

# Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut - Råd

Referat

Den 29. januar 2026 kl. 10:00 - 12:15

Virtuelt jf. mødeindkaldelse

Deltagelse

Rådet

Michael Dall (formand), Morten Ziebell (næstformand), Palle Juelsgaard, Stefan Starup Jeppesen, Louise Weile, Steffen Helmer Kristensen, Kristian Kidholm, Maj-Britt Juhl Poulsen, Mette Bryde Lind, Morten Freil, Bolette Friderichsen, Helen Kæstel, Jacob Thorsted Sørensen, Susanne Axelsen, Louise Bredal Mørk Lauridsen, Bo Sanderhoff Olsen.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Jens Winther Jensen, Henriette Lipczak, Marie Rønne, Dagmar Fallesen Knudsen (ref.).

Afbud

Annesofie Lunde Jensen, Kristian Antonsen

## Indholdsfortegnelse

- 1 [Beslutning om anbefaling vedrørende TMS samt drøftelse af test-cases](#)
- 2 [Drøftelse af informationer til behandlingen af sager vedr. vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af kliniske retningslinjer](#)
- 3 [Orientering om habilitetspolitik for SundK](#)
- 4 [Orientering fra Direktionen](#)
- 5 [Evt.](#)

# 1. Beslutning om anbefaling vedrørende TMS samt drøftelse af test-cases

1-31-72-100-25

## Resume

Der er udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse af TMS til skizofrenipatienter med persisterende negative symptomer. Anbefaling nr. 11 om TMS som tillægsbehandling til voksne med negative symptomer ved skizofreni er udvalgt som test-case for SundK Rådets processer. Sundhedsøkonomisk analyse viser moderat effekt på kernesymptomer (anhedoni og avolition) og et gennemsnitligt rTMS-forløb koster ca. 30.000 kr. Effekten kan ikke direkte omsættes til økonomi, og der er usikkerhed om målgruppe, patienternes fremmøde og organisatoriske konsekvenser, herunder kapacitet og driftstilpasninger. TMS er ikke CE-mærket til skizofreni, og regional implementering af TMS til depression er endnu ufuldstændigt afdækket.

Det indstilles, at Rådet træffer beslutning om, hvorvidt anbefalingen vedrørende TMS som tillægsbehandling til voksne med negative symptomer ved skizofreni kan implementeres nationalt.

## Indstilling Retningslinjefunktionen

indstiller, at Rådet:

1. beslutter, hvorvidt de er enige eller uenige i national implementering af anbefaling nr. 11 "Overvej at tilbyde add-on behandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til udvalgte voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B\*)" fra DMPG-skizofreni retningslinje " Negative symptomer ved skizofreni og andre primære psykoselidelser – vurdering og behandling af børn, unge og voksne" (bilag 1-2).
2. drøfter de tre gennemførte test-cases og hvorvidt de allerede nu ser behov for justeringer af cut-off for gennemførelse af en sundhedsøkonomisk analyse på anbefalinger fra de faglige miljøers kliniske retningslinjer.

## Sagsfremstilling

DMPG-skizofreni har i forbindelse med udarbejdelsen af retningslinjen *Negative symptomer ved skizofreni og andre primære psykoselidelser – vurdering og behandling af børn, unge og voksne* markeret anbefaling nr. 11: *Overvej at tilbyde add-on behandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til udvalgte voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B\*)* som potentielt betydeligt ressourceudløsende.

Det er i forlængelse heraf besluttet at bruge anbefalingen som test-case i arbejdet med at etablere SundK Rådets processer. Ved efterfølgende scoring af anbefalingen med SundK triageringskriterierne opnås en score 7. Den opfylder følgende kriterier: evidensniveau A eller B (kriterie 2), højere teknologiomkostninger og patientomkostninger (kriterie 3 og 4) øgede personaleresourcer (kriterie 8) og værdi og præference for patienten (kriterie 10) samt stor indvirkning på patientens hverdag (kriterie 11).

Retningslinjefunktionen præsenterer den sundhedsøkonomiske analyse omhandlende TMS til skizofrenipatienter med persisterende negative symptomer som oplæg til, at Rådet beslutter, hvorvidt de er enige eller uenige i, at DMPGs anbefaling kan implementeres i hele landet (bilag 1-2). Opmærksomheden henledes på, at TMS udelukkende er CE-mærket på indikationen depression – ikke til skizofreni.

Analysen præsenteres som en omkostningskonsekvensanalyse, hvor de økonomiske beregninger og effekten præsenteres hver for sig. Effekten er undersøgt via litteraturen og specifikt er Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) spørgeskemaet undersøgt, da denne skala undersøger de enkelte negative symptomer hver for sig og som en total. Økonomien tager udgangspunkt i de beregninger og estimater, der blev gjort i SundKs analyse omhandlende TMS til depression. Der skal i denne forbindelse rettes en opmærksomhed mod at TMS udstyret ikke er CE-godkendt til skizofreni.

Resultaterne viser, en moderat effektforskelle målt i standardized mean difference (SMD), med mest sandsynlig effekt på subskalaerne anhedoni og avolition. Denne måleenhed er ofte anvendt i psykiatrien, men kan ikke anvendes i sundhedsøkonomi, da det ikke er en meningsfuld klinisk enhed. Da det ikke har været muligt at omregne til mean difference opgøres økonomien for sig. Et gennemsnitligt (repetitiv) TMS-forløb, der tager udgangspunkt i allerede eksisterende TMS-klinikker samt et forløb bestående af 20 behandlinger, koster 30.000 DKK. Der er ikke taget højde for udtrappings- eller opfølgingsforløb. Analysen viser, at effekten synes lovende, men der er fortsat betydelig usikkerhed om målgruppens størrelse, patienternes mulighed for dagligt fremmøde over fire uger samt de organisatoriske konsekvenser, herunder kapacitet, nødvendige driftstilpasninger og håndtering af målgruppen i klinisk praksis. Vi har ikke modtaget tilbagemelding fra alle regioner, hvorfor overblikket over den aktuelle regionale status er ufuldstændigt. Det er derfor uvist, hvorvidt alle regioner er kommet i gang med TMS til depression og dermed vil være klar til at behandle skizofreni.

Under punktet vil Mette Ødegaard Nielsen, overlæge, Psykiatrisk Center Glostrup, fra retningslinjens forfattergruppe være til stede for at besvare eventuelle spørgsmål fra Rådet til kliniske, praksis- og patientnære forhold. Ydermere vil Ana-Lisa Carmo TMS-ansvarlig overlæge Regionspsykiatrien Midt være med i tilfælde af mere tekniske spørgsmål til TMS udstyret, da Mette eller andre i retningslinjens forfattergruppen ikke har den tekniske viden om TMS udstyret. Ana-Lisa var fagudvalgsformand i analysen vedrørende TMS til depression. Når Rådet er klar til at drøfte og træffe beslutning, forlader Mette og Ana-Lisa rummet, så der kan drøftes frit.

Efter Rådets beslutning på TMS-testcasen, drøftes erfaringerne fra de tre gennemførte test-cases: PSMA-PET/CT til prostatacancer, HIPEC til ovariecancer og TMS til skizofreni. Sagerne præsenteres samlet, så Rådet kan drøfte, om det var de "rette" sager for Rådet ud fra triageringskriterierne og den samlede scoring, herunder hvorvidt cut-off på 8 point skal justeres allerede nu.

## **Beslutning**

Rådet blev præsenteret for en udarbejdet sundhedsøkonomisk analyse af transkraniel magnetisk stimulation (TMS) som add-on behandling til voksne med vedvarende negative symptomer ved skizofreni. Behandlingen er udvalgt som test-case i SundK Rådets proces for behandling af anbefalinger fra de faglige miljøers kliniske retningslinjer.

Mette Ødegaard Nilsen, Overlæge, Psykiatrisk Center Glostrup, klinisk lektor, Københavns Universitet, fra forfattergruppen, introducerede det kliniske område, hvorefter sundhedsøkonom Annette W. Holst-Kristensen fra SundK præsenterede den sundhedsøkonomiske analyse.

Det blev påpeget, at behandlingen af positive symptomer ved skizofreni generelt er effektiv, mens der fortsat mangler gode behandlingsmuligheder for de negative symptomer. Derfor kan TMS potentielt udgøre et supplement for udvalgte patienter med fremtrædende og vedvarende negative symptomer.

Det blev derudover drøftet, at der fortsat er begrænset viden om langtidsbivirkninger ved TMS til denne patientgruppe, og at der ikke findes en standardiseret behandlingsprotokol, men kan ses som et muligt alternativ, når andre behandlinger er afprøvet. Det blev

fremhævet som væsentligt, at en eventuel anvendelse protokolleres, at der sikres systematisk dokumentation af effekt og sikkerhed, samt at patienter informeres tydeligt om den begrænsede evidens for langtidsvirkninger. Under drøftelsen blev det fremhævet, at patienternes fremmøde kan være en udfordring. Det blev påpeget, at et velfungerende netværk omkring patienten, kan være afgørende for behandlingscompliance.

Rådet drøftede endvidere, at TMS ikke er CE-mærket til behandling af skizofreni, men alene til depression. Det blev præciseret, at der ikke er forbud mod at anvende udstyret, men at ansvaret for sikkerheden i sådanne tilfælde ikke kan placeres hos producenten. Det blev oplyst, at TMS har været anvendt til behandling af skizofreni i andre lande i en årrække, og at udstyrets sikkerhedsprofil vurderes at være den samme som ved anvendelse til depression. Samtidig blev det understreget, at alt medicinsk udstyr er omfattet af sikkerhedsovervågning i EU, og at hændelser skal indberettes til Lægemedelstyrelsen uanset CE-mærkning.

Rådet var enige om, at Rådet kan beskæftige sig med teknologier, der ikke er CE-mærket til den konkrete indikation, forudsat at der er skærpet fokus på kommunikation, opfølgning og dokumentation.

Rådet drøftede særskilt test-cases og processer, hvor Annette W. Holst-Kristensen præsenterede erfaringerne fra de tre gennemførte test-cases (PSMA-PET/CT til prostatacancer, HIPEC til ovariecancer og TMS til skizofreni). Scoringen har varieret mellem 6 og 7, og ingen sager har derfor haft en score over 8, som nuværende aftalte cut-off. Rådet drøftede derfor, hvorvidt cut-off for gennemførelse af sundhedsøkonomiske analyser bør justeres, samt behovet for fleksibilitet i håndteringen af sager, der ligger tæt på grænseværdien.

#### Beslutninger

Vedrørende TMS-anbefalingen besluttede Rådet, at:

- de var enige i, at anbefalingen om TMS som tillægsbehandling til voksne med fremtrædende, vedvarende negative symptomer ved skizofreni kan implementeres i hele landet som en KAN-anbefaling,
- der opfordres til protokolleret anvendelse og systematisk dataopsamling med henblik på at styrke evidensgrundlaget for en senere vurdering
- anbefalingen ledsages af en tydelig bemærkning om, at TMS-udstyr ikke er CE-mærket til skizofreni og en tydeliggørelse af, at fabrikanten ikke indestår for udstyrets sikkerhed og ydevene, hvis slutbrugeren vælger at anvende udstyret uden for dets erklærede formål/indikationer

Rådet har i sin beslutning især lagt vægt på, at TMS repræsenterer et muligt behandlingstilbud for en gruppe patienter, som ofte står tilbage uden effekt af eksisterende behandlinger. Derfor kan man med erfaringer fra depression, hvor TMS har vist god effekt i en tilsvarende sårbar patientgruppe med høj behandlingsadhærens, bruge det som behandlingsmiddel for en subpopulation, som ellers lider store konsekvenser af deres negative symptomer.

SundK melder tilbage til forfattergruppen mhp. aftale om ordlyden i den endelige version af retningslinjen, så den afspejler Rådets beslutning.

Vedrørende test-cases og processer besluttede Rådet, at:

- Fastholde aktuelle triageringskriterier og cut-off på 8 for gennemførelse af sundhedsøkonomiske analyser frem mod fornyet evaluering om ca. 6 mdr.
- offentliggøre de besluttede processer og Råds beslutninger med afsæt i test-cases, Rådsmedlemmernes mulighed for at flage sager under grænseværdien til yderligere drøftelse blev fremhævet i forlængelsen af beslutningerne.

## 2. Drøftelse af informationer til behandlingen af sager vedr. vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af kliniske retningslinjer

1-31-72-100-25

### Resume

Instituttet foreslår at alle sagsfremstillinger relateret til beslutninger vedr. vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af retningslinjer, som tilgår Rådet, indeholder en række ensartede informationer, hvor disse er relevante for den konkrete sag. Dette for at understøtte stringens i Rådets drøftelser og gennemsigtighed i de overvejelser, der indgår i Rådets endelige beslutninger.

Det indstilles, at Rådet drøfter oplægget til informationerne, som kan understøtte Rådets behandling af vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af kliniske retningslinjer, at parametrene fremgår på Instituttets hjemmeside, samt at parametrene inddrages i Rådets beslutninger, hvor relevant.

### Indstilling

**Direktionen indstiller,**

at Rådet:

1. drøfter de opstillede parametre og informationer, der systematisk indgår i Rådets behandling af sager samt anvendelsen heraf.
2. godkender at de opstillede parametre fremgår af hjemmesiden sundk.dk.
3. godkender at de opstillede parametre fremgår i de offentliggjorte beslutninger fra Rådet, hvor relevant.

### Sagsfremstilling

Når Rådet udarbejder rådgivning og anbefalinger baseret på vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af kliniske retningslinjer, indgår der i drøftelser en række forskellige overvejelser, der danner grundlag for Rådets endelige beslutning.

I SundK Rådet og i Medicinrådet er der ikke fastsatte grænseværdier for eksempelvis pris pr. QALY eller faste principper for betydningen af sjældenhed, alvorlighed m.v. Ikke desto mindre indgår disse aspekter ofte i den samlede beslutning.

For at sikre konsekvens i Rådets drøftelser samt gennemsigtighed i de overvejelser, der indgår i Rådets endelige beslutning, forslås det, at alle sagsfremstillinger indeholder en række ensartede informationer, hvor relevant.

Bilaget præsenterer de kontekstuelle beslutningsparametre, som kan indgå i drøftelserne, når Instituttet præsenterer det foreliggende beslutningsgrundlag for Rådet. Formålet er at skabe ensartethed i de informationer, som Rådet præsenteres for i forbindelse med dets udarbejdelse af anbefalinger og rådgivning. Det tilskynder til konsekvent og konsistent overvejelse af de pågældende parametre på tværs af anbefalinger, og det understøtter gennemsigtig kommunikation af, hvilke hensyn og overvejelser, der ligger til grund for den konkrete anbefaling eller rådgivning fra Rådet.

Det endelige sæt af parametre og information får indflydelse på Instituttets analysearbejde, da informationerne til belysningen af parametrene naturligt vil skulle findes i forbindelse med analysearbejdet for de konkrete sager. Som følge heraf skal parametrene indtænkes i

analyseprocessen for vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af retningslinjer. Derfor skal deres eksistens kommunikeres internt i Institutet for at sikre, at disse oplysninger, for så vidt det er muligt, inddrages i analysearbejdet.

## **Beslutning**

Der var tilslutning til, at sagsfremstillinger relateret til beslutninger vedr. vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af retningslinjer, som tilgår Rådet, fremadrettet opbygges med ensartede oplysninger for at sikre konsekvens i Rådets drøftelser og gennemsigtighed i beslutningsgrundlaget.

Der var tilslutning til de præsenterede kontekstuelle beslutningsparametre, som kan indgå i sagsfremstillingerne og drøftelserne, og at disse kan suppleres med parametre som f.eks. bredere aspekter af borgernes livskvalitet samt en mere systematisk og standardiseret opgørelse af merbelastning i form af ressourceforbrug samt afledte konsekvenser i den primære sektor.

Rådet godkendte, at de opstillede parametre fremgår af hjemmesiden sundk.dk.

Rådet godkendte ydermere, at de opstillede parametre – hvor relevant – indgår i de offentliggjorte beslutninger fra Rådet.

## 3. Orientering om habilitetspolitik for SundK

1-31-72-100-25

### Resume

Bestyrelsen for SundK har godkendt en høringsversion af en samlet habilitetspolitik for SundK. Politikken sendes i 8 ugers høring i første kvartal 2026, hvorefter en endelig version fremlægges til godkendelse i Bestyrelsen. Politikken vil dermed også erstatte den tidligere godkendte habilitetspolitik for Rådet.

Rådet forelægges habilitetspolitikken til orientering.

### Indstilling

**Direktionen indstiller,**

at Rådet:

1. tager orienteringen til efterretning

### Sagsfremstilling

Bestyrelsen godkendte den 1. november 2024 en habilitetspolitik for Rådet i forbindelse med udpegning af medlemmer til Rådet. Bestyrelsen besluttede samtidig, at SundK skulle have en samlet habilitetspolitik gældende for hele SundK.

SundK har løbende været i dialog med centrale samarbejdspartnere, herunder formandskaberne for LVS og DMCG.dk, med henblik på input fra de kliniske miljøer til politikens indhold. Der har desuden været dialog med Sundhedsstyrelsen, Danske Regioner og Medicinrådet.

Bestyrelsen for SundK godkendte på bestyrelsesmøde d. 22. januar 2026 vedlagte høringsversion af habilitetspolitikken. Bestyrelsen har bedt SundK om at indarbejde mindre justeringer ift. den grafiske opsætning, herunder ift. fremhævelse af eksempler.

#### *Habilitetspolitikens formål og indhold*

Habilitetspolitikken har til formål at:

- understøtte korrekt anvendelse af Forvaltningslovens regler om inhabilitet
- understøtte, at SundK's arbejde er uafhængigt af usaglige og uvedkommende interesser
- skabe en fælles organisatorisk praksis for håndtering af habilitet i SundK
- etablere en hensigtsmæssig balance mellem administrative procedure (i forbindelse med indberetning af interessekonflikter og sagsbehandling i SundK) og risikoen for uvedkommende indflydelse på SundK's arbejde
- give rådgivning til sundhedsvæsenets institutioner om, hvordan daglig praksis kan tilrettelægges, så fagpersoner, ledere mm. kan undgå interessekonflikter i forbindelse med samarbejde med SundK.

