litteraturgenomgång

HTA syds litteratursökning identifierade en HTA-rapport och sex artiklar som rapporterade resultat från hälsoekonomiska utvärderingar av kostnadseffektivitet för MRgFUS jämfört med endast medicinsk behandling för personer där kirurgisk intervention inte är lämplig, samt MRgFUS jämfört med DBS för personer där sådan behandling är möjlig. Studierna använde modellbaserade analyser av kostnadseffektivitet för att kunna belysa osäkerhet, variation mellan individer samt förväntad påverkan på kostnader och patientnytta över tid med känslighetsanalyser och scenarioanalyser. Därtill finns en rapport från HTA-centrum i Västra Götalandsregionen som redovisar en kortfattad beskrivning för förväntade investeringskostnader för MRgFUS (Corneliuson 2015).

Tre artiklar bedömdes inte ha tillräcklig överförbarhet till svensk hälso- och sjukvård för att ingå i underlaget. Dessa artiklar avsåg analyser i en amerikansk hälso- och sjukvårdskontext (Mahajan 2021, Ravikumar 2017) respektive en japansk kontext (Igarashi 2019).

Två kanadensiska (Li 2019, Meng 2021) och en brittisk artikel (Jameel 2022b) samt HTA-rapporten från Kanada (Health Quality Ontario 2018) bedömdes ha tillräcklig överförbarhet till svenska förhållanden och granskades i fulltext. En av studierna som granskades i fulltext analyserade personer med tremor-dominant Parkinsons sjukdom, men denna hade en ofullständig redovisning av data och resultat (Meng 2021). Övriga studier som granskades i fulltext avsåg personer med essentiell tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel, och hade motsvarande uppdelning av personer som kan genomgå kirurgi respektive som inte kan genomgå kirurgi.

Två av de hälsoekonomiska studierna inkluderade inte investeringskostnader för den utrustning som behövs för att genomföra MRgFUS i sina basanalyser (Li 2019, Jameel 2022b). Health Quality Ontario (2018), som är underlag för Li (2019), motiverade upplägget för sin basanalys med att utrustningen för MRgFUS redan fanns på de aktuella sjukhusen via donation eller på annat sätt var införskaffad. Dessa basanalyser är därmed inte relevanta för svenska förhållanden och Region Skåne, eftersom utrustningen för att genomföra MRgFUS inte finns på plats i Skåne eller Sverige i dagsläget. Det betyder att investeringskostnader behöver ingå i en hälsoekonomisk utvärdering av totala kostnader och förväntad patientnytta. Studierna från Kanada och Storbritannien finns översiktligt presenterade i tabell 8 nedan. Scenarioanalyser i HTA-rapporten från Health Quality Ontario (2018), som redovisar kostnader inklusive investeringskostnader, presenteras på samma sätt i denna rapports huvudtext. Detta eftersom den på ett relevant sätt kan spegla beslutssituationen i Region Skåne inför ett eventuellt införande av behandlingsmetoden MRgFUS.

Den ena artikeln från Kanada baserades helt på den tidigare kanadensiska HTA-rapporten och jämförde MRgFUS mot enbart medicinsk behandling i en analys och mot DBS i en analys för personer med essentiell tremor (Li 2019). Den hälsoekonomiska utvärderingen från Storbritannien utgick från den kanadensiska modellen men hade anpassat den till brittiska förhållanden genom viss modifiering av modellen samt brittiska enhetskostnader och beskrivning av brittisk standardvård (Jameel 2022b). Den andra kanadensiska hälsoekonomiska utvärderingen analyserade MRgFUS för personer med tremor-dominant Parkinsons sjukdom (Meng 2021). Också denna artikel jämförde behandling med MRgFUS mot både enbart medicinsk behandling och mot DBS.

Resultaten i de hälsoekonomiska utvärderingarna pekar på tydliga hälsovinster för behandling med MRgFUS jämfört med enbart medicinsk behandling. Däremot pekar resultaten i delvis i olika riktning vid jämförelsen mot behandling med DBS. För personer med essentiell tremor beräknade den kanadensiska studien att MRgFUS gav en *mindre* hälsovinst jämfört med DBS i ett femårsperspektiv (Li 2019). Den brittiska studien, som hade ett treårsperspektiv, fann i stället att MRgFUS hade en marginellt större hälsovinst jämfört med DBS (Jameel 2022b). Båda studierna räknade med att DBS var väsentligt dyrare än MRgFUS. Den kanadensiska studien bortsåg i sin basanalys från investeringskostnaden för medicinteknisk utrustning (Li 2019). Detta eftersom två sjukhus i provinsen Ontario redan hade utrustningen på plats. HTA-rapporten från Kanada redogör emellertid för en alternativ analys där investeringskostnaden ingår, vilket då bättre speglar utgångspunkten för Region Skåne (Health Quality Ontario 2018). Investeringskostnaden omfattar då själva medicintekniska utrustningen och installation (CAD 2 130 000 eller cirka 14 miljoner kronor år 2017, studiens prisår). Denna analys inkluderar också en årlig servicekostnad (CAD 125 000, eller drygt 800 000 kronor). När dessa fasta kostnader tas med mer än halveras kostnadsskillnaden mellan DBS och MRgFUS. Rapporten pekar i scenariot med hänsyn till fasta kostnader på att de större hälsovinster med DBS skulle ha en rimlig merkostnad i förhållande till hälsovinsten.