Politikken gælder for alle personer, der deltager i opgaver i regi af SundK: medlemmer og observatører i Bestyrelse, Råd, Fagligt Udvalg, fagudvalg, kvalitetsdatabasernes styregrupper samt forfattergrupper til kliniske retningslinjer og visitationsretningslinjer. Medarbejdere i

SundK er også omfattet af habilitetspolitikken. Politikken vil dermed også erstatte den tidligere godkendte habilitetspolitik for Rådet.

Habilitetspolitikken fastlægger, at alle deltagere i SundK's arbejde skal afgive en habilitetserklæring med mulige interessekonflikter ved ansættelse, udpegnings eller deltagelse i samarbejde med SundK. Politikken bygger på selvdeklaration og tillid, og medlemmer har selv ansvar for at gøre opmærksom på og løbende at opdatere deres oplysninger om interessekonflikter, når der sker væsentlige ændringer. SundK vil med baggrund i oplysningerne om mulige interessekonflikter i habilitetserklæringen vurdere, om der foreligger risiko for inhabilitet, som kan sætte tvivl ved den pågældendes arbejde i regi af SundK.

#### *Høring af habilitetspolitikken*

Habilitetspolitikken sendes i otte ugers høring. Høringen omfatter centrale sundhedsaktører, herunder:

- LVS, Lægeforeningen (med mulighed for videreformidling til relevante selskaber)
- DASYS, DSR (med mulighed for videreformidling til relevante selskaber)
- Regionerne, Danske Regioner
- DMCG.dk, DMPG, DMHG
- Sundhedsstyrelsen
- Danske Patienter og Danske Handicaporganisationer
- KL
- Lægemiddelstyrelsen
- Sundhed Danmark, Medicoindustrien, Dansk Industri, Lif, Dansk Erhverv, Ældresagen
- En række øvrige selskaber end de læge- og sygeplejefaglige, herunder eks. fysio- og ergoterapi, kiropraktik, klinisk diætist mv.

Rådsmedlemmerne har mulighed for at indgive høringssvar via medlemmernes udpegede organisationer.

#### *Videre proces*

Habilitetspolitikken sendes i høring i perioden 29/1 til 7/4. Efter høringsperioden vil SundK behandle høringssvarene og udarbejde en endelig version til Bestyrelsens godkendelse i juni 2026. Parallelt hermed udarbejdes en samlet implementeringsplan, beskrivelser af interne arbejdsgange samt en intern og ekstern kommunikationsplan. Implementeringen gennemføres i faser, hvor Bestyrelse, Råd, ansatte, udvalg og kvalitetsdatabaser indgår først – efterfulgt af forfattergrupperne for de kliniske retningslinjer.

Bestyrelsen har endvidere ønsket at styrke dialogen med regionerne om en mere ensartet forebyggelse af inhabilitet. SundK vil derfor udarbejde en rammebeskrivelse, som kan danne grundlag for en drøftelse med sundhedsdirektørkredsen i foråret 2026, jf. beslutning på bestyrelsesmøde d. 21. maj 2025.

### **Beslutning**

Vicedirektør Marie Rønne orienterede om SundK's habilitetspolitik. Rådsmedlemmerne tog orienteringen til efterretning og pegede på, at ensartethed mellem Medicinrådet og SundK er et relevant hensyn, men anerkendte også, at der kan være variationer afhængigt af kontekst.

Der blev orienteret om, at habilitetspolitikken sendes i 8 ugers høring, hvor rådsmedlemmer via de udpegede organisationer har mulighed for at afgive høringssvar.

Orienteringen blev taget til efterretning.

## 4. Orientering fra Direktionen

1-31-72-100-25

### Indstilling

Direktionen indstiller,

at Rådet:

- tager orienteringen til efterretning

### Sagsfremstilling

Direktionen orienterer om aktuelle forhold, aktiviteter og udvikling mhp. orientering af Rådet og for at henlede opmærksomheden på udvalgte områder, hvor Rådet kan støtte op om Kvalitetsinstituttets aktiviteter og opgaveløsning.

### Beslutning

Direktør Jens Winther Jensen orienterede om følgende:

- Visitationsretningslinier  
Arbejdet er godt i gang, herunder ift. ansættelse af medarbejdere til varetagelse af opgaven og beskrivelse af model for arbejdet. Rådet vil blive nærmere orienteret på et senere tidspunkt.
- Værdi, Valg og Variation  
Projektet er godt i gang og der forventes første resultater i Q1
- Patientsikkerhedsstrategi  
SundK er i gang med at udvikle en strategi for patientsikkerhedsområdet i SundK
- Database strategi  
Arbejdet er gået i gang
- Orientering til Danske Regioner om særlige omkostningstunge sager. Opgaven er en udløber af kommissoriet for SundK. Rådet vil blive præsenteret for princippapir herom på det kommende rådsmøde
- Ulighed i Sundhed analyse 2025  
En ny national analyse fra SundK viser, at patienter med høj sygdomsbyrde og samtidige alkoholproblemer har markant dårligere behandlingsforløb og sygdomsudfald end andre patienter. Analysen præsenterer hvordan der kan arbejdes med at mindske uligheden ved en række konkrete differentierede indsatser.

Rapporten kan læses her: Ny national analyse: [Standardbehandling i sundhedsvæsenet skaber ulighed for patienter med høj sygdomsbyrde og alkoholproblemer](#)

## **5. Evt.**

**1-31-72-100-25**

### **Beslutning**

---

Der blev italesat et ønske om en fælles drøftelse omkring implementeringen af de beslutninger, der træffes i Rådet.



# Negative symptomer ved skizofreni og andre primære psykoselidelser

- Vurdering og behandling af børn, unge og voksne

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

7. november 2025 (DMPG Skizofreni)

#### **Administrativ godkendelse**

17. november 2025 (Retningslinjefunktionen)

### **OPDATERING**

Planlagt: 1. december 2028

### **INDEKSERING**

Skizofreni, psykose, negative symptomer, behandling, udredning, DMPG

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) .....	3
2. Introduktion.....	6
3. Grundlag.....	8
4. Referencer.....	40
5. Metode .....	47
6. Monitorering.....	52
7. Bilag .....	53
8. Om denne kliniske retningslinje .....	55

## Forkortelser

ACT = Assertive Community Treatment

F-ACT = Flexible Assertive Community Treatment

KATp = Kognitiv Adfærdsterapi ved psykoser

MCT = Meta-Cognitive Training (dansk: Metakognitiv træning)

TAU = Treatment as Usual

BNSS = Brief negative Symptom Scale

SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms

CAINS = Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Vurdering af negative symptomer

1. Anvend følgende 5 domæner: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) ved vurdering af negative symptomer (B)
2. Inddrag både patienten, klinisk observation og, om muligt, pårørende og kommunale kontaktpersoner ved vurdering af negative symptomer (D)
3. Overvej at anvende BNSS (Brief negative Symptom Scale) til voksne patienter (B\*) og børn og unge (D) ved monitorering af negative symptomer
4. Forsøg at afdække om de negative symptomer er primære eller sekundære til andet; oftest angst, psykose, depression, brug af sederende rusmidler eller medicinbivirkninger (D)

### Behandling af formodede sekundære negative symptomer

5. Overvej at optimere den antipsykotiske behandling efter gældende retningslinjer ved negative symptomer der mistænkes at skyldes persisterende psykotiske symptomer (B)
6. Overvej at tillægge antidepressiv medicin, skifte til et antipsykotikum med antidepressiv effekt, og/eller tilbyde Kognitiv Adfærds Terapi ved negative symptomer der mistænkes at skyldes en depression (B)
7. Overvej at reducere dosis eller skifte til et andet antipsykotikum med lavere risiko for EPS og/eller sedation ved negative symptomer hos patienter med ekstrapyramidale bivirkninger eller sedation (D)
8. Overvej at skifte til anden generations antipsykotika ved patienter med negative symptomer der er behandlet med første generations antipsykotika (C)

## Add-on behandling ved fremtrædende negative symptomer trods optimeret farmakologisk behandling

9. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med anti-depressiva ved fremtrædende negative symptomer, også i fravær af depressive symptomer (B)●

●●●● Er ikke godkendt af EMA på denne indikation. Behandlingen er derfor off-label.

10. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med modafinil til udvalgte voksne patienter med fremtrædende negative symptomer (B\*)●

●●●● Er ikke godkendt af EMA på denne indikation. Behandlingen er derfor off-label.

11. Overvej at tilbyde add-on behandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til udvalgte voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B\*)●

● Der pågår en analyse i samarbejde med Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vedrørende anbefalingens sundhedsøkonomiske og organisatoriske implikationer. Anbefalingen udgives derfor med forbehold og skal ikke forsøges implementeret, før analysen er færdiggjort. Udstyr i Danmark er på nuværende tidspunkt ikke godkendt til patienter med skizofreni, og kan derfor kun anvendes off-label.

12. Anvend ikke Cannabinoider i behandlingen af negative symptomer (B\*)

13. Anvend kun efter nøje overvejelse kosttilskud, oxytocin, antiinflammatoriske midler, mikrobiom-rettede behandlinger, opiodantagonister, NMDA-agonister eller NMDA-antagonister i behandlingen af negative symptomer (B\*)

## Psykosociale tiltag

14. Tilbyd tidlige interventionsforløb til patienter med en første episode psykose (A)

15. Afdæk patientens funktionsniveau samt behov for støtteforanstaltninger, og tilbyd støtte til at tage kontakt til relevante instanser (D)

16. Overvej at tilbyde patienter med negative symptomer mulighed for opsøgende psykiatrisk behandling (D)

17. Overvej at tilbyde kognitiv remediering som behandlingsmulighed til voksne

patienter (B\*) samt børn og unge (D) med negative symptomer, særligt dem, der samtidig har kognitive forstyrrelser.

18. Overvej at tilbyde social færdighedstræning til voksne patienter (B\*) og børn og unge (D) med negative symptomer.
19. Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi (KATp) til patienter med negative symptomer (B\*)
20. Overvej at tilbyde motion til voksne patienter (B\*) og børn og unge (D) som en del af en integreret behandlingsindsats, der også sigter mod at forbedre det fysiske helbred hos individer med negative symptomer.
21. Anvend ikke rutinemæssigt kropsorienteret terapi (B\*), musikterapi (B) eller metakognitiv træning (D) mod negative symptomer

## 2. Introduktion

I mange år har behandlings- og forskningsindsatser inden for psykoseområdet primært fokuseret på psykotiske symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger. De senere år har der imidlertid været en stigende interesse for negative symptomer. Dette skyldes blandt andet, at forskningsresultater har påvist en klar sammenhæng mellem negative symptomer og dårlig prognose, dårlig effekt af behandlingen (1) nedsat livskvalitet samt lavt psykosocialt funktionsniveau (2, 3). Yderligere er negative symptomer hyppigt forekommende ved skizofreni; op mod 50-60% af patienterne udviser mindst et negativt symptom i moderat grad, mens 10-30% har mindst to, eller oplever mere vedvarende negative symptomer (4-9). Blandt patienter med førstegangpsykose ses negative symptomer hos 50-90 % (10, 11).

Negative symptomer refererer til tab af eller reduktion i en række funktioner, hos patienten. De omfatter anhedoni (manglende evne til at føle glæde, lyst og interesse), asocialitet (manglende interesse for social interaktion), initiativløshed (avolition), affektaffladning (dæmpet affekt) samt sprogfattigdom (alogia). I herværende retningslinje forudsættes det at patienten er grundigt diagnostisk udredt, og at man undervejs i udredningen har overvejet konkurrerende forklaringer på funktionstabets såsom autisme, demens eller rusmiddelbrug. Se evt. DMPGs guideline om udredning af psykoselidelser: [Skizofreni og andre primære psykoselidelser - diagnostisk udredning af børn, unge og voksne - DMPG](#). Man skelner mellem primære og sekundære negative symptomer. Førstnævnte, kaldet primære fordi de er en del af selve grundlidelsen, har tendens til at være vedvarende, og til stede i alle faser af lidelsen, inklusive i prodromalfasen. De sekundære negative symptomer ligner til forveksling primære negative symptomer, men er sekundære til andre faktorer, f.eks. en reaktion på de psykotiske symptomer (f.eks. isolerer patienten sig grundet angst udløst af persekutoriske vrangforestillinger), en komorbid depressiv tilstand, medicinbivirkninger eller rusmiddelforbrug. De kan også være en konsekvens af understimulering eller et forsøg på at undgå overstimulering. De sekundære negative symptomer er således ikke nødvendigvis vedvarende og er på nuværende tidspunkt lettere tilgængelige for behandling end primære negative symptomer (12, 13).

Det skal bemærkes, at effektstudier ofte anvender totalscore samt ældre rating-skalaer, f.eks. PANSS, der ikke inkluderer alle 5 domæner af negative symptomer. Derfor er det ofte ikke undersøgt, hvorvidt en intervention kan have effekt på enkelte domæner, men ikke andre. Dette kan føre til at effektiv behandling af enkelte domæner måske overses eller undervurderes.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark samt gøre nyeste viden om udredning og behandling af negative symptomer let tilgængelig for det kliniske personale mhp. at forbedre patienternes kliniske og funktionelle prognose. Desuden kan anbefalingerne bidrage til korrekt identifikation og differentiering af negative symptomer fra andre symptomer og tilstande.

## Patientgruppe

I ICD-10 forekommer begrebet negative symptomer kun under skizofrenidiagnosen, men symptomerne kan være til stede allerede i prodromalfasen (14). Negative symptomer findes desuden beskrevet i andre dele af psykosekapitlet i ICD-10. Ved skizotypidiagnosen er de specificeret under termer som indsnævrede følelser, følelseskulde, kontaktfattigdom og isolationstendens. I den kliniske præsentation kan negative symptomer også forekomme ved andre primære psykoselidelser.

Derfor er patientgruppen i denne retningslinje udvidet til at omhandle alle patienter diagnosticeret med primær psykoselidelse (F2-spektret) i alle aldersgrupper, såvel indlagte som ambulante patienter.

Medmindre andet står nævnt i anbefalingens ordlyd, gælder for hver anbefaling, at den er aldersuafhængig og dermed gældende for både børn, unge, voksne og ældre. Der findes sparsom evidens for børn og stort set ingen evidens vedrørende ældre mennesker, idet studiernes deltagere oftest er unge voksne. Det er en velkendt problematik i udarbejdelsen af sundhedsvidenskabelige guidelines, at deltagere i randomiserede trials ikke helt afspejler den brede patientpopulation som guidelines skal dække, eller at der simpelthen ikke eksisterer relevante trials selv på vigtige områder. DMPG ønsker at undgå at en stor del af danske patienter alene på baggrund af dette faktum står uden national vejledning. DMPG har derfor den praksis at forfattergrupperne for hver anbefaling skal tage nøje stilling til muligheden for at ekstrapolere udover studiedeltagernes karakteristika, og ved fravær af evidens at medinddrage gængs faglig praksis og klinisk erfaring på området. Forfattergruppen har nærlæst studierne for at finde data vedrørende aldersafhængig effekt eller aldersafhængig bivirkningsfrekvens, og fundet bivirkningsdata fra andre indikationsområder, blot for at nævne eksempler. Dette vil være nærmere beskrevet i den forklarende tekst, ligesom det vil være anført, hvis der er andre særlige forhold for specifikke patientgrupper.

## Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen indenfor psykiatri og børne- og ungdomspsykiatri.

Ved udarbejdelsen af anbefalinger er lagt vægt på, at de skal kunne anvendes i den kliniske dagligdag og er derfor ikke tiltænkt forskningssammenhænge.

## 3. Grundlag

### Vurdering af negative symptomer

1. **Anvend følgende 5 domæner: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) ved vurdering af negative symptomer (B)**
2. **Inddrag både patienten, klinisk observation og, om muligt, pårørende og kommunale kontaktpersoner ved vurdering af negative symptomer (D)**
3. **Overvej at anvende BNSS (Brief negative Symptom Scale) til voksne patienter (B\*) og børn og unge (D) ved monitorering af negative symptomer**
4. **Forsøg at afdække om de negative symptomer er primære eller sekundære til andet; oftest angst, psykose, depression, brug af sederende rusmidler eller medicinbivirkninger (D)**

#### Ad anbefaling 1

##### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på en international guideline af høj kvalitet (22), samt på to store studier (tværsnitsundersøgelser ledsaget af faktor-analyse) af henholdsvis høj og moderat metodisk kvalitet (16, 17) [3b, 3b].

Studiet med høj metodisk kvalitet inkluderer 1691 voksne patienter med skizofreni eller skizoaffektiv psykose fra fem forskellige nationer (Italien, USA, Kina, Schweiz og Spanien) (16) [3b]. Studiet understøtter at der er tale om et globalt forekommende fænomen og at de fem domæner ikke alene kan forklares ud fra kultur og sprog (16, 17).

Studiet med moderat metodisk kvalitet inkluderer 860 voksne patienter med skizofreni eller skizoaffektiv psykose (17) [3b]. Studiet viser, at negative symptomer bedst opdeles i de fem domæner, uanset hvilken af de tre ratingsskalaer (SANS, CAINS og BNSS), der anvendes til vurdering af negative symptomer. Dette understøtter, at domænerne reelt findes og ikke blot er arbitrært skabte (17, 18).

Endelig hviler anbefalingen på et studie (tværsnitsundersøgelser ledsaget af faktor-analyse) af moderat til høj metodisk kvalitet (19) [3b]. I studiet genfandt man dels, at negative symptomer bedst kan opdeles i de fem domæner hos voksne patienter i den første fase ved primær psykoselidelse (i.e. Early Psychosis, forkortet EP; i studiet defineret som de første fem år efter psykosedebut). Dels at negative symptomer bedst kan opdeles i de fem domæner hos børn og unge i alderen 12-27 år med mulig prodromalfase til psykose (i.e. Clinical High-Risk for psychosis, forkortet CHR).

Det skal bemærkes, at den amerikanske guideline (20) i sin ordforklaring definerer negative symptomer ud fra de fem domæner, mens den britiske eller polske guideline ikke forholder sig til emnet for denne anbefaling.

### Patientværdier og – præferencer

Det er forfattergruppens vurdering, at det er en fordel for patienterne, at klinikere på tværs i landet er enige om hvordan negative symptomer defineres og udredes. Det er ligeledes forfattergruppens vurdering, at patienter og pårørende ønsker den bedst mulige behandling af negative symptomer og af den grund også er motiverede for at medvirke til udredning herfor.

Forfattergruppen vurderer ikke, at der er særlige patientpræferencer i forhold til anbefaling 1.

### Rationale for anbefalingen

Anbefalingen er lavet for at sikre, at alle behandlere i psykiatrien i Danmark har kendskab til og kan identificere de fem domæner ved negative symptomer. For at understøtte dette, er det valgt at ledsage anbefalingen med en uddybende ordforklaring, se bilag 1.

På NIMH-Negative Symptom Consensus Development Conference i 2005 blev klinikere og forskere oprindeligt enige om, at negative symptomer ved skizofreni bedst beskrives ud fra de fem domæner: "Anhedonia, asociality, alogia, avolition og blunted affect" (5, 18, 21). Dvs. oprindeligt var der alene tale om ekspertvurdering sv.t. at anbefalingens styrke ville være D. Da efterfølgende forskning imidlertid understøtter, at negative symptomer bedst inddeles i fem forskellige domæner, herunder de tre tidl. nævnte studier (16, 17, 19) [3b, 3b, 3b], er det forfattergruppens vurdering, at anbefalingens samlede styrke nu er B.

En styrke B anbefaling vil almindeligvis medføre en anbefalings ordlyd sv.t. "overvej ...". En enig forfattergruppe har besluttet at ændre ordlyden for denne anbefaling til "anvend ...". Dette med den begrundelse, at forfattergruppen vurderer det særdeles vigtigt af hensyn til både diagnosticering, behandling og forskning, at der nationalt er en ensartet definition, forståelse og anvendelse af psykopatologiske begreber, selvom evidensniveau A vil være svært at opnå.

### Bemærkninger og overvejelser

Når der er udviklet en tilstrækkelig god rating-skala til klinisk brug i dansk setting, der både på tilstrækkelig valid og reliabel vis kan anvendes til vurdering af sværhedsgraden af negative symptomer og som ikke er for tidskrævende eller vanskelig at anvende for klinikerne, bør det overvejes om anbefaling 1 skal udgå og om ordlyden skal ændres til en klar anbefaling om rutinemæssig brug af rating-skala i klinikken.

## Ad anbefaling 2 og 3

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 2 bygger alene på god klinisk praksis og sund fornuft, da der ikke forefindes litteratur, der beskriver hvordan negative symptomer kan vurderes, når diagnosen primær psykoselidelse først er stillet, fraset ved brug af rating-skalaer.

Vedr. anbefalinger om udredning af primær psykoselidelse henvises til DMPG-retningslinjen: [Skizofreni og andre primære psykoselidelser - diagnostisk udredning af børn, unge og voksne - DMPG](#)

Anbefaling 3 hviler på en international guideline fra 2021 af høj kvalitet: "EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia" (22).

Derudover på tre systematiske reviews, hvoraf det ene har lav og de to andre kritisk lav metodisk kvalitet (23-25) [1a, 1a\*, 1b\*]. Både den ovennævnte internationale guideline og de tre systematiske reviews fremhæver BNSS (Brief Negative Symptom Scale) og CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) som de eneste nuværende rating-skalaer, der specifikt undersøger for alle fem domæner ved negative symptomer: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning.

To af de ovennævnte systematiske reviews, der som de eneste specifikt undersøger hhv. BNSS og CAINS via bla. COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments), konkluderer, at både BNSS og CAINS har potentiale til at blive anbefalet til klinisk brug, men at mere forskning kræves før de kan anbefales til rutinemæssigt brug i klinikken (24, 25) [1a\*, 1b\*]. Begge disse studier har desværre kritisk lav metodisk kvalitet.

Det tredje af de ovennævnte systematiske reviews, konkluderer ved brug af COSMIN, at følgende første generations rating-skalaer for nuværende ikke kan anbefales anvendt i klinikken: Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the High Royds Evaluation of Negativity Scale (HEN), and the Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16) (23) [1a].

Derudover hviler anbefalingen på et dansk valideringsstudie af moderat metodisk kvalitet, som viser at BNSS i den danske oversættelse både validt og reliabelt kan anvendes af trænet personale (i studiet læger og sygeplejersker) til voksne patienter diagnosticeret med skizofreni eller skizoaffektiv psykose (26) [1b].

Selv om der ikke foreligger studier, der specifikt undersøger BNSS til børn og unge, findes et enkelt lille præliminært studie, der undersøger de psykometriske egenskaber ved BNSS hos 29 unge (gennemsnitsalder 19 år) med mulig prodromalfase til psykose [præliminært studie, ikke muligt at vurdere metodisk kvalitet eller evidensniveau]. Studiet viste, at BNSS validt og reliabelt kunne anvendes. I studiet var spørgsmålene i BNSS adapterede til den yngre patientgruppe, således at der f.eks. blev spurgt ind til brug af sociale medier, gaming, etc. Der er i studiet ikke undersøgt om man kunne anvende en ikke-adapteret udgave af BNSS til børn og unge. I et andet og tidligere omtalt større studie, hvor BNSS anvendes til børn og unge med CHR (12-27 år), er spørgsmålene i BNSS tilsvarende adapterede til den yngre patientgruppe (19) [3b].

Det skal bemærkes, at hverken den britiske eller polske guideline forholder sig til emnet for disse to anbefalinger. Den amerikanske guideline kommer ikke med en anbefaling til hvordan negative symptomer specifikt skal vurderes, men kommer med en generel anbefaling om, at den indledende psykiatriske evaluering af en patient med primær psykoselidelse, foruden anamneseoptagelse etc., bør omfatte et kvantitativt mål for at

identificere og bestemme sværhedsgraden af de symptomer og funktionsnedsættelser, der kan være i fokus for behandlingen (20).

### Patientværdier og – præferencer

Det er forfattergruppens vurdering, at det er en fordel for patienterne, at klinikere på tværs i landet er enige om hvordan negative symptomer defineres og udredes. Det er ligeledes forfattergruppens vurdering, at patienter og pårørende ønsker den bedst mulige behandling af negative symptomer og af den grund også er motiverede for at medvirke til udredning herfor.

Forfattergruppen vurderer ikke, at der er særlige patientpræferencer i forhold til anbefaling 2 og 3.

### Rationale for anbefalingen

Der er enighed i forfattergruppen om ordlyden i anbefaling 2, og anbefalingens styrke vurderes til D, da der er tale om ekspertvurdering.

For at en rating-skala kan anbefales rutinemæssigt til udredning for negative symptomer hos patienter med skizofreni eller anden primær psykoselidelse i klinikken, er det forfattergruppens vurdering, at skalaen dels skal være valid og reliabel, dels forholdsvis let at lære og anvende (herunder gerne skulle kunne anvendes af flere faggrupper; bl.a. læger, psykologer og sygeplejersker), og dels at tidsforbruget på at anvende skalaen skal stå i relation til brugbarheden/effekten, dvs. det skal ud fra en samlet betragtning gavne patienter at skalaen tages rutinemæssigt i brug.

Som tidligere nævnt er BNSS (Brief negative Symptom Scale) og CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) de eneste nuværende rating-skalaer, der undersøger for alle fem domæner ved negative symptomer: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) (21-25).

Begge skalaer er i princippet ligeværdige i forhold til anbefaling om brug i klinikken (24, 25) [1a\*, 1b\*]. Imidlertid er kun BNSS oversat til dansk og valideret i dansk setting (26) [1b], hvorfor det kun er denne skala, forfattergruppen for nuværende kan anbefale til brug i Danmark.

Oversættes CAINS på senere tidspunkt til dansk og valideres i dansk setting, kan CAINS selvfølgelig også overvejes anbefalet til brug i klinikken på linje med BNSS.

Det skal bemærkes, at hverken BNSS eller CAINS i sig selv kan skelne mellem primære og sekundære negative symptomer.

Grundet betydende metodiske udfordringer i to af de tre systematiske reviews, der ligger til grund for anbefaling 3, har forfattergruppen valgt at nedgradere anbefaling 3 gældende voksne fra A til B\*.

Skønt den danske version af BNSS kun er valideret til voksne patienter, vurderer forfattergruppen at BNSS også kan anvendes til børn og unge i Danmark fra 12-års alderen og opefter. Forfattergruppen vurderer, at spørgsmålene i BNSS kan forventes forstået af børn og unge. Det anbefales, at eksemplerne der kommer med

under interviewet adapteres til den yngre aldersgruppe, f.eks. at der spørges ind til skolegang, lektier, gruppearbejde i skolen, gaming, brug af sociale medier, etc.. Der er nærliggende risiko for at tilpasningen til børn og unge udfordrer validiteten af BNSS, medmindre der er konsensus om hvordan tilpasningen skal foregå. For nuværende foreligger BNSS ikke i en dansk udgave adapteret til børn og unge. For at mindske risikoen for en signifikant reduktion af validiteten foreslås det, at interviewererne i de enkelte børne- og ungdomspsykiatriske afdelinger forsøger at nå frem til en konsensus af hvordan spørgsmålene bedst tilpasses, så man om muligt har samme tilgang i afdelingen. Oftest vil BNSS blive anvendt til monitorering af behandlingseffekt. I den situation vurderer forfattergruppenn, at man godt kan anvende BNSS uanset alder, så længe man blot anvender patientens egen baseline score til at vurdere behandlingseffekt. Forfattergruppen er ikke stødt på andre rating scales som er bedre egnet end BNSS til brug hos børn og unge.

Evidensstyrken af anbefalingen om anvendelse af BNSS til børn og unge er sat til D, da evidensgrundlaget for brug af BNSS hos børn og unge er begrænset og anbefalingen derfor hviler på en ekspertvurdering.

Forfattergruppen vurderer, at der intet er til hinder for at BNSS kan anvendes til andre primære psykoselidelser end skizofreni og skizoaffektiv psykose, hvor der ses negative symptomer sv.t. de tidligere omtalte fem domæner.

Det skal anføres, at forfattergruppen undervejs har overvejet PANSS negative subskala, der er kendt og brugt igennem flere år, både nationalt og internationalt. Denne skala undersøger imidlertid kun for tre ud af de ovennævnte fem domæner for negative symptomer, hvorfor forfattergruppen ikke vurderer, at denne skala kan anbefales til brug i klinikken ved udredning for/monitorering af negative symptomer (22, 23).

### Bemærkninger og overvejelser

Når klinikerer vurderer tilstedeværelse af de negative symptomer, bør det gøres ved at spørge ind til hver af de 5 domæner af negative symptomer. Jvf. anbefaling 1 og bilag 1.

BNSS (Brief negative Symptom Scale) er en rating-skala designet til at måle det aktuelle niveau af sværhedsgraden af negative symptomer via semistruktureret interview med patienten. Fem subskalaer er inkluderet – én for hvert af de tidligere beskrevne fem domæner for negative symptomer. Ud fra klinisk erfaring tager BNSS ca. 30 minutter at gennemføre. For nærmere beskrivelse af BNSS henvises til BNSS Manual samt BNSS scoringsark, som er vedhæftet retningslinjen som bilag 2 og 3.

Anvendelse af rating-skalaer kræver oplæring, før de kan tages i brug. Dette gælder også BNSS. Ligeledes anbefales løbende træning i brugen, herunder samrating. Dette for at sikre at skalaen fortsat anvendes på valid og reliabel vis.

Der er nærliggende risiko for at tilpasningen af BNSS til børn og unge udfordrer validiteten, især hvis der ikke er konsensus om hvordan tilpasningen skal foregå. For nuværende foreligger BNSS ikke i en dansk udgave adapteret til børn og unge. For at mindske risikoen for en signifikant reduktion af validiteten af BNSS til børn og unge, anbefales det, at interviewererne ved en fælles drøftelse i de enkelte børne- og ungdomspsykiatriske afdelinger forsøger at nå frem til en konsensus om hvordan spørgsmålene bedst tilpasses.

Når der er udviklet en tilstrækkelig god rating-skala til klinisk brug i dansk setting, der både på tilstrækkelig valid

og reliabel vis kan anvendes til udredning for negative symptomer og som ikke er for tidskrævende eller vanskelig at anvende for klinikerne, bør det overvejes om anbefaling 1 og 2 skal udgå og om ordlyden skal ændres til en klar anbefaling for rutinemæssig brug af rating-skala i klinikken.

## Ad anbefaling 4

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen omhandlende sekundære negative symptomer er adapteret fra en international retningslinje "EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia" fra 2021 (27). Anbefalingen baserer sig på evidensgrundlaget i EPA-retningslinjen samt en metaanalyse (28) [2b].

Kvaliteten af de enkelte studier og de narrative reviews der er brugt i guidelinen er lav, og derfor overføres denne evidens vurdering til aktuelle anbefaling.

### Negative symptomer sekundært til psykose

Litteraturen beskriver, at hvis de negative symptomer fremkommer sekundært til psykotiske symptomer, vil det være tydeligt, at de følges ad i intensitet (5, 29). På samme måde vil de negative symptomer med stor sandsynlighed være primære, hvis de persisterer i intensitet på trods af forbedring af psykotiske symptomer.

Hvis patienten har mange negative symptomer og samtidig mange psykotiske symptomer, kan man med fordel behandle de psykotiske symptomer og afvente, om der også sker en bedring af de negative symptomer. Litteraturen beskriver især asocialitet, mindsket involvering i aktiviteter, og initiativløshed (avolition), som værende kategorier af negative symptomer, som oftest ses sekundært til psykotiske symptomer (5, 29, 30).

### Negative symptomer sekundært til medicinske bivirkninger

Generelt taler man om tre kategorier af bivirkninger, som kan ligne negative symptomer. Det drejer sig om bradykinesi/akinesi, sedation og amotivation (29).

Sedation kan optræde som somnolens, udmatning, eller søvndrukkenhed, og det er især udmatning som kan tolkes som et negativt symptom (31), derudover opleves det, at antipsykotisk medicin kan give nedsat drive og hæmme målrettet adfærd. Dette kan tolkes som amotivation, men kan også være en bivirkning, som muligvis letter ved reducere af dosis.

Udover dette så er især 1. generations antipsykotika associeret med ekstra pyramidale bivirkninger, som kan være svære at skille fra negative symptomer (32). Ekstra pyramidale bivirkninger kommer i forskellige stadier og typer, men fremtræder sommetider som nedsat ekspressivitet i ansigtet, nedsat bevægeghastighed og generelt udtryksfladhed.

Generelt vurderes det at hvis der laves et grundigt interview om medicinopstartens sammenhæng med symptomdebut vil man oftest kunne kortlægge om det er bivirkninger, der giver anledning til sekundære negative symptomer. Forfattergruppen anbefaler, at der laves screening for bivirkninger og niveau af negative

symptomer, inden opstart/skift af antipsykotisk medicin, og igen når det vurderes at patienten er i niveau. På den måde vil man kunne have et udgangspunkt, og dermed følge udviklingen.

Denne retningslinje anbefaler ingen specifik skala til bivirkningsscreening. Forfattergruppen anbefaler at vælge en skala, man er fortrolig med, og som dækker alle relevante domæner, såsom UKU bivirkningsskala. Det skal bemærkes, at UKU bivirkningsskala foreslås anvendt af styregruppen for RKKP Skizofreni databasen.

### **Negative symptomer sekundært til depression**

En metaanalyse viser, at der er en sammenhæng mellem negative symptomer og symptomer på depression (28).

For at skelne mellem de to tilstande fremhæves det i litteraturen, at ekspressive mangler oftere ses hos patienter med negative symptomer, mens følelsen af håbløshed og skyld/skam oftere ses hos patienter med depression (29).

Der er fortsat ikke fremstillet en skala til at skelne mellem depressive symptomer, og negative symptomer, men Calgary Depressions Skala er vurderet til at være dén med mindst overlap imellem disse (29) og anbefales derfor.

Calgary Depressions Skala er et semistruktureret interview med 9 spørgsmål, hvor klinikerer vurderer om der er depressive symptomer til stede og i hvilken grad, patienten er påvirket af dette. Skalaen er diagnostisk og udviklet specifikt til patienter med skizofreni med samtidig depression. Hvis patienten opnår en samlet score over 6, har skalaen en specificitet på 82% og en sensitivitet på 85% ift. at vurdere komorbid depression (Bilag 4).

Skalaen findes som bilag 4 til denne retningslinje.

Det skal bemærkes, at hverken den amerikanske, britiske eller polske guideline forholder sig konkret til skelnen mellem primære og sekundære negative symptomer.

### **Patientværdier og – præferencer**

Det er forfattergruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesseret i at medvirke til et grundigt klinisk interview, som ligger til grund for vurderingerne i anbefalingen.

### **Rationale for anbefalingen**

På trods af at der ikke er noget evidens der peger direkte på cannabismisbrug som udløsende årsag til sekundære negative symptomer, er det nævnt flere steder i EPA Guidelinen, og i den refererede litteratur.

Til trods for anbefalingens sparsomme evidens, og lave graduering, er det vurderet af en enig forfattergruppe at ændre ordlyden fra "overvej" til "afklar", da det anses som god klinisk praksis.

Selv om der ikke foreligger studier, der specifikt udforsker sekundære negative symptomer for børn og unge

eller for patienter diagnosticeret med andre primære psykoselidelser end skizofreni og skizo-afektiv psykose, er det forfattergruppens vurdering, at intet taler for, at det skulle se anderledes ud for disse særlige patientgrupper.

#### Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

**Skønnes implementeringen af anbefaling 1-4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?**

Nej  Ja  Ved ikke

### Behandling af formodede sekundære negative symptomer

- 5. Overvej at optimere den antipsykotiske behandling efter gældende retningslinjer ved negative symptomer der mistænkes at skyldes persisterende psykotiske symptomer (B)**
- 6. Overvej at tillægge antidepressiv medicin, skifte til et antipsykotikum med antidepressiv effekt, og/eller tilbyde Kognitiv Adfærds Terapi ved negative symptomer der mistænkes at skyldes en depression (B)**
- 7. Overvej at reducere dosis eller skifte til et andet antipsykotikum med lavere risiko for EPS og/eller sedation ved negative symptomer hos patienter med ekstrapyramidale bivirkninger eller sedation (D)**
- 8. Overvej at skifte til anden generations antipsykotika ved patienter med negative symptomer der er behandlet med første generations antipsykotika (C)**

#### Ad anbefaling 5-7

##### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne bygger på EPA guidelines (27) samt de amerikanske guidelines (20), da de polske guidelines ikke forholder sig til sekundært negative symptomer.

Der fremhæves i EPA guidelines (27), at der ikke kunne findes studier, der specifikt fokuserer på negative symptomer sekundært til hverken psykotiske eller depressive symptomer såvel som sekundært til den antipsykotiske behandling. Der er forsat ingen litteratur på meta-niveau vedrørende sekundære negative symptomer. Begrundelsen for at det er hensigtsmæssigt at optimere behandlingen af hhv. psykotiske og depressive symptomer beror på, at der ses en effekt på negative symptomer parallelt med effekten på

psykotiske og depressive symptomer.

Anvendelse af antidepressiv medicin og/eller KAT til depressive symptomer ved skizofreni beror på enkelte metaanalyser der har vist at antidepressiv medicin og KAT har en effekt på depressive symptomer hos patienter med skizofreni. I APA guidelines nævnes tillige, at non-farmakologisk behandling af depression ved skizofreni er mangelfuldt beskrevet men kan indbygges i den samlede behandling (20). I EPA guidelines nævnes tillige specifikke antipsykotiske præparater som havende mere udtalt antidepressiv effekt (quetiapin, amisulprid, aripiprazol, clozapin og olanzapin) omend det understreges, at studierne der ligger til grund for dette, skal tolkes med forsigtighed, da resultaterne ikke beror på primære outcome (27).

Negative symptomer sekundært til den antipsykotiske behandling kan skyldes en række forskellige bivirkninger bl.a. sedation og EPS. Grundet mangel på studier beror EPA anbefaling vedrørende dette udelukkende på konsensus blandt deltagende eksperter. Denne anbefaling er dog tillige i tråd med APAs anbefaling for håndtering af EPS.

### Patientværdier og –præferencer

Som ved al anden medicinsk behandling er afvejning mellem effekt og bivirkninger central, men overordnet vurderes det, at patienterne vil være interesseret i at få behandlet flest mulige symptomer, hvad enten de er af depressiv eller psykotisk karakter.

### Rationale for anbefalingen

Anbefaling 7 vedrørende håndtering af negative symptomer sekundært til bivirkninger beror på EPA guidelines, der udelukkende baseres på en ekspert konsensus, hvorfor den laveste grad af anbefaling er givet (D). Tilsvarende rekommandation i APA guidelines er ligeledes graderet lavt. Anbefalingerne 5 og 6 beror på sparsom litteratur, men er graderet som i EPA guidelines.

I de studier, der ligger til grund for anbefalingen, indgik primært voksne >18 år, men det er forfattergruppens vurdering, at anbefalingen tillige kan anvendes til yngre eller ældre aldersgrupper.

### Bemærkninger og overvejelser

Ved opstart af supplerende antidepressiv behandling på mistanke om at de negative symptomer er sekundære til depressive symptomer bør både negative og depressive symptomer monitoreres løbende og behandlingen evalueres efter 2-3 måneder, hvorefter den bør seponeres igen hvis ikke der har været målbar effekt.

## Ad anbefaling 8

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på EPA guidelines fra 2021 samt 7 metaanalyser af moderat til høj kvalitet publiceret

derefter. APA guidelines afholder sig fra at anbefale specifikke præparater. De polske guidelines er mere specifikke i præparat-anbefaling og rangerer de forskellige anden generations præparater, men rangeringen beror i lige så høj grad på en afvejning af bivirkninger som på evidens af overlegen effekt på negative symptomer.

Overordnet set peger evidensen gennemgået i EPA guidelines samt i to nyere metaanalyser af hhv. moderat og høj kvalitet på, at antipsykotisk behandling bedrer negative symptomer sammenlignet med placebo behandling (27, 33, 34) [1a,1a]. Denne effekt er dog formentlig sekundær til effekten på psykotiske symptomer da de tilgrundliggende studier ikke tager højde for, om det er primære eller sekundære negative symptomer.

For patienter med fremtrædende negative symptomer er det kun amisulprid i lave doser der er registreret specifikt til behandling af negative symptomer. Dette er på baggrund af medicinal sponsorerede placebokontrollerede studier, og der er ikke evidens for, at amisulprid er bedre end andre anden generations præparater. Der er et enkelt andet medicinal-sponsoreret studie på samme patientgruppe, der finder at cariprazine har bedre effekt på negative symptomer end risperidon (27). Grundet den sparsomme evidens anbefales det ifølge en metaanalyse af høj kvalitet ikke at agere specifikt for sådanne subgrupper af patienter, men hellere følge den tungere evidens for den brede patientgruppe (35) [1a]

Sammenligninger mellem de enkelte præparater viser i øvrigt ikke entydige resultater. En netværks-metaanalyse af moderat kvalitet peger på, at olanzapin er mere effektiv mod negative symptomer end chlorpromazin, ziprasidon, haloperidol, asenapin og risperidon (35) [1a], mens et andet studie af moderat kvalitet peger på at chlorpromazin har ringere effekt på negative symptomer end clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, og haloperidol (36) [1a]. Et metastudie af høj kvalitet har specifikt kigget på studier af patienter med behandlingsresistent skizofreni, og finder ikke at clozapin er bedre til behandling af negative symptomer hos disse (37) [1a].

Ift antipsykotisk polyfarmaci refererer EPA guidelines en metaanalyse, der viser, at partielle antagonist er bedre som tillægsbehandling end andre antipsykotiske præparater, mens en nyere metaanalyse af høj kvalitet kun refererer et enkelt studie, der finder en bedre effekt på negative symptomer hos patienter hvor man ophører polyfarmaci sammenlignet med dem, der forsætter (38) [1a].

Samlet vurderes den tilgængelige evidens at være for svag til at formulere specifikke anbefalinger vedrørende specifikke præparaters overlegne effekt på negative symptomer eller for/imod polyfarmaci.

Mht. børn og unge er evidensen begrænset til to studier, der fokuserede specifikt på denne patientgruppe. En metaanalyse af lav kvalitet finder ikke nok data til at foretage egentlige analyser, men rapporterer efter gennemgang af litteraturen, at clozapin har vist en bedre effekt på negative symptomer end hhv haloperidol og olanzapin, mens resultaterne var inkonsistente for andre præparater (39) [1a]. I et review af lav metodisk kvalitet beskrives en effekt på negative symptomer af både FGA og SGA og ingen forskel mellem effekten af disse (40) [1a]. Desuden er der en metaanalyse af høj kvalitet på voksne, som medtager unge fra 16 år og opefter, og som finder, at antipsykotisk behandling bedrer negative symptomer sammenlignet med placebo (34) [1a]. På den baggrund findes der ikke holdepunkt for at lave særlige anbefalinger for børn og unge.

### Patientværdier og – præferencer

Ved valg af antipsykotisk behandling er der mange faktorer, der spiller ind, og nogle af disse kan have højere prioritet for patienten end behandlingseffekten på negative symptomer. Nogle patienter kunne tænkes at foretrække et antipsykotisk præparat, der har en bedre effekt på deres psykotiske symptomer eller angst, selvom præparatet har bivirkninger som f. eks sedation, amotivation eller milde EPS; bivirkninger, der af patienten kan opleves som tolerable.

### Rationale for anbefalingen

Evidensgrundlaget for anbefalingerne er graderet til niveau C, da der på trods af en betydelig mængde høj-kvalitets studier ikke findes konsistente resultater på området. Anbefalingen er derfor også i tråd med EPA guidelines givet på et overordnet klasse-niveau, da der vurderes at være for lidt entydigt evidens til at vejlede om specifikke præparater. Endelig bemærkes det at evidensniveauet i EPA guidelines var opgraderet til B på trods af, at der var tale om en konsensus vurdering, hvilket forfattergruppen ikke finder holdepunkt for.

### Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen er formuleret svagt, da det vurderes, at der også fra lægefaglig side kan være andre aspekter af patientens samlede tilstandsbillede, der bør have højere prioritet end behandlingen af negative symptomer, for eksempel tendens til agitation eller udadreagerende adfærd.

### Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

**Skønnes implementeringen af anbefaling 5-8 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?**

Nej  Ja  Ved ikke

## Add-on behandling ved fremtrædende negative symptomer trods optimeret farmakologisk behandling

**9. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med anti-depressiva ved fremtrædende negative symptomer, også i fravær af depressive symptomer (B)●**

●●●● Er ikke godkendt af EMA på denne indikation. Behandlingen er derfor off-label.

**10. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med modafinil til udvalgte**

**voksne patienter med fremtrædende negative symptomer (B\*)**

•••• Er ikke godkendt af EMA på denne indikation. Behandlingen er derfor off-label.

**11. Overvej at tilbyde add-on behandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til udvalgte voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B\*)**

• Der pågår en analyse i samarbejde med Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vedrørende anbefalingens sundhedsøkonomiske og organisatoriske implikationer. Anbefalingen udgives derfor med forbehold og skal ikke forsøges implementeret, før analysen er færdiggjort. Udstyr i Danmark er på nuværende tidspunkt ikke godkendt til patienter med skizofreni, og kan derfor kun anvendes off-label.

**12. Anvend ikke Cannabinoider i behandlingen af negative symptomer (B\*)****13. Anvend kun efter nøje overvejelse kosttilskud, oxytocin, antiinflammatoriske midler, mikrobiom-rettede behandlinger, opioidantagonister, NMDA-agonister eller NMDA-antagonister i behandlingen af negative symptomer (B\*)****Ad anbefaling 9****Litteratur og evidensgennemgang**

Anbefalingen hviler på gennemgang af 4 internationale guidelines samt litteratursøgning. Heraf anbefaler EPA guideline at afprøve add-on behandling med et antidepressivum, også i fravær af depressive symptomer. EPA guideline finder ikke grundlag for at anbefale et specifikt præparat frem for andre. Den amerikanske APA guideline kommer med en lignende anbefaling. Den polske guideline giver ingen konkrete anbefalinger men nævner at registerstudier har vist at add-on behandling med antidepressiva medfører lavere mortalitet. Den britiske NICE guideline forholder sig ikke til add-on behandling med antidepressiva (20, 27, 41, 42).

De to metaanalyser som ligger til grund for EPAs anbefaling (43) (Helfer, 2016) [1a] og (44) (Galling, 2018) [1a] bygger på hhv. RCT'er, med n= hhv. 1.905 og 1.348 patienter. Især Gallings metaanalyse svarer til den kliniske situation med add-on af antidepressiv medicin til eksisterende antipsykotikabehandling. Begge metaanalyser finder små effektsizes (SMD hhv. -0,25 og -0,30), som stiger til moderat effektsize (SMD = -0,58) når der kun analyseres på studier hvor tilstedeværelse af negative symptomer var et inklusionskriterie. Tilsammen finder de to metaanalyser bedst evidens for SNRI og SSRI på klasseniveau, og ikke tilstrækkelig evidens til at kunne fremhæve et specifikt præparat frem for andre.

Der er ikke fremkommet yderligere metaanalyser på området ved litteratursøgningen, fraset en enkelt metaanalyse, som undersøger værdien af at tillægge forskellige behandlinger til en eksisterende clozapinbehandling ved clozapinresistent skizofreni (45) [1a], og som finder effekt af add-on duloxetine eller

mirtazepin (ingen SSRI ser ud til at være undersøgt i denne specifikke situation). Der er herudover i 2023 publiceret et finsk nationalt registerstudie blandt 60.000 skizofrenipatienter med 22 års follow-up, som finder at mortaliteten er nedsat med 20% blandt de skizofrenipatienter som har fået behandling med antidepressiva, sammenlignet med dem som ikke har. Effekten er størst for sertralin som nedsætter mortaliteten med 33%. Studiet konkluderer at behandling af skizofrenipatienter med antidepressiva er sikker og formentlig gavnlige.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer at patienter vil anse det som positivt at der gives mulighed for at tilbyde afprøvning af add-on behandling med antidepressiva, selvom behandling med flere præparater kan medføre flere bivirkninger. Afvejning af potentielle bivirkninger ift potentiel effekt bør naturligvis drøftes med patienten.

### Rationale for anbefalingen

Forfattergruppen anbefaler på baggrund af evidensgennemgangen at tilbyde afprøvning af add-on behandling med antidepressiv medicin til de patienter som har fremtrædende negative symptomer trods optimeret antipsykotika-behandling -også i fravær af depressive symptomer. Anbefalingens styrke graderes ligesom i EPA-guideline til B.

Vedrørende børn og unge under 18 år: De tilgrundliggende metaanalyser har inkluderet alle aldersklasser og har en gennemsnitsalder på hhv. 39,8 år (43, 44). Helfer (43) finder at effekten på negative symptomer ikke aftager med faldende alder (men finder at den aftager for depression). Man må derfor formode at der vil være ligeværdig effekt blandt børn, unge og voksne. Anvendelse af antidepressiv medicin til børn og unge er altid en specialopgave under ansvar af børne- og ungdomspsykiatere, og børn og unge skal som altid følges tæt for observation af bivirkninger, særligt tegn på suicidalitet.

### Bemærkninger og overvejelser

Der er ikke fundet grundlag for at anbefale et specifikt præparat frem for andre, og det tilrådes derfor blot at følge de retningslinjer, der i øvrigt gælder for valg af antidepressiva.

Add-on behandling med antidepressiv medicin på indikationen negative symptomer vil være off-label, både for børn, unge og voksne, da ingen præparater er godkendt til denne indikation. Dette kræver grundig information til patienten om forventet effekt og bivirkninger, samt journalføring af patientens informerede samtykke til off-label behandling. Det anbefales at monitorere bivirkninger samt grad af psykotiske og negative symptomer, gerne ved baseline samt efter 2-3 måneders behandling. Effekten af behandlingen med antidepressiv medicin bør evalueres og seponeres såfremt der ikke er effekt efter 2-3 måneder.

## Ad anbefaling 10

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler primært på en metaanalyse af høj kvalitet, efter gennemgang af 4 internationale guidelines samt litteratursøgning. Den polske guideline og EPAs guideline nævner emnet, men finder at evidensen på daværende tidspunkt var inkonsistent. Hverken den amerikanske eller britiske guideline forholder sig til add-on behandling med prodopaminerge stoffer (20, 22, 42, 46).

Siden EPAs guideline er udkommet en ny metaanalyse af høj kvalitet (34) [1a]. Metaanalysens konklusioner vedrørende prodopaminergika bygger på 19 RCT-studier (ialt 860 patienter), heraf 8 studier af modafinil, 2 af armodafinil, 4 af (dex)amphetamin, 1 af methylphenidat og 4 af anti-parkinson-midler. Når disse 19 RCT-studier analyseres samlet findes ingen signifikant effekt på negative symptomer (SMD -0,10). I en subgruppeanalyse af de 5 RCT-studier af modafinil/armodafinil (ialt 425 patienter) hvor betydende negative symptomer var et inklusionskriterie, findes derimod en lille effekt på negative symptomer (SMD -0,34). Mht. bivirkninger sås prodopaminergika ikke at forværre de psykotiske symptomer (SMD -0,07), og forfatterne konkluderer, at deres data taler for at anvende add-on behandling med ar/modafinil til patienter med fremtrædende negative symptomer.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at patienter vil anse det som positivt, at der nu åbnes op for muligheden for at afprøve behandling med en ny stofgruppe. Afvejning af potentielle bivirkninger ift potentiel effekt bør naturligvis drøftes med patienten.

### Rationale for anbefalingen

Forfattergruppen anbefaler på baggrund af evidensgennemgangen at man bør have muligheden for at tilbyde afprøvning af add-on behandling med Modafinil til udvalgte voksne patienter som har fremtrædende negative symptomer trods optimeret antipsykotika-behandling. Styrken nedgraderes fra niveau A til B\*, grundet det lille antal studier.

Forfattergruppen vurderer, at anbefalingen ikke skal gælde børn og unge <18 år af følgende grunde: Modafinil har ingen godkendte indikationer i Danmark til børn og unge <18 år. Ifølge FDA og EMA er der set større hyppighed af bivirkninger i den pædiatriske population end blandt voksne. Givet at et tilbud om behandling af negative symptomer hos børn og unge dermed ville være off-label både mht. indikation og aldersgruppe og desuden forbundet med hyppigere bivirkninger, samt at der alene indgik voksne i de 5 studier, der ligger til grund for anbefalingen, vurderer forfattergruppen, at anbefalingen ikke bør gælde for patienter <18 år for nuværende.

### Bemærkninger og overvejelser

Modafinil er i Danmark kun godkendt til anvendelse på indikationen narkolepsi til voksne og ældre. Et tilbud om behandling af negative symptomer vil derfor være off-label mht. indikation, hvilket kræver grundig information til

patienten om forventet effekt og bivirkninger samt journalføring af patientens informerede samtykke til off-label behandling.

Når der i anbefalingens ordlyd står "udvalgte patienter" menes, at man bør foretage en konkret og nøje vurdering af den individuelle patients situation før et off-label behandlingstilbud gives. Behandlingen bør primært tilbydes patienter med dominerende og persisterende primære negative symptomer der er i fast antipsykotisk behandling i relevante terapeutiske doser og som har afprøvet andre relevante behandlingstiltag uden effekt. Ligeledes bør interaktioner med patientens øvrige farmakologisk behandling, evne til at indgå i monitoreringen, og evne til at tage kontakt ved uønskede bivirkninger vurderes.

De tilgrundliggende studier har næsten alle anvendt en dosering på 200 mg daglig, svarende til vanlig dosering ved narkolepsi. Det anbefales at udøve forsigtighed og eksempelvis monitorere bivirkninger samt grad af psykotiske og negative symptomer ved baseline samt efter 2 og 8 ugers behandling og seponere add-on behandlingen med modafinil, såfremt der ikke er effekt efter 8 uger.

## Ad anbefaling 11

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på en række metaanalyser af Non-invasiv brain stimulation (NIBS), enten via magnetisk stimulation (TMS) eller en svag strømkilde (tDCS). EPA guidelines fra 2021 afholdt sig fra at give rekommandationer om brugen af TMS og tDCS behandling, da evidensen blev vurderet for sparsom, omend særligt TMS blev beskrevet som en lovende behandlingsmulighed. De polske anbefalinger nævner rTMS under andre biologiske behandlinger og baseret på en oprensning af enkelte RCT-studier nævnes at metoden kan overvejes (42). Siden da er der blevet publiceret en række metaanalyser og systematiske reviews om NIBS-behandlinger, hvilket giver anledning til en revurdering af anbefalingerne af disse metoder.

Overordnet set finder 8 ud af 9 nyere metaanalyser effekt af NIBS sammenlignet med placebo (sham) på negative symptomer. I 4 metaanalyser (af hhv. høj, moderat, høj og lav kvalitet) rapporteres bredt på al non-invasiv stimulation med moderate effektstørrelser (SMD på omkring -0.55) (47-50) [1a,1a,1a,1a]. Der anføres mest udtalt effekt på anhedoni og initiativløshed (avolition), bedre effekt ved daglige behandlinger og ved behandlingsvarighed over 30 dage. Ligeledes blev der i to metaanalyser af lav til moderat kvalitet fundet bedre effekt ved stimulation over venstre dorso-lateral prefrontale cortex (DLPFC), og for TMS bedre effekt af højfrekvent stimulation. To metaanalyser fokuserede udelukkende på elektrisk stimulation (51, 52) [1a,1a]. Her fandt det ene studie moderat effekt på negative symptomer målt på SANS eller PANSS (SMD=0.43), mens det andet studie kun fandt en effekt ved stimulation med tDCS 2 gange dagligt (SMD = 0.31). Tre metaanalyser af hhv moderat, lav-moderat samt kritisk lav kvalitet inkluderede kun studier med magnetstimulation (53-55) [1a,1a,1a]. De fandt en moderat effekt af TMS på negative symptomer generelt (hhv SMD=0.41 og MD=0.47). Effekten var lidt større hvis kun studier der inkluderede patienter med udtalte negative symptomer blev medtaget (SMD=0.5), ligesom effekten var mest udtalt hvis stimulationen foregik over venstre DLPFC (SMD=0.55). Effekten var ligeledes mest udtalt når der måltes specifikt på anhedoni (mean effect size, Hedges'  $g = 0.665$ ).

Endeligt foreligger der et umbrella review af 14 reviews/metaanalyser af lav til moderat kvalitet, der finder lav til moderat effekt af TMS på negative symptomer på PANSS/SANS (med effekt størrelse der rangerer mellem 0,07-0,6). Artiklen specificerer at højfrekvent stimulation med en betydelig intensitet (>100 % den motoriske tærskel) målrettet DLPFC gennem mindst 3 uger ser ud til at have bedst effekt ved TMS-behandling af negative symptomer hos patienter med skizofreni (56) [1a].

### Patientværdier og – præferencer

NIBS behandlingen beskrives generelt at være skånsom og veltolereret med ret begrænsede bivirkninger, hvilket kan synes tiltrækkende. Ulempen er, at behandlingen skal gives dagligt gennem en længere periode. Behandlingen er således tidskrævende, og det påkrævede hyppige fremmøde vurderes at kunne være en udfordring, især for patienter med betydelige negative symptomer. Ligeledes må der forventes en betydelig geografisk variation i muligheden for hyppigt fremmøde til behandling.

### Rationale for anbefalingen

Anbefalingen beror på metaanalyser og således et højt evidens-niveau, hvilket kunne pege i retning af en stærk anbefaling (A). Anbefalingen er dog nedjusteret (B\*) af forskellige årsager: Den metodiske kvalitet af studierne er overvejende lav til moderat og kun to vurderes med høj kvalitet. Flere af metaanalyserne er baseret på studier, hvor negative symptomer ikke er det primære outcome, ligesom det ikke er sikret, at der er tale om primære/persistierende negative symptomer. Desuden er der primært anvendt ældre kliniske skalaer som SANS og PANSS, der ikke favner alle relevante negative symptom-domæner. Endelig er der forsat usikkerhed om holdbarheden og langtidseffekten af behandlingen, ligesom det er usikkert hvor stor en andel af patienterne der vil kunne medvirke til den hyppige behandlingsfrekvens gennem en tilstrækkelig lang periode.

Forfattergruppen anbefaler primært TMS, da dette aktuelt er den eneste tilgængelige NIBS i Danmark. Der er ikke umiddelbart markant forskel på de to NIBS-metoder ift, effekten på negative symptomer. Hvis tDCS bliver tilgængeligt i Danmark, vil der iht foreliggende evidens være lige så god grund til at anvende den.

Den litteratur, der ligger til grund for anbefalingen inkluderer primært voksne. NIBS har været anvendt til børn og unge ved andre lidelser og en undersøgelse af sikkerheden fremhæver, at metoden er vel-tolereret, men at epilepsi eller historik med anfalds-fænomener bør være absolutte eksklusionskriterier. Ligeledes understreges det, at man stadig er usikker på langtidseffekten på hjerner, der er under udvikling (57, 58), hvorfor forfattergruppen ud fra et sikkerhedsprincip ikke vurderer, at anbefalingen på nuværende tidspunkt bør gælde unge under 18 år.

### Bemærkninger og overvejelser

I Danmark er der kun begrænset erfaring med at anvende TMS og ingen erfaring med tDCS til patienter med skizofreni. Flere steder anvendes behandlingsmetoden (primært TMS) til behandling af depression. Det bør bemærkes at der endnu ikke er konsensus om hvilken protokol der er bedst egnet til behandling af negative

symptomer. Forfattergruppen vurderer dog at det er vigtigt at åbne op for muligheden for at benytte metoden og drage praktiske erfaringer. For at samle erfaringer og optimere og ensrette behandlingsprotokoller bør behandlingen af negative symptomer derfor i første omgang kun tilbydes ved særligt specialiserede enheder. Skal behandlingen indføres som et reelt tilbud til en bredere patient population, vil det kræve en vis investering i udstyr samt uddannelse af personale til at håndtere dette. Der henvises i øvrigt til nyligt udarbejdet dansk vejledning for behandling med TMS: <https://dpsnet.dk/tms-vejledning-2025>.

## Ad anbefaling 12

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på en metaanalyse (59). Hverken EPA guideline eller den amerikanske, polske eller britiske guideline forholder sig til cannabinoider.

Den tilgrundliggende metaanalyse er af høj metodisk kvalitet. Metaanalysens konklusioner på psykoseområdet bygger dog på få og små RCT'er (1 RCT for THC, 5 RCT for CBD, i alt 281 patienter). Metaanalysen finder at tetrahydrocannabinol (THC) forværrer både negative symptomer og kognitiv funktion, mens cannabidiol (CBD) viser ingen effekt. Mht. bivirkninger ses hverken THC eller CBD at forværre de psykotiske symptomer. THC har signifikante øvrige bivirkninger, som fører til at patienterne vælger at ophøre med behandlingen før tid.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen har erfaring for, at mange patienter og pårørende efterspørger evidensbaseret rådgivning vedrørende anvendeligheden af THC og CBD i psykosebehandling.

### Rationale for anbefalingen

Forfattergruppen har valgt at tage specifikt stilling til THC og CBD grundet den store opmærksomhed, som cannabinoider aktuelt har. Samlet vælges på baggrund af negativ/ingen effekt samt betydende bivirkninger at give en anbefaling imod brug af cannabinoider, men styrken nedgraderes fra niveau A til B\* grundet det lille antal patienter i studierne.

I de studier, der ligger til grund for anbefalingen indgik voksne >18 år med en gennemsnitsalder på 34 år. Der er umiddelbart intet der tilsiger, at ekstrapolering af anbefalingen til yngre eller ældre aldersgrupper bør undgås.

### Bemærkninger og overvejelser

Evidensgrundlaget er aktuelt sparsomt, og det er vigtigt at justere på anbefalingen ved kommende revisioner af herværende retningslinje, efterhånden som evidensgrundlaget øges. Der er aktuelt flere store trials på vej.

## Ad anbefaling 13

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på gennemgang af 4 internationale guidelines samt litteratursøgning. EPAs guideline forholder sig til kosttilskud, oxytocin, antiinflammatoriske midler og NMDA-antagonister og konkluderer, at der ikke findes tilstrækkelig evidens for at anbefale nogen af disse. EPA forholder sig ikke til mikrobiomrettede behandlinger, opioidantagonister og NMDA agonister. Den polske guideline nævner flere af stofgrupperne men kommer ikke med anbefalinger. Den amerikanske og britiske guideline forholder sig ikke til nogen af stofgrupperne (20, 22, 42, 46).

Forfattergruppen har opsummeret den evidens der er fremkommet siden EPAs guideline herunder:

Kosttilskud: Der foreligger én metaanalyse af moderat kvalitet som bygger på 7 studier (n = 684 individer) vedrørende polyumættede omega-3 fedtsyrer, hvor der ikke blev fundet effekt på negative symptomer (60) [1a]. Vedrørende en lang række forskellige komponenter klassificeret som kosttilskud foreligger der én netværksmetaanalyse af høj kvalitet (61) [1a]. For de fleste kosttilskud fandtes kun 1 RCT og/eller ingen effekt, så derfor ingen eller sparsom evidens. Præparaterne glycin, sarcosin og N-Acetyl-Cystein indgik med få studier for hvert (hhv. 3, 6 og 4 RCT med i alt 204, 326 og 286 deltagere) og viste som de eneste en effekt på negative symptomer (SMD hhv. -1.06, -0.90 og -0.65).

Oxytocin: Der foreligger 1 metaanalyse af lav kvalitet (62) [1a] baseret på 9 RCT studier (n = 308 individer) som ikke finder effekt af intranasal oxytocin på negative symptomer, dog mulig dosis-respons trend.

Antiinflammatoriske midler: Der foreligger 1 metaanalyse af høj kvalitet baseret på 53 RCT (n = 3224 individer) på enten primære anti-inflammatoriske farmaka som NSAID-præparater, tetracycliner og monoclonale antistoffer eller præparater med potentiel anti-inflammatorisk effekt som neurosteroider, N-acetyl cystein, østrogen, fedtsyrer, statiner og glitazoner. Analyse af alle præparaterne samlet fandt en lille effekt (SMD -0,23) på negative symptomer men analyserne af de specifikke stofgrupper viste ingen signifikant effekt (63) [1a].

Opioidantagonister: En metaanalyse af moderat kvalitet baseret på 6 studier vedrørende opioid antagonist (naloxone, naltrexone, nalmefene, and buprenorphine), fandt ingen statistisk signifikant effekt trods rimelige effekt størrelser ( $g > 0.66$ ). (64) [1a].

NMDA-receptor agonister og antagonister: En metaanalyse af moderat kvalitet baseret på 38 studier (n = 4803 individer) undersøgte en række NMDA-receptor modulerende stoffer, hhv. glycin, d-serin, d-cycloserin, d-alanin, sarcosin, bitopertin og natrium benzoat. I en samlet analyse af alle præparaterne fandt de en effekt på negative symptomer (SMD = -0.45). En analyse af NMDA-receptor co-agonist gruppen alene (28 studier, 1125 individer) fandt ligeledes effekt på negative symptom (samlet SMD = -0.77) Effekten blev båret af Glycin (5 studier, n=51, -1.27), D-serin (7 studier, N=217, smd=-0.49) og sarcosin (6 studier, n=115, smd= -0.66), mens der ingen effekt var af bipertin, cykloserin eller natrium benzoat (65) [1a]. Tilsvarende blev natrium benzoat fundet uden effekt på negative symptomer i en anden metaanalyse af høj kvalitet (66) [1a].

Forfattergruppen har ikke refereret metaanalyser af kritisk lav kvalitet (67-74). Disse omhandler hhv. 5-HT1a partielle agonister, reboxetin, mikrobiom-rettede behandlinger, oxytocin, plantemedicin, og memantin.

Forfattergruppen har ligeledes ikke refereret metaanalyser af lav og moderat kvalitet hvor præparatet ikke er

tilgængeligt i Danmark (70, 75-77). Disse omhandler hhv. minocyclin, D-cycloserin, ulotaront og serotonin-5HT2a antagonist.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen har erfaring for at mange patienter og pårørende efterspørger evidensbaseret rådgivning vedrørende anvendeligheden af kosttilskud i psykosebehandling.

Forfattergruppen forventer at patienter vil se positivt på forfattergruppen har kortlagt den samlede evidens på alle tænkelige behandlingsformer, også selvom kortlægningen desværre ikke har resulteret i fund af nye effektive behandlingsmuligheder.

### Rationale for anbefalingen

Anbefalingen beror på metaanalyser og således et højt evidens-niveau, hvilket kunne pege i retning af en stærk anbefaling (A). Anbefalingen er dog nedjusteret (B\*) af forskellige årsager: Flere studier er små og underpowered og en række af metaanalyserne præsenterer en effekt ved at foretager en samlet analyse af vidt forskellige præparater mhp. at øge styrken, men finder ikke effekt ved analyse af de specifikke præparater. De fleste analyser er baseret på studier, hvor negative symptomer ikke er det primære outcome, ligesom det ikke er sikret, at der er tale om primære/persisterende negative symptomer. Desuden er der primært anvendt ældre psykometriske skalaer som SANS og PANSS der ikke favner alle relevante negative symptom-domæner.

Selvom der for nogle kosttilskud er fundet evidens for en effekt på negative symptomer, er kosttilskud et marked hvor der sammenlignet med lægemidler ikke er samme sikkerhed for ensartet kvalitet af de produkter der forhandles, hvilket er en medvirkende faktor for at forfattergruppen ikke finder holdepunkt for en egentlig anbefaling af disse.

Forfattergruppen vurderer at anbefaling 13 kan og bør ekstrapoleres til børn, unge og ældre, da evidensen for disse aldersgrupper er endnu mere sparsom end for voksne, idet deltagerne i studierne næsten udelukkende var voksne.

### Bemærkninger og overvejelser

Evidensgrundlaget er generelt sparsomt og beror på relativt små studier, hvilket bl.a er begrundelsen for en svag anbefaling mod disse præparater. Ved bedre evidensgrundlag kan det med tiden blive nødvendigt at justere på anbefalingen ved kommende revisioner af herværende retningslinje for nogle af præparaterne.

### Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

**Skønnes implementeringen af anbefaling 9-13 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?**

Nej  Ja  Ved ikke

Forfattergruppen vurderer, at implementeringen af anbefaling 11 kan medføre et øget ressourceforbrug. Der pågår derfor en sundhedsøkonomisk analyse i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

## Psykosociale tiltag

14. Tilbyd tidlige interventionsforløb til patienter med en første episode psykose (A)
15. Afdæk patientens funktionsniveau samt behov for støtteforanstaltninger, og tilbyd støtte til at tage kontakt til relevante instanser (D)
16. Overvej at tilbyde patienter med negative symptomer mulighed for opsøgende psykiatrisk behandling (D)
17. Overvej at tilbyde kognitiv remediering som behandlingsmulighed til voksne patienter (B\*) samt børn og unge (D) med negative symptomer, særligt dem, der samtidig har kognitive forstyrrelser.
18. Overvej at tilbyde social færdighedstræning til voksne patienter (B\*) og børn og unge (D) med negative symptomer.
19. Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi (KATp) til patienter med negative symptomer (B\*)
20. Overvej at tilbyde motion til voksne patienter (B\*) og børn og unge (D) som en del af en integreret behandlingsindsats, der også sigter mod at forbedre det fysiske helbred hos individer med negative symptomer.
21. Anvend ikke rutinemæssigt kropsorienteret terapi (B\*), musikterapi (B) eller metakognitiv træning (D) mod negative symptomer

### Ad anbefaling 14

#### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på to internationale retningslinjer af høj kvalitet (20, 22), samt en konsensusrapport af moderat kvalitet (78). De amerikanske retningslinjer (20, 46) forholder sig til psykoselidelser, mens de europæiske retningslinjer (22, 42) og den polske konsensusrapport (78) forholder sig mere specifikt til negative

symptomer.

Tidlige interventionsforløb har i flere årtier været en central søjle i behandlingen af første episode af psykose. Specialiseret, opsøgende tidlig intervention omfatter intensiv og opsøgende sagsbehandling med hyppig kontakt til en medarbejder i et tværfagligt team, familieinddragelse og recovery-orienterede gruppeprogrammer. Konceptet blev først implementeret i Australien, Storbritannien og Canada og senere evalueret i randomiserede kliniske forsøg, først i Storbritannien (79), kort efter i Danmark (80) og derefter i flere andre lande. Tilgangen inkluderer tilknytning til en fast kontaktperson i et multidisciplinært team. Indsatsen er baseret på kognitiv terapi med fokus på strategier til at håndtere daglige udfordringer og identificere områder med engagement og viljestyrke. Da mange patienter ikke vil have tilstrækkelige ressourcer til selv at sikre sig behandling og social støtte er muligheden for opsøgende behandling central. I Danmark implementeres tidlige interventionsforløb i regi af tværfaglige OPUS teams, forankret i den regionale psykiatri.

Indeværende retningslinje bygger som tidligere nævnt især på EPA guidelines, og deres anbefaling om tidlig intervention er igen baseret på en meta-analyse (14) der viste, at der på tværs af studierne var en beskedent, men konsistent effekt på negative symptomer (SMD 0,28). En mere robust effekt på negative symptomer blev fundet i to store forsøg (80, 81) hvor effekten var stærkere for negative end for psykotiske symptomer.

### Patientværdier og – præferencer

På baggrund af litteraturen vurderer forfattergruppen, at både patienter og pårørende vil anse det som meget positivt at få tilbudt deltagelse i tidligt interventionsforløb, og forfattergruppen vurderer ikke, at der er grund til at forvente negative konsekvenser af et sådant tilbud.

### Rationale for anbefalingen

Anbefalingen hviler på en EPA-guidelines, som bygger på en metaanalyse af høj kvalitet. Flere af de oprindelige studier havde negative symptomer som det primære endemål.

Selv om ovennævnte studier kun omhandler voksne patienter, vurderer en enig forfattergruppe, at anbefalingen også gælder børn og unge under 18 år. Intet taler imod.

## Ad anbefaling 15

### Litteratur og evidensgennemgang

For patienter med negative symptomer kan både initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) forringe muligheder for skolegang, uddannelse, familieliv, arbejdsmarkedstilknytning, fritidsaktiviteter samt passende levevilkår. Der foreligger ingen studier, der specifikt undersøger effekten af støttetiltag og rehabiliteringsindsatser på negative symptomer, men der er lavet noget forskning ift. psykoselidelser mere generelt, især hvad angår indsatser ift. støttet beskæftigelse og boligforhold.

Anbefalingen bygger på to internationale retningslinjer (20, 22). I de amerikanske guidelines (20) anbefales det

at tilbyde patienter med skizofreni rehabiliteringstiltag med fokus på støttet beskæftigelse, men de har ikke forholdt sig specifikt til effekten på negative symptomer. EPAs guidelines (22) adresserer negative symptomer mere direkte, og understreger, at der ikke foreligger evidens af effekt på disse tiltag på negative symptomer. Dog argumenteres der for, at patienter med fremtrædende negative symptomer ofte har reduceret adgang til arbejde og egnede boligforhold, og at målrettet indsats derfor er særlig vigtig for denne gruppe.

Der er ikke publiceret ny forskning siden udgivelsen af disse retningslinjer som specifikt belyser effekten af rehabiliteringstiltag på negative symptomer.

Der findes forskellige modeller for at støtte personer med skizofreni, der har svært ved at opnå eller fastholde kontakt til arbejdsmarkedet. Den bedst undersøgte model er Individual Placement and Support (IPS), hvor princippet er hurtigst mulig indplacering i ordinært arbejde eller uddannelse, evt. på nedsat tid og/ eller med særlige hensyn. Man træner arbejdsrelaterede færdigheder i forbindelse med arbejdsmæssig ansættelse eller uddannelse. Der er overbevisende dokumentation for at IPS har effekt på tilknytning til arbejdsmarked og uddannelse ved psykoselidelser (82), men der er ikke dokumenteret effekt specifikt på negative symptomer. IPS-team er drevet af jobcentre og teammedarbejdere arbejder tæt sammen med personalet i ambulante teams, som OPUS eller F-ACT. Denne intervention er undersøgt i randomiserede studier, der viser effekt af IPS på patienter med alvorlig psykisk lidelse, herunder skizofreni. Effekten er bl.a. målt i grad af arbejdsmarkedsdeltagelse. Der foreligger dog endnu ingen metaanalyser og eksisterende studier har ikke undersøgt effekt på negative symptomer specifikt.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen antager, at patienter, som ønsker at komme i skole / i arbejde eller i gang med fritidsaktiviteter, men har svært ved at tage initiativ hertil, vil finde støtte meningsfuld. Tilsvarende antages det, at patienter uden tilfredsstillende boligforhold vil være interesseret i hjælp til at finde egnet bolig.

### Rationale for anbefalingen

Klinisk erfaring tilsiger, at tilstedeværelsen af negative symptomer kan gøre det svært for patienter med psykoselidelser at opnå kontakt til arbejdsmarkedet, og at nogle også kan have svært ved finde passende bolig.

Da eksisterende effektstudier ikke har undersøgt negative symptomer som specifikt outcome, tildeles anbefalingen evidensgrad D. Da der imidlertid er god evidens for at flere interventioner har effekt på funktionsnedsættelse (f.eks. er der god evidens for at IPS har effekt på funktionsniveau i forhold til arbejde og uddannelse), og da der er påvist sammenhæng ml. funktionsniveaunedsættelse og negative symptomer, har en enig forfattergruppe valgt at ændre ordlyden fra "Overvej at kortlægge." til "Kortlæg...". Hertil kommer, at det er god klinisk praksis -og der ikke foreligger et evidensbaseret klinisk alternativ.

Forfattergruppen har i udarbejdelsen af denne retningslinje fundet det relevant også at anbefale andre støttetiltag, så som skole og fritidsaktiviteter. Dette for bl.a. også at inkludere børn og unge.

### Kommentarer og bemærkninger

Støttetiltag vil i stort omfang indebære et samarbejde mellem regionspsykiatrien og det kommunale system.

## Ad anbefaling 16

### Litteratur og evidensgennemgang

For patienter med negative symptomer kan initiativløshed (avolition) forringe muligheder for at modtage ambulant behandling. Anbefalingen om at tilbyde opsøgende behandling bygger på to internationale retningslinjer (20, 22, 46).

De amerikanske retningslinjer (20) anbefaler opsøgende psykiatrisk behandling ved skizofreni, især for patienter med en historie med dårlig tilknytning til behandlingssystemer og med hyppige tilbagefald eller sociale problemer (fx hjemløshed eller kriminalitet). De henviser specifikt Assertive Community Treatment (ACT), en teambaseret form for psykiatrisk behandlings- og rehabiliteringsindsats, der gør udstrakt brug af hjemmebesøg og møder i lokalsamfundet. Retningslinjerne fokuserer ikke specifikt på negative symptomer. I EPA-guidelines (27) anbefales opsøgende behandling (ACT) til negative symptomer. De henviser til en metaanalyse (83), som viser effekt på flere parametre, herunder antal indlæggelsesdage, men ikke specifikt negative symptomer. Det præciseres dog, at der ikke findes undersøgelser, der specifikt måler effekten på negative symptomer. EPAs argumentation er, at patienter med negative symptomer ofte har initiativløshed (avolition), hvilket kan begrænse deres adgang til behandling i et ambulatorium, og at opsøgende og udgående interventioner som ACT forbedrer adgangen til behandling for denne gruppe. Der er ikke efterfølgende tilkommet ny forskning, der har undersøgt effekten af ACT på negative symptomer.

I Danmark findes behandlingstilbuddet ACT ikke længere i behandlingspsykiatrien. I stedet er der implementeret andre former for opsøgende psykiatrisk behandling, navnlig OPUS og F-ACT (Flexible Assertive Community Treatment). OPUS er omtalt i afsnit 14, der omhandler tidlige interventionsforløb. Evidensgrundlaget for F-ACT er mere begrænset end for den oprindelige ACT-model, da der ikke er foreliggende randomiserede kontrollerede studier, der specifikt evaluerer F-ACT. I Danmark er der gennemført en quasi-eksperimentel undersøgelse, hvor man har fundet, at antallet af hjemmebesøg var ens i F-ACT og ACT, men antallet af kontorbesøg var højere i F-ACT end i ACT (84). I denne undersøgelse fandt man også at patienter, behandlet i F-ACT fik et lavere funktionsniveau end patienter behandlet i ACT (85).

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at de fleste patienter, som ikke selv er i stand til at opsøge behandling, generelt vil være positive ovenfor tilbud om behandling i hjemmet eller lokalområdet. Dette indtryk understøttes af kliniske erfaringer fra implementeringen af F-ACT.

### Rationale for anbefalingen

Klinisk erfaring tilsiger, at tilstedeværelsen af negative symptomer kan gøre det svært for patienter at yde fremmøde på behandlingsstedet, hvorfor det vurderes relevant at tilbyde denne patientgruppe muligheden for opsøgende behandling. Da eksisterende effektstudier af ACT og F-ACT ikke har undersøgt negative symptomer som specifikt outcome, tildeles anbefalingen evidensgrad D, svarende til ekspertvurdering.

Der er i forfattergruppen konsensus om at anbefalingen bør gælde alle aldre, inklusive børn, unge, voksne og ældre, da forfattergruppen ikke ser nogen grund til at tilbud om opsøgende behandling skulle være mindre relevant i nogle aldersgrupper fremfor andre.

### Bemærkninger og overvejelser

I Danmark er opsøgende psykiatrisk behandling implementeret mange steder, og foruden OPUS, der er beskrevet i afsnit 14, foregår dette som tidligere nævnt efter F-ACT modellen. F-ACT har et ringere evidensgrundlag end den oprindelige ACT-model, idet der ikke er gennemført randomiserede undersøgelser, hvor F-ACT modellen indgår.

Selvom der ikke foreligger solid evidens for effekt ved negative symptomer, er det forfattergruppens vurdering at patientgrupper, der ikke formår at fremmøde til behandling, bør tilbydes opsøgende behandling.

Det at tilbyde besøg i patientens hjem stiller krav om vurdering af voldsrisiko, samt en plan for, hvordan man kan gennemføre besøget uden unødigt risiko for behandleren.

I øvrigt bør der være en opmærksomhed på, at enkelte patienter ikke ønsker besøg i hjemmet, og at dette i så fald respekteres.

## Ad anbefaling 17

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på EPA's retningslinje samt tre meta-analyser; Cella [1a], Riehle [1a] samt Lejune [1a], der har lav metodisk kvalitet (86-88).

En meta-analyse fra 2017 (86) dokumenterede en lille, men signifikant effekt af kognitiv remediering på negative symptomer ved behandlingsafslutning (Hedges'  $g = 0.30$ ), som blev opretholdt ved variabel opfølgning (Hedges'  $g = 0.36$ ). Behandlingen viste sig mere effektiv end både standardbehandling og aktive kontrolinterventioner. En meta-analyse fra 2021(88) bekræftede små til moderate effekter af kognitiv remediering sammenlignet med kontrolgrupper og fremhævede, at studier med høj metodologisk kvalitet havde større effektstørrelser. Moderate effektstørrelser blev bekræftet i en meta-analyse fra 2020 (87), der dog, i parentes bemærket, ikke fandt signifikante forskelle mellem kognitiv remediering og kognitiv adfærdsterapi i studier med patienter, der havde udtalte negative symptomer inden behandling.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at patienter med negative symptomer ofte oplever begrænsninger i deres kognitive funktion, hvilket kan påvirke deres livskvalitet og sociale funktion. Det antages, at mange patienter vil finde det positivt at få tilbudt en behandling, der kan styrke deres kognitive færdigheder og dermed forbedre deres evne til at deltage i hverdagsaktiviteter, arbejde og sociale relationer.

Der bør være særlig fokus på at anvende kognitive remedieringsprogrammer, der understøtter engagement og motivation hos patienterne. Da leveringsmodaliteter varierer, anbefales det at vælge programmer, der aktivt integrerer motiverende elementer. Digitale løsninger kan med fordel overvejes for at øge tilgængeligheden og fleksibiliteten i behandlingen.

### Rationale for anbefalingen

Der er indikationer på, at kognitiv remediering kan bidrage til at reducere negative symptomer ved at adressere underliggende kognitive udfordringer og forstyrrelser i belønningssystemet. Dog har mange studier ikke haft negative symptomer som primært interventionsmål, hvilket begrænser evidensgrundlaget for direkte effekt i denne sammenhæng. Grundet betydelige metodiske begrænsninger i meta-analyserne nedgraderes fra A til B\*.

Vurderingen af evidensgrundlaget tyder derfor på en lille til moderat effekt af kognitiv remediering på negative symptomer. Behandlingens effektivitet synes at være størst hos patienter med samtidige kognitive forstyrrelser, hvilket understøtter anbefalingen om at målrette behandlingen mod denne gruppe.

Studierne, der danner grundlag for anbefalingen, inkluderer primært voksne >18 år. Der vurderes dog ikke at være væsentlige barrierer for at tilbyde kognitiv remediering til børn og unge, særligt dem med kognitive udfordringer, hvor tidlig intervention kan være fordelagtig. Evidensstyrken af anbefalingen om anvendelse af kognitiv remediering til børn og unge er sat til D, da evidensgrundlaget for denne aldersgruppe er begrænset og anbefalingen derfor hviler på en ekspertvurdering.

### Bemærkninger og overvejelser

Endvidere bemærkes det, at følgende punkter kan med fordel inddrages i tilbud om kognitiv remediering:

- Kognitiv remediering bør tilpasses den enkelte patients kognitive profil for at opnå bedst mulig effekt.
- Kliniske behandlingssteder bør sikre, at de anvender evidensbaserede programmer og standardiserede metoder for at maksimere interventionens kvalitet og effekt.

Vedr. anbefalinger om kognitive remedieringsprogrammer, henvises til DMPG-retningslinjen: Udredning og behandling af kognitive og social-kognitive vanskeligheder hos børn, unge og voksne med skizofreni og andre primære psykoselidelser

## Ad anbefaling 18

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på to internationale retningslinjer, begge af høj kvalitet (20, 22), en konsensusrapport af moderat kvalitet (78), samt 1 nyere metaanalyse af moderat til høj kvalitet (89) [1a].

Social færdighedstræning er en psykosocial intervention, der fokuserer på forbedring af sociale interaktioner og interpersonelle færdigheder. Træningen inkluderer rollespil, coaching og feedback. Social færdighedstræning blev oprindeligt udviklet til patienter med et meget kronisk forløb, og der var et stærkt fokus på meget grundlæggende færdigheder, men moderne versioner af social færdighedstræning inkluderer også tilgange, der primært fokuserer på social kognition, og der er visse ligheder med kognitiv adfærdsterapi. Derudover omfatter social færdighedstræning også psykoedukation, håndtering af dagligdag og strategier til forebyggelse af tilbagefald.

I APA guidelines (20) finder man, at der er en vis evidens for at effekt af social færdighedstræning psykoselideler, og man har ligeledes anbefalet, at patienter med psykoselidelser, der har et mål om at forbedre sine sociale færdigheder, tilbydes denne intervention.

EPA guidelines (22) bygger på to metaanalyser, og anbefaler, at der tilbydes social færdighedstræning til patienter med negative symptomer. I den polske konsensusrapport (78) skriver de, at der ikke er ret meget evidens for dette tiltag specifikt for patienter med negative symptomer, men de har valgt at give en konsensusbaseret anbefaling.

I en nyere metaanalyse af moderat til høj kvalitet, der indgår i en PhD-afhandling (89) [1a] er der fundet, en lille effekt af social færdigheds træning på negative symptomer ( $g = -0.24$ ), og det præciseres, at det kun er et af de inkluderede studier, der har rapporteret signifikant effekt.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at patienter vil anse det som positivt at få mulighed for at deltage i social færdighedstræning, og forfattergruppen vurderer ikke, at der er grund til at forvente negative konsekvenser af et sådant tilbud.

### Rationale for anbefalingen

I EPA guidelines anføres, at flere af de tilgrundliggende studier har meget lav styrke, og i nogle tilfælde havde de ikke negative symptomer som det primære endemål. Desuden er der kun et efterfølgende studie. Anbefalingen nedgraderes derfor fra A til B\* svarende til at EPA også anbefaler grad B.

Selvom der endnu ikke foreligger specifikke studier for børn og unge, er der god klinisk erfaring at tilbyde socialkognitiv træning ned til 13 års-alderen. Forfattergruppen vurderer derfor, at anbefalingen kan også kan gælde børn og unge. Evidensstyrken af anbefalingen om anvendelse af socialkognitiv træning til børn og unge er sat til D, da evidensgrundlaget for denne aldersgruppe er begrænset og anbefalingen derfor hviler på en

ekspertvurdering.

### Bemærkninger og overvejelser

Den tilgængelige evidens tillader endnu ikke at anbefale en specifik type social færdighedstræning.

## Ad anbefaling 19

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på to internationale guidelines af høj kvalitet (20, 27), en konsensusrapport af moderat kvalitet (78), et systematisk review af moderat kvalitet (90) [1a], samt tre nyere metaanalyser af henholdsvis kritisk lav, moderat til høj og høj kvalitet (89, 91, 92) [1a, 1a\*, 1a]. De amerikanske guidelines (20) anbefaler KATp til skizofreni, men de forholder sig til skizofreni som lidelse, og der er ikke taget stilling til, om der er effekt på negative symptomer. I EPA guidelines har man konkluderet, at der er en lille effekt af KATp på negative symptomer, men at der ikke er tilstrækkelig evidens for til at anbefale det. Den polske konsensusrapport (78) anbefaler KATp til patienter med negative symptomer.

I et systematisk review fra 2023 (90) [1a] har man inkluderet 10 studier, der har undersøgt effekten af KAT, og man fandt, at der i studier, der sammenlignede KATp med TAU, var en lille til moderat effekt på negative symptomer, mens der i studier, hvor denne behandlingsform blev sammenlignet med en aktiv kontrolgruppe eller andre psykologiske behandlingsformer, ikke var nogen signifikant forskel umiddelbart efter behandlingens slut. Dog var der et enkelt studie, der fandt, at KATp havde en bedre effekt ved opfølgning.

I den metaanalyse, der er af kritisk lav kvalitet (91) [1a\*] er inkluderet 7 studier (584 deltagere), og man fandt en signifikant forskel i reduktionen af negative symptomer mellem den gruppe, der havde modtaget KATp og kontrolgruppen (SMD= -0,26). I den metaanalyse, der er af moderat til høj kvalitet (89) [1a], er inkluderet 19 studier, der har haft negative symptomer som outcome, og man har fundet, at KATp havde en lille effekt ( $g = -0.24$ ) på negative symptomer, samt at der var en lille til moderat effekt på funktionsniveau.

I den nyeste metaanalyse, der er af høj kvalitet (92) [1a], har man inkluderet 15 studier (1311 deltagere) og fundet, at KATp signifikant reducerede negative symptomer, både når målt ved behandlingens start og afslutning, og når sammenlignet med TAU (MD= -1,65). De fandt også en bedring målt på funktionsevne.

Der er lovende resultater fra undersøgelser, af kognitiv adfærdsterapi, der er specifikt rettet mod negative symptomer, men der er ikke tilstrækkelig evidens, til at komme med en anbefaling for eller imod.

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at der vil være mange patienter, der vil kunne have interesse i at modtage kognitiv adfærdsterapi, og at der ikke er grund til at forvente negative konsekvenser af at tilbyde individer med negative symptomer KATp.

### Rationale for anbefalingen

De færreste studier har haft negative symptomer som det primære outcome, hvorfor anbefalingen nedgraderes fra A til B\*.

En metaanalyse af høj kvalitet har inkluderet deltagere ned til 14-års alderen, og forfattergruppen vurderer således, at anbefalingen også kan gælde børn og unge.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen

## Ad anbefaling 20

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på EPAs guidelines fra 2021 (27), den polske konsensus statement ligeledes fra 2021 (78), samt 2 nyere reviews. Motion nævnes ikke i de amerikanske retningslinjer.