Den brittiska studien saknar uppgift om hur investeringskostnader hanteras (Jameel 2022b). Detta betyder att man troligen underskattar den faktiska kostnaden för att tillhandahålla MRgFUS. Den kanadensiska studien som jämförde MRgFUS och DBS för personer med tremor-dominant Parkinsons sjukdom redovisar inte sina data tydligt. Särskilt saknas tydlig redovisning av kostnadsberäkningar och resultatredovisning från modellanalysen. Dessutom anges i löpande text att kostnaden för MRgFUS behandling är väsentligt lägre än den som redovisas i den andra kanadensiska studiens basanalys, som inte inkluderade investeringskostnader (Meng 2021).

Tabell 8. Sammanställning av hälsoekonomiska utvärderingar som granskats i fulltext

Artikel Land År	Frågeställning med tillstånd och Jämförelsealternativ	Analys Design Tidsperspektiv	Resultat	Kommentar Överförbarhet
Health Quality Ontario 2018 Li 2019 Kanada	Moderat till svår essentiell tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel (Moderate to severe medication-refractory essential tremor) MRgFUS vs enbart medicinsk behandling när neurokirurgi ej möjligt DBS vs MRgFUS	Kostnadseffek- tivitetsanalys Beslutsträd+ Markov modell Tidshorisont 5 år	<i>Basanalys (exkl. investeringskostnader)</i> <i>Hälsovinster, livskvalitet</i> MRgFUS vs enbart medicinsk behandling +0,50 QALY DBS vs MRgFUS +0,25 QALY <i>Kostnader och inkrementell kostnadseffektivitet (ICER)</i> MRgFUS vs medicinsk behandling CAD +21 448 (<i>ICER 43 075 per QALY</i>) DBS vs MRgFUS CAD +34 028 (<i>ICER CAD 134 259 per QALY</i>) Resultat från känslighetsanalys redovisas i tabell 3 i huvudtexten	Basanalysen bortser från investeringskostnader och underskattar därmed den totala kostnaden för behandling med MRgFUS. Se resultat för scenarioanalys inklusive investeringskostnader i huvudtexten Studien hämtar effektdata från Elias och utgår från att MRgFUS är lika bra som DBS på att behandla tremor men att behandlingarna har olika behov av uppföljning och förekomst av biverkningar
Meng 2021 Kanada	Tremor-dominant Parkinson's disease	Kostnadseffek- tivitetsanalys Beslutsträd	<i>Hälsovinst, livskvalitet</i> MRgFUS vs enbart medicinsk behandling: redovisas ej	Studieresultat ofullständigt redovisade

	MRgFUS vs enbart medicinsk behandling MRgFUS vs DBS	Tidshorisont 3 år	DBS vs MRgFUS: +0,15 QALY <i>Kostnader och inkrementell kostnadseffektivitet (ICER)</i> MRgFUS vs enbart medicinsk behandling CAD +14 831 (<i>ICER CAD 30 078 per QALY</i>) DBS vs MRgFUS CAD +8 726 (<i>ICER CAD 56 503 per QALY</i>)	Effektdata från Bond
Jameel 2022b Storbritannien Utveckling av modell i Li 2019 och Health Quality Ontario 2018	Personer med essentiell tremor med otillräcklig symptomlindring av läkemedel (Medication-refractory essential tremor) MRgFUS vs enbart medicinsk behandling när neurokirurgi ej möjligt MRgFUS vs DBS	Kostnadseffektivitetsanalys Markovmodell Tidshorisont 5 år	<i>Hälsovinster, livskvalitet</i> MRgFUS vs enbart medicinsk behandling +0,77 QALY DBS vs MRgFUS +0,03 QALY <i>Kostnader och inkrementell kostnadseffektivitet (ICER)</i> MRgFUS vs medicinsk behandling GBP +16 044 (<i>ICER 20 851 per QALY</i>) MRgFUS vs DBS GBP -42 569 (<i>ICER MRgFUS dominant strategi med lägre kostnader och större hälsovinster</i>)	DBS väsentligt dyrare i 5-årsperspektiv jämfört med MRgFUS Marginell skillnad i hälsovinster för MRgFUS och DBS

^{a)} Resultat från deterministisk analys. QALY – quality adjusted life year. CAD – kanadensisk dollar 1 CAD = SEK 6,4643. ICER – incremental cost-effectiveness ratio