EPA guidance hviler primært på tre metaanalyser: En meta-analyse af 18 studier (854 individer) viste, at en bred vifte af heterogene motionsinterventioner havde moderat gavnlige effekter på negative symptomer (Hedges'  $g = .49$ ) (93) [1a]. En meta-analyse af lav metodisk kvalitet fokuserede specifikt på negative symptomer og fandt baseret på 27 studier (1249 individer) en moderat positiv effekt på tværs af forskellige motions-interventioner (Hedges'  $g = 0.43$ ) herunder både krop-sind-træning og aerob motion. Forfatterne konkluderede at resultaterne af analysen var lovende, men at der var stor heterogenitet, og at kvaliteten af de enkelte studier var lav, og at man derfor ikke kunne komme med klare anbefalinger (94) [1a]. Endelig viste en metaanalyse af 17 studier (954 patienter) en lille effekt af motion (SMD,  $-0.24$ ), og ved subgruppe analyser fandt de primært en lille gavnlige effekt af aerob motion (SMD,  $-0.31$ ), men ingen signifikant effekt af non-aerobe træningsformer (62) [1a].

De polske retningslinjer gennemgår primært en række mindre RCT med forskellig motionsformer, alle med en varighed af omkring 6 måneder, og når frem til at motion er et værdifuldt supplement til farmakoterapi (42).

Et nyere systematisk review af lav metodisk kvalitet gennemgik 31 metaanalyser med en række forskellige nonfarmakologiske indsatser. De inkluderede seks metaanalyser af forskellige former for motion, der alle viste at fysiske træningsaktiviteter reducerede negative symptomer med lav-moderat effekt (SMD  $-0.24$  til  $-0.59$ ). Der var betydelig heterogenitet og mange af metaanalyserne blev beskrevet med lav til meget lav metodisk kvalitet (90) [1a]. Endelig fandt et umbrella review af moderat metodisk kvalitet i alt 7 reviews eller metaanalyser der viste en positiv effekt på negative symptomer af hhv yoga (2 studier), danseterapi (1 studie) og aerob fysisk aktivitet (4 studier) (95) [1a].

### Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen forventer, at nogle patienter vil tage positivt imod et struktureret tilbud om motion.

### Rationale for anbefalingen

Grundet den lave metodiske kvalitet af de fleste studier, da kun få af de oprindelige studier havde negative symptomer som det primære endemål, samt at risikoen for bias var høj i de fleste studier, er anbefalingens styrke nedgraderet til B\* selvom der er tale om evidens fra metaanalyser.

Selvom der ikke foreligger specifikke studier for børn og unge, ser forfattergruppen ikke nogen grund til at tilbud om motion skulle være mindre relevant for denne aldersgruppe. Evidensstyrken af anbefalingen er for børn og unge sat til D, da evidensgrundlaget for denne aldersgruppe er begrænset og anbefalingen derfor hviler på en ekspertvurdering.

### Bemærkninger og overvejelser

Evidensen for specifikke typer af motion til behandling af negative symptomer er endnu begrænset. Selvom aerob motion muligvis er særligt gavnligt, tillader den tilgængelige samlede evidens ikke, at én motionsform anbefales frem for en andet.

## Ad anbefaling 21

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Ad kropsorienteret terapi

Anbefalingen hviler på et EPA guidelines (27) samt et nyere systematisk review med høj metodisk kvalitet (96) [1a].

Da kropsorienteret terapi er et bredt begreb bemærkes det, at de konkrete interventioner, der er undersøgt, omfatter musikterapi, kunstterapi, danse/bevægelsesterapi, kropsorienteret psykoterapi, mindfulness, yoga, Tai Chi, kombination af musik og danseterapi samt drama, yoga og danseworkshop.

EPA guidelines samt (96) [1a] viser, at der i forskningslitteraturen ikke er entydig konsensus om effekten af kropsorienteret terapi. Nogle studier peger på evidens for, at denne behandling kan reducere negative symptomer, mens andre ikke bekræfter disse fund. På grund af den varierende evidens kan der på nuværende tidspunkt ikke drages entydige konklusioner om metodens effektivitet. Den seneste forskning på området (96) inkluderer 13 studier af høj metodisk kvalitet samt 5 studier af lav kvalitet. Dette understreger behovet for yderligere forskning med solide metodiske designs.

#### Ad Musikterapi

Anbefalingen hviler på to internationale guidelines af høj kvalitet (20, 22) og en af lav kvalitet (46), samt en konsensusrapport (78) af moderat kvalitet.

EPA guidelines er baseret på en metaanalyse (97) der har fundet at musikterapi har en lille signifikant effekt på

negative symptomer. Tre af de inkluderede studier fandt gavnlig effekt, og de havde alle undersøgt indlagte patienter, og var udført i hhv. Kina og Iran. I EPA guidelines vurderedes, at denne metaanalyse ikke kunne bruges til at lave en anbefaling i europæiske lande, men mente det ville kræve et større undersøgelse i et vestligt land, der også inkluderede ambulante patienter. Efter EPA guidelines er der tilkommet en ny metaanalyse (98), der har inkluderet 15 studier, der har undersøgt effekten af musikterapi på negative symptomer (N=964). De fandt en signifikant reduktion i negative symptomer (SMD=-0.56) sammenlignet med kontrolgruppen. De konkluderede dog, at kvaliteten af evidensen var lav, og at der er behov for bedre designede studier med flere forsøgsdeltagere og høj kvalitet til at bekræfte effekten af musikterapi ved skizofreni. I forhold til anbefalingerne fra EPA guidelines noteres, at der er tale om en kinesisk metaanalyse, og at der således stadig mangler en metaanalyse fra et vestligt land.

Der er lavet et dansk, mindre RCT-studie (99) hvor man undersøgte to forskellige former for musikterapi, og fandt, at begge havde effekt på negative symptomer. Idet der er tale om et mindre studie vurderer forfattergruppen dog ikke, at det ikke er tilstrækkeligt til at lave om på anbefalingen fra EPA.

#### Ad metakognitiv træning

Metakognitiv træning eller andre metakognitive tilgange indgår ikke i EPA eller andre guidelines. Anbefalingen bygger på to metaanalyser af hhv moderat og høj kvalitet (100, 101) [1a,1a]. Metakognitiv træning findes i forskellige former, og de to tilgange, der er undersøgt i effektstudier, er primært Metakognitiv træning (eng. Metacognitive training (MCT)) og i mindre omfang Metakognitiv Indsigtsterapi (på engelsk forkortet som MERIT). MTC er beskrevet som en blanding af kognitiv adfærdsterapi, kognitiv remediering og psykoedukation. Formålet med behandlingen er indirekte at påvirke psykotiske symptomer ved at arbejde med kognitive forvrængninger, der menes være med til at opretholde dem. MERIT er baseret på en formodning om, at psykotiske oplevelser er forbundet til en tab af "et sammenhængende selv", og har til formål at hjælpe patienten til at samle små, af løsrevne oplevelser af tanker og følelser, der relaterer sig til dem selv eller andre og reintegrere disse oplevelser til mere kompleks og nuanceret forståelse af sig selv og andre, og anvende dem til at håndtere nye psykologiske og sociale udfordringer.

Den ene metaanalyse på området (100) [1a] har undersøgt effekten af MTC på psykoselidelser. 17 af de inkluderede studier har målt effekten på negative symptomer. De har haft andre primære outcomes, og kun haft negative symptomer som sekundært outcome. Det fremgår ikke tydeligt af artiklen om der udelukkende er tale RCT-studier. Forfatterne konkluderer at behandlingen havde en lille effekt på negative symptomer ( $g = 0.23$ ).

Den anden metaanalyse (101) [1a] har undersøgt effekten af metakognitive tilgange mere bredt, og har både inkluderet studier af MTC (43 studier) og MERIT (1 studie). 23 af studierne havde undersøgt effekten af MCT på negative symptomer, dog som før, kun som sekundært outcome. De konkluderer, at der er en effekt af Metakognitive Tilgange (MT) på negative symptomer, men på gruppe niveau viser det sig, at det er de patienter som betales for at deltage, der oplever en effekt, og at effekten forsvinder i studier med en aktiv kontrol gruppe. De beskriver således, at den fundne effekt er opstået på baggrund af fejl i studiedesigns.

I en nyere metaanalyse af moderat til høj kvalitet (89) [1a] vurderes der ligeledes, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale denne behandlingsform til patienter med negative symptomer.

### Patientværdier og – præferencer

Det vurderes, at de fleste patienter vil foretrække interventioner, med dokumenteret evidens for effekt på negative symptomer. Nogle patienter vil dog opleve de ovenstående interventioner som positive og relevante tilbud. Det må forventes være betydelige individuelle forskelle i patienternes præferencer.

### Rationale for anbefalingen

Generelt for disse interventioner er evidensen forsat begrænset eller fejlbehæftet, og derfor har forfattergruppen anbefalet, at de ikke anvendes rutinemæssigt. Metaanalyserne er oftest baseret på studier, hvor negative symptomer ikke er det primære outcome, ligesom det ikke er sikret, at der er tale om primære/persistierende negative symptomer. Derudover anvendes primært ældre kliniske skalaer som SANS og PANSS der ikke dækker alle relevante domæner af negative symptom-domæner.

Vedrørende kropsorienterede tilgange beror anbefalingen på metaanalyser samt et systematisk review og således et højt evidens-niveau, der imidlertid er nedjusteret til B af forskellige årsager: Den metodiske kvalitet af studierne er overvejende lav til moderat og kun to vurderes med høj kvalitet.

Desuden spænder interventionerne bredt og er meget forskellige i karakter, hvilket gør det vanskeligt at generalisere effekten. Endelig er der forsat usikkerhed om holdbarheden og kropsorienterede interventioners langtidseffekt. Tolerabiliteten af kropsorienterede interventioner - som må forventes at variere betydeligt fra patient til patient- er heller ikke er tilstrækkeligt belyst.

Ift. musikterapi har man i EPAs retningslinjer bemærket en mangel på studier fra vestlige lande med fokus på ambulante patienter. Der er siden tilkommet et mindre dansk studie, men forfattergruppen mener ikke det er tilstrækkelig at anbefale musikterapi, og derfor har forfattergruppen graderet evidensgrundlaget for anbefalingen til niveau B.

To metaanalyser har fundet, at metakognitiv træning har en lille effekt på negative symptomer. Dog beskrives der betydelig bias i den tilgrundliggende litteratur, hvorfor evidensniveauet vurderes at være B.

Studierne, der danner grundlag for anbefalingen, inkluderer primært voksne. Der er ingen grund til at tro, at anbefalingen om ikke rutinemæssigt at anvende interventionerne ikke også gælder for børn og unge under 18. Derfor har forfattergruppen vurderet, at anbefalingen gælder for alle aldersgrupper.

### Bemærkninger og overvejelser

Det noteres, at navnet Metakognitiv Træning ligner, men ikke er identisk med Metakognitiv Terapi.

### Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

**Skønnes implementeringen af anbefaling 14-21 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller**

**driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?**

Nej  Ja  Ved ikke

## 4. Referencer

1. Kirkpatrick B, Fischer B. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):246-9.
2. Strauss GP, Sandt AR, Catalano LT, Allen DN. Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2012;53(8):1137-44.
3. Pillny M, Schlier B, Lincoln TM. "I just don't look forward to anything". How anticipatory pleasure and negative beliefs contribute to goal-directed activity in patients with negative symptoms of psychosis. *Schizophrenia Research.* 2020;222:429-36.
4. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):280-6.
5. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):664-77.
6. Szkultecka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniążek I, et al. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015;11:158-65.
7. Mäkinen J, J. M, M. I, and Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia—A review. *Nordic Journal of Psychiatry.* 2008;62(5):334-41.
8. Mäkinen J, Miettunen J, Jääskeläinen E, Veijola J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms and their predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychiatry Research.* 2010;178(1):121-5.
9. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry.* 2014;14(1):225.
10. Lyne J, O'Donoghue B, Owens E, Renwick L, Madigan K, Kinsella A, et al. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophrenia Research.* 2012;135(1):128-33.
11. Lyne J, Renwick L, O'Donoghue B, Kinsella A, Malone K, Turner N, et al. Negative symptom domain prevalence across diagnostic boundaries: The relevance of diagnostic shifts. *Psychiatry Research.* 2015;228(3):347-54.
12. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry.* 2022;Volume 12 - 2021.
13. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2014;29(7):449-55.
14. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:519-34.
15. Medeiros AB, Teixeira J. The concept of motivation and its implication in additive disorders. *European Psychiatry.* 2021;64(S1):S572-S.

16. Ahmed AO, Kirkpatrick B, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Bertolino A, et al. Cross-cultural Validation of the 5-Factor Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;45(2):305-14.
17. Strauss GP, Nuñez A, Ahmed AO, Barchard KA, Granholm E, Kirkpatrick B, et al. The Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1271-9.
18. Strauss GP, Ahmed AO, Young JW, Kirkpatrick B. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;45(4):725-9.
19. Chang WC, Strauss GP, Ahmed AO, Wong SCY, Chan JKN, Lee EHM, et al. The Latent Structure of Negative Symptoms in Individuals With Attenuated Psychosis Syndrome and Early Psychosis: Support for the 5 Consensus Domains. *Schizophr Bull*. 2021;47(2):386-94.
20. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-72.
21. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14-24.
22. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M, Falkai P, Kaiser S, et al. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2021;64(1):e23.
23. Weigel L, Wehr S, Galderisi S, Mucci A, Davis JM, Leucht S. Clinician-Reported Negative Symptom Scales: A Systematic Review of Measurement Properties. *Schizophrenia Bulletin*. 2024;51(1):3-16.
24. Weigel L, Wehr S, Galderisi S, Mucci A, Davis J, Giordano GM, et al. The Brief negative Symptom Scale (BNSS): a systematic review of measurement properties. *Schizophrenia*. 2023;9(1):45.
25. Wehr S, Weigel L, Davis J, Galderisi S, Mucci A, Leucht S. Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): A Systematic Review of Measurement Properties. *Schizophrenia Bulletin*. 2023;50(4):747-56.
26. Gehr J, Birte G, and Ødegaard Nielsen M. Validation of the Danish version of the brief negative symptom scale. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2019;73(7):425-32.
27. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2021;64(1):e21.
28. Edwards CJ, Garety P, Hardy A. The relationship between depressive symptoms and negative symptoms in people with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(15):2486-98.
29. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res*. 2017;186:29-38.
30. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22(6):380-6.
31. Miller DD, Flaum M, Arndt S, Fleming F, Andreasen NC. Effect of Antipsychotic Withdrawal on Negative Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1994;11(1):11-20.
32. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(3):406-11.
33. Zhang X, Tang J, Zhang X, Abdelrahim MEA, Yin Z. Response efficacy and heterogeneity of

antipsychotic drugs in schizophrenia: Systemic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2022;37(1):e2808.

34. Osugo M, Whitehurst T, Shatalina E, Townsend L, O'Brien O, Mak TLA, et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;135:104568.
35. Leucht S, Chaimani A, Krause M, Schneider-Thoma J, Wang D, Dong S, et al. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2022;9(11):884-93.
36. Dong S, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Sifis S, Wang D, Burschinski A, et al. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2024;274(4):917-28.
37. Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):622-31.
38. Bighelli I, Rodolico A, Sifis S, Samara MT, Hansen WP, Salomone S, et al. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(8).
39. Salazar de Pablo G, Catalan A, Vaquerizo Serrano J, Pedruzo B, Alameda L, Sandroni V, et al. Negative symptoms in children and adolescents with early-onset psychosis and at clinical high-risk for psychosis: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2023;223(1):282-94.
40. Salazar de Pablo G, Rodriguez V, Besana F, Civardi SC, Arienti V, Marañña Garceo L, et al. Umbrella Review: Atlas of the Meta-Analytical Evidence of Early-Onset Psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2024;63(7):684-97.
41. NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. 2016.
42. Szulc A, Samochowiec J, Gałeczki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1. *Psychiatria Polska*. 2019;53(3):497-524.
43. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876-86.
44. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, Wadhwa A, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(3):187-205.
45. Yeh T-C, Correll CU, Yang F-C, Chen M-H, Tseng P-T, Hsu C-W, et al. Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. *Asian Journal of Psychiatry*. 2023;79:103375.
46. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.
47. Li X, Dai J, Liu Q, Zhao Z, Zhang X. Efficacy and safety of non-invasive brain stimulation on cognitive function for cognitive impairment associated with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.

Journal of Psychiatric Research. 2024;170:174-86.

48. Chen Y, Li Z, Yan C, Zou L. Is it more effective for anhedonia and avolition? A systematic review and meta-analysis of non-invasive brain stimulation interventions for negative symptoms in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(3):e14645.
49. Tseng P-T, Zeng B-S, Hung C-M, Liang C-S, Stubbs B, Carvalho AF, et al. Assessment of Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(8):770-9.
50. Sabé M, Hyde J, Cramer C, Eberhard A-L, Crippa A, Brunoni AR, et al. Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation Across Mental Disorders: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *JAMA Network Open.* 2024;7(5):e2412616-e.
51. Cheng PWC, Louie LLC, Wong YL, Wong SMC, Leung WY, Nitsche MA, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry.* 2020;53:102392.
52. Yu L, Fang X, Chen Y, Wang Y, Wang D, Zhang C. Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research.* 2020;224:2-10.
53. Patel S, Silvi S, Desai S, Rahman F, Depa N, Hanif S, et al. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression, Schizophrenia, and Obsessive-Compulsive Disorder: An Umbrella Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2023;25(5).
54. Chu MY, Li SB, Wang Y, Lui SSSY, Chan RCK. The effect of noninvasive brain stimulation on anhedonia in patients with schizophrenia and depression: A systematic review and meta-analysis. *Psych J.* 2024;13(2):166-75.
55. Lorentzen R, Nguyen TD, McGirr A, Hieronymus F, Østergaard SD. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia.* 2022;8(1):35.
56. Yi S, Wang Q, Wang W, Hong C, Ren Z. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms and cognitive functioning in schizophrenia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Research.* 2024;333:115728.
57. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul.* 2015;8(1):76-87.
58. Salehinejad MA, Siniatchkin M. Safety of noninvasive brain stimulation in children. *Curr Opin Psychiatry.* 2024;37(2):78-86.
59. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(12):995-1010.
60. Goh KK, Chen CY-A, Chen C-H, Lu M-L. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplements on psychopathology and metabolic parameters in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology.* 2021;35(3):221-35.
61. Fornaro M, Caiazza C, Billeci M, Berk M, Marx W, Balanzá-Martinez V, et al. Nutraceuticals and phytoceuticals in the treatment of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis "Nutra NMA

- SCZ". *Molecular Psychiatry*. 2025;30(1):168-87.
62. Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiat*. 2020;62:13-20.
63. Jeppesen R, Christensen RHB, Pedersen EMJ, Nordentoft M, Hjorthøj C, Köhler-Forsberg O, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;90:364-80.
64. Clark SD, Van Snellenberg JX, Lawson JM, Abi-Dargham A. Opioid antagonists are associated with a reduction in the symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(11):1860-9.
65. Goh KK, Wu T-H, Chen C-H, Lu M-L. Efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor modulator augmentation in schizophrenia: A meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(3):236-52.
66. Seetharam JC, Maiti R, Mishra A, Mishra BR. Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2022;68:102947.
67. Cai L, Liu L, Jiang Z, Liang Z, Yang Y. Efficacy and safety of Xiaoyao Pill combined with Western medicine in the treatment of schizophrenia: A Meta-analysis and Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(10):e37226.
68. Martins D, Paduraru M, Paloyelis Y. Heterogeneity in response to repeated intranasal oxytocin in schizophrenia and autism spectrum disorders: A meta-analysis of variance. *Br J Pharmacol*. 2022;179(8):1525-43.
69. Minichino A, Brondino N, Solmi M, Del Giovane C, Fusar-Poli P, Burnet P, et al. The gut-microbiome as a target for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of add-on strategies. *Schizophrenia Research*. 2021;234:58-70.
70. Romeo B, Willaime L, Rari E, Benyamina A, Martelli C. Efficacy of 5-HT<sub>2A</sub> antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2023;321:115104.
71. Sarris J, Marx W, Ashton MM, Ng CH, Galvao-Coelho N, Ayati Z, et al. Plant-based Medicines (Phytoceuticals) in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Meta-review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: Les médicaments à base de plantes (phytoceutiques) dans le traitement des troubles psychiatriques: une méta-revue des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés. *Can J Psychiatry*. 2021;66(10):849-62.
72. Vayısoğlu S, Karahan S, Anıl Yağcıoğlu AE. Augmentation of Antipsychotic Treatment with Memantine in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2019;30.
73. Yamada R, Wada A, Stickley A, Yokoi Y, Sumiyoshi T. Effect of 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Partial Agonists of the Azapirone Class as an Add-On Therapy on Psychopathology and Cognition in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJNPPY*. 2023;26(4):249-58.
74. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, Cheng G, Cai DB, He J, et al. Adjunctive minocycline for major mental disorders: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1215-26.
75. Kuppili PP, Menon V, Sathyanarayanan G, Sarkar S, Andrade C. Efficacy of adjunctive D-Cycloserine

- for the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(2):253-62.
76. Le GH, S. GE, Greg RT, Bing C, Yazen A, Ziji G, et al. Efficacy, safety, and tolerability of ulotaront (SEP-363856, a trace amine-associated receptor 1 agonist) for the treatment of schizophrenia and other mental disorders: a systematic review of preclinical and clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2023;32(5):401-15.
77. Zheng W, Li X-B, Shi Z-M, Yang X-H, Cai D-B, Ng CH, et al. Adjunctive Reboxetine for Schizophrenia: Meta-analysis of Randomized Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(01):5-13.
78. Samochowiec J, Szulc A, Bieńkowski P, Dudek D, Galecki P, Heitzman J, et al. Polish Psychiatric Association consensus statement on non-pharmacological methods in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatria Polska*. 2021;55(4):719-42.
79. Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *Bmj*. 2004;329(7474):1067.
80. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen T, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *Bmj*. 2005;331(7517):602.
81. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Rosenheck RA, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiat*. 2016;173(4):362-72.
82. Bond GR, Al-Abdulmunem M, Marbacher J, Christensen TN, Sveinsdottir V, Drake RE. A Systematic Review and Meta-analysis of IPS Supported Employment for Young Adults with Mental Health Conditions. *Adm Policy Ment Health*. 2023;50(1):160-72.
83. Dieterich M, Irving CB, Bergman H, Khokhar MA, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd007906.
84. Nielsen CM, Hjorthøj C, Killaspy H, Nordentoft M. The effect of flexible assertive community treatment in Denmark: a quasi-experimental controlled study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(1):27-35.
85. Nielsen CM, Hjorthøj C, Arnfred BT, Nordentoft M. Patient Outcomes of Flexible Assertive Community Treatment Compared With Assertive Community Treatment. *Psychiatric Services*. 2023;74(7):695-701.
86. Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2017;52:43-51.
87. Riehle M, Böhl MC, Pillny M, Lincoln TM. Efficacy of Psychological Treatments for Patients With Schizophrenia and Relevant Negative Symptoms: A Meta-Analysis. *Clinical Psychology in Europe*. 2020;2(3):1-23.
88. Lejeune JA, Northrop A, Kurtz MM. A Meta-analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Efficacy and the Role of Participant and Treatment Factors. *Schizophrenia Bulletin*. 2021;47(4):997-1006.
89. Swanson M. Various psychological treatments for schizophrenia across cognitive, affective, symptomatic, and functional domains: results from randomized controlled trials: Alliant International University; 2024.
90. Cella M, Roberts S, Pillny M, Riehle M, O'Donoghue B, Lyne J, et al. Psychosocial and behavioural

interventions for the negative symptoms of schizophrenia: a systematic review of efficacy meta-analyses. *The British Journal of Psychiatry*. 2023;223(1):321-31.

91. Xu F. Efficacy of Cognitive Behavioural Therapy in Controlling Negative Symptoms in Schizophrenic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Psychology*. 2025;60(3):e70045.
92. Hong Y, Chen Y, Bai Y, Tan W. Cognitive-behavioral therapy for the improvement of negative symptoms and functioning in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2025;20(5):e0324685.
93. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2015;42(3):588-99.
94. Vogel JS, van der Gaag M, Slofstra C, Knegtering H, Bruins J, Castelein S. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2019;279:295-305.
95. El Kirat H, Khattabi A, Khalis M, Belrhiti Z. Effects of physical activity and nutrient supplementation on symptoms and well-being of schizophrenia patients: An umbrella review. *Schizophr Res*. 2023;262:112-20.
96. Isabelinha B, Cruz-Ferreira A, Maximiano J, Almeida G. Effects of body-oriented therapies on the negative symptoms in people with schizophrenia: A systematic review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2023;33:189-201.
97. Geretsegger M, Mössler KA, Bieleninik Ł, Chen XJ, Haldal TO, Gold C. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(5).
98. Jia R, Liang D, Yu J, Lu G, Wang Z, Wu Z, et al. The effectiveness of adjunct music therapy for patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;293:113464.
99. Pedersen IN, Bonde LO, Hannibal NJ, Nielsen J, Aagaard J, Gold C, et al. Music Therapy vs. Music Listening for Negative Symptoms in Schizophrenia: Randomized, Controlled, Assessor- and Patient-Blinded Trial. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;Volume 12 - 2021.
100. Penney D, Sauv e G, Mendelson D, Thibaudeau  , Moritz S, Lepage M. Immediate and Sustained Outcomes and Moderators Associated With Metacognitive Training for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(5):417-29.
101. Melville G, Hoffman M, Pollock A, Kurtz MM. Do metacognitive therapies for schizophrenia-spectrum disorders work? A meta-analytic investigation. *Psychological Medicine*. 2024;54(8):1510-8.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje blev gennemført i perioden 23. april 2024 – 26. september 2024.

Der er foretaget to systematiske litteratursøgninger:

1. En søgning efter internationale guidelines fra 2014 til 23. april 2024.
2. En søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser) fra 2019 til 26. september 2024.

Den systematiske søgning efter internationale guidelines blev udført i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Canadian Journal of Psychiatry, American Psychiatric Association (APA), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), Dansk Psykiatrisk Selskab, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Sundhedsstyrelsen samt databaserne PubMed og PsycInfo.

Følgende relevante internationale guidelines af høj kvalitet blev identificeret: EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia (22), EPA guidance on treatment of negative symptoms (27) samt APA Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia (20). Følgende relevante internationale guideline af moderat kvalitet blev identificeret: Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (42). Følgende relevante internationale guideline af lav kvalitet blev identificeret: NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management (41).

Da de to EPA guidelines både var af høj kvalitet og de nyeste (udgivet i 2021, men baseret på litteratursøgning frem til 2019) samt specifikt beskæftigede sig med negative symptomer, er flere af anbefalingerne i nærværende retningslinje adapteret fra de to EPA-guidelines og deres evidensgrundlag. Af samme grund er den efterfølgende systematiske litteratursøgning afgrænset til sekundærlitteratur publiceret i perioden 2019-2024, dvs. litteratur, der er udgivet efter EPA-guidelines blev skrevet.

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser blev foretaget i databaserne PubMed og PsycInfo. Supplerende ad hoc-søgninger blev udført gennem referencer og forfatterens faglige netværk.

Inklusionskriterierne omfattede systematiske reviews og metaanalyser, der var publiceret siden 2019 og skrevet på dansk, engelsk, norsk eller svensk. Studierne skulle desuden omhandle enten udredning, sværhedsgradsvurdering eller behandling af negative symptomer, både farmakologisk og non-farmakologisk. Endelig blev kun studier, der inkluderede patienter med F2X-diagnoser, medtaget.

Søgeprotokollerne med søgestreng og søgestrategier for søgningerne er tilgængelige ved kontakt til Retningslinjefunktionen i SundK.

Efter endt litteratursøgning blev forfattergruppen ved den interne høring gjort opmærksomme på to nye metaanalyser omhandlende kognitiv terapi (91, 92). Begge udgivet i 2025. Retningslinjesekretariatet har godkendt, at de to metaanalyser ekstraordinært medtages i denne retningslinje, skønt de først er publiceret efter litteratursøgningens afslutning. Dette da metaanalyserne udløste en ny faglig vurdering og førte til, at en svag anbefaling mod kognitiv terapi til behandling af negative symptomer ændredes til en svag anbefaling for.

### Litteraturgennemgang

Forfattergruppen har anvendt systemet Covidence til at understøtte udvælgelsen af litteratur. Alle studier er screenet og vurderet af minimum to personer uafhængigt af hinanden, hvorefter der er opnået konsensus om de endeligt inkluderede studier

Anvendt sekundær litteratur til denne kliniske retningslinje er kritisk vurderet af metodekonsulenter i Retningslinjefunktionen. Internationale guidelines er vurderet med AGREE II, domæne 3. Systematiske reviews er vurderet med AMSTAR 2. Diagnostiske studier er vurderet med QUADAS-2.

Litteratur inkluderet i EPA guidelinen er ikke kvalitetsvurderet yderligere. Alle vurderinger kan rekvireres hos Retningslinjefunktionen.

Forfattergruppen har læst evidensen og har ekstraheret data fra guidelines, disse er blevet sammenholdt og herefter vurderet mhp. på bedst mulig syntese.

### Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Anbefaling 11 vedr. transkraniel magnetisk stimulation (TMS) er af forfatterne vurderet til at udløse potentielle betydelige merudgifter og publiceres med forbehold, indtil den er yderligere vurderet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Implementeringen af de resterende anbefalinger vurderes ikke at være forbundet øget ressourceforbrug sammenlignet med nuværende praksis.

### Formulering af anbefalinger

Forfatter gruppen har mødtes gentagne gange online i perioden juni 2024 til oktober 2025 samt haft 3 fysiske heldagsmøder, hvor evidensen og udkast til anbefalingerne er blevet drøftet. Grundet mængden af fundet litteratur er anbefalingerne først formuleret i 3 forfatterundergrupper, hvorefter anbefalingerne er gennemgået og drøftet med hele forfattergruppen. I situationer, hvor der er opstået uenighed omkring formuleringen af anbefalingerne, er det blevet drøftet i plenum indtil der er opnået konsensus.

Anbefalingerne er formuleret ud fra styrken af den tilgrundliggende evidens:

- Ved stærke anbefalinger for en intervention (A styrke) er anvendt termer såsom "anvend" eller "tilbyd".
- Ved stærke anbefalinger imod en intervention (A styrke) er anvendt termer såsom "anvend ikke".
- Ved svage anbefalinger for en intervention (B, C, D styrke) er anvendt termer såsom "overvej at".

- Ved svage anbefalinger imod en intervention (B, C, D styrke) er anvendt termer såsom "anvend kun efter nøje overvejelser..." eller "anvend ikke rutinemæssigt...".

I enkelte tilfælde er formuleringen af anbefalingen dog enten op- eller nedjusteret, hvis særlige forhold gør sig gældende. I disse tilfælde er det beskrevet i afsnittet "rationale for anbefalingen".

### Interessentinvolvering

Patienter samt andre ikke-DMPG'er har ikke været direkte involveret i udarbejdelsen af retningslinjen. Patient- og pårørendeforeninger har haft mulighed for kommentering i den offentlige høring. I DMPG'en for skizofreni sidder desuden en patient- og pårørenderepræsentant, som har medvirket til den faglige godkendelse af retningslinjen.

### Høring

Den kliniske retningslinje har været i intern faglig høring i DMPG'en for Skizofreni samt i offentlig høring i september og oktober 2025. Retningslinjen har været sendt til alle regioner, faglige selskaber, patientforeninger og er lagt offentligt tilgængelig på hjemmesiden med invitation til alle om at afgive høringssvar.

Forfattergruppen har modtaget høringssvar fra KAG Skizofreni under Region Hovedstadens Psykiatri, Region Hovedstadens Psykiatri, Socialpædiatrisk Udvalg under Dansk Pædiatrisk Selskab, Musikterapiklinikken, Psykiatrien Region Sjælland, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark (BUP-DK) samt Psykiatrien i Region Midtjylland. Efter endt høring har forfattergruppen gennemgået alle høringssvar og hvor relevant justeret retningslinjen og sendt den til endelig godkendelse ved DMPG Skizofreni og Lægedirektørforum.

### Godkendelse

#### Faglig godkendelse:

Retningslinjen er fagligt godkendt den 7. november 2025 i DMPG Skizofreni.

#### Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt den 17. november 2025 af Retningslinjefunktionen i SundK.

### Behov for yderligere forskning

Forskning bør rette sig mod udvikling og videreudvikling af redskaber, der kan fungere som støtte i forbindelse med diagnostisk udredning. Særligt er det vigtigt at designe studier, der understøtter differentieringen mellem primære negative og sekundær negative symptomer, og helt konkret mangler der et dansk oversættelses- og validerings-studie af CAINS.

Som nævnt i introduktionen anvender effektstudier ofte ældre rating-skalaer, f.eks. PANSS, der ikke inkluderer

alle 5 domæner af negative symptomer, hvilket kan medføre at man overser eller undervurderer effekten af interventioner. Det anbefales derfor, at man ved effektstudier omhandlende negative symptomer, supplerer med nye rating-skalaer såsom CAINS eller BNSS, så alle 5 domæner undersøges og om muligt adskilles. Gerne suppleret med andre metoder såsom self-assessment eller rating-skalaer der kun undersøger for et domæne af negative symptomer (22).

Mængden af evidens rettet mod udredning og behandling af negative symptomer hos børn og unge, er yderst sparsom, og det ville være ønskværdigt hvis denne undergruppe blev bedre repræsenteret. F.eks. udvikling af BNSS adapteret til brug hos børn og unge og valideret på dansk.

Ang. Farmakologisk behandling lader det til, at der i litteraturen ses nogen evidens for at behandling med glycin og N-Acetyl-cystein har effekt på negative symptomer. Dog er dette undersøgt som kosttilskud og ikke som registrerede lægemidler, og kan derfor for nuværende ikke anbefales. Yderligere forskning i dette kunne være oplagt.

Der mangler forskning af høj kvalitet i den form for kognitiv terapi, der er rettet specifikt mod negative symptomer. Der er også behov for flere studier (alternativt et større studie), der undersøger effekten af musikterapi på negative symptomer. Desuden er der behov for yderligere forskning i kognitiv remediering, herunder langtidsstudier, der kan belyse behandlingens vedvarende effekt på negative symptomer. Yderligere bør studier i højere grad fokusere på negative symptomer som primært interventionsmål for at styrke evidensgrundlaget for kognitiv remediering på dette område.

Endelig er der behov for forskning på effekten af psykoedukation for patienter, såvel som pårørende, samt på effekten af familieinterventioner på negative symptomer.

### Forfattere og habilitet

- Sofie Norlin Mølgaard, introduktionslæge i psykiatri, Ph.d.-studerende, Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri
- Mette Ødegaard Nielsen, speciallæge i psykiatri, Ph.d. klinisk lektor, overlæge, Psykiatrisk Center Glostrup, Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri
- Ulla Schierup Nielsen, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, klinisk lektor, overlæge, ph.d., Børne- og ungdomspsykiatrisk afdeling, Forskningsenhed for Børne- og Ungdomspsykiatri, Psykiatrien i Region Nordjylland.
- Merete Nordentoft, speciallæge i psykiatri, klinisk professor, overlæge, Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri
- Louise Birkedal Glenthøj, specialpsykolog i psykiatri, lektor, dr.med, ph.d., Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri
- Runhild Arendt, specialpsykolog i psykiatri, ekstern lektor, Afdeling for Psykoser, Aarhus Universitetshospital, Region Midtjylland

- Ida Marie Ørbech-Grønlund Jacobsen, speciallæge i psykiatri, overlæge, Psykiatrisk afdeling Aabenraa, Psykiatrien i Region Syddanmark (forperson for forfattergruppen)

Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje arbejder eller forsker inden for psykiatrien og har deltaget i faglige samarbejder, herunder forskningsprojekter, udvikling af forsøgsprotokoller, undervisning og deltagelse i ekspertmøder. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/>

Patientværdier/præferencer er i retningslinjen baseret på forfattergruppens kliniske vurdering. Det har ikke været muligt for forfattergruppen at inddrage patienter og pårørende ifm. udarbejdelse af retningslinjen ud over høringssvar. Ved fremtidig revision