Underlag för kostnadsberäkning MRgFUS

Inom ramen för denna rapport har projektgruppen utvecklat en kalkyl i MS Excel för att undersöka fasta och rörliga kostnader vid olika patientvolym. Kostnadsberäkningen omfattar kostnader för utredning innan, genomförande av ingreppet samt viss uppföljning under vårdeperioden på sjukhus. Inom ramen för denna rapport undersöktes betydelsen av att variera antal personer som behandlas, operationstid och avskrivningstid på investeringskostnader. Rapporten redovisar resultat för ett fall med 5 års avskrivning och 4 timmars operationstid. Beräkningen antar vidare att det är fler som genomgår utredning för MRgFUS än som faktiskt genomgår ingreppet. Kostnaden för dessa utredningar läggs då på kostnaden per behandlad patient. Tabell 9 redovisar siffror för 100 behandlade personer och 150 personer som genomgår initial utredning på neurokirurgen. Beräkningarna i huvudtexten återger samma grundanalys för mellan 20 personer och 700 personer per år för att illustrera vilken roll den fasta investeringskostnaden spelar, om den fördelas på de som får åtgärden.

Tabell 9. Sammanställning underlag kostnader för MRgFUS

Investeringskostnad och avskrivning			
		Kommentar	
MRgFUS Insightech ExAblate	23 000 000		
Ombyggnad MR-enhet	250 000		
Installation	1 184 184	<i>Antagande Health Quality Ontario</i>	
Avskrivningstid	5		
Ränta	5 %		
Antal personer som behandlas per år	100	<i>Antagande: RSVD</i>	
Restvärde	0		
Växelkurs Riksbanken 2017: 1 CAD = SEK	6,5788		
Fasta kostnader kapital inklusive beräkningar			
Grundinvestering	24 434 184		
Årlig avskrivning enligt uppgifter ovan	5 643 681		
Årlig servicekostnad	822 350	<i>Antagande Health Quality Ontario</i>	
Heltidskoordinator om minst 100 fall per år	846 409	<i>Villkorat antagande Health Quality Ontario</i>	
Totala fasta kostnader per år	7 312 440		
Genomsnittlig fast kostnad per behandlad person	73 124		

Tabell 9 fortsätter på nästa sida

Tabell 9. Fortsättning

Rörliga kostnader undersökningar - potentiella patienter			
Proportion fler undersökta än behandlade	50 %		
Antal potentiella patienter	150		Antal åtgärder per person
Läkarbesök, remittent	6 405	BLÄK01N 6 405 kr	1
CT hjärna - skalltjockleksmätning	1 408	DT810000 1 408 kr	1
MR hjärna	2 395	M1000 2 395 kr	1
Totala rörliga kostnader potentiella patienter	1 531 200		
Genomsnittlig rörlig undersökningskostnad	15 312	Per behandlad person	
Rörliga kostnader behandling (inneliggande 2 nätter, 3 dagar)			
Läkarbesök, behandlingsenhet	3 735	BLÄK01 3375 kr	1
Rondbeslut	934	BLÄK01 3375 kr - antagande	0,25
Preoperativ anestesibedömning	775	ANSLNM 775 kr	1
Prover	500	Antagande 500 kr	1
Inläggning avdelning	1 991	VÅRDSTART 1991 kr	1
Inskrivning läkare	1 625	LÄKSTART 1625 kr	1
Läkarkostnad avdelning	2 710	LÄKDAG 1084 kr	2,5
Vårddygn NK avdelning	20 803	VÅRDDAG 8321 kr	2,5
NIVA postoperativt 4 timmar	5 033	N26 10 066 kr	0,5
Läkemedel	500	Antagande 500 kr	1
Undersökning EKG	486	AF022 486 kr	1
Totalt behandling inneliggande vårdinsatser	39 091		

Tabell 9 fortsätter på nästa sida

Tabell 9 fortsättning

Rörliga kostnader operation			
			Antal åtgärder per person
Operationstid i minuter	240	Motsvarar i timmar	4
Narkostid i minuter	240		
Narkos	22 560	ANTLNM 94 kr per minut	
Operatör	8 640	OPLÄKMIN 36 kr per minut	
NK operationspersonal	24 000	OPASSMIN 100 kr per minut	
Röntgenläkare	8 640	Antagande: 36 kr per minut	
Röntgensjuksköterska/assistent	4 800	Antagande: 20 kr per minut	
Röntgen fysiker	7 200	Antagande: 30 kr per minut	
Neurolog	8 640	Antagande: 36 kr minut	
MR/salskostnad	24 000	Antagande: 100 kr minut	
Engångsmaterial - patientspecifik	35 000	Antagande: 35 000 kr	
Total operationskostnad	143 960		
Postoperativ uppföljning			
MR hjärna	2 395	M1000 2395 kr	1
Läkarbesök, mottagning	3 774	BLÄK01Å 3774 kr	1
Totalt postoperativ uppföljning	6 169		



Region Skåne
HTA syd

ISBN 978-91-987655-5-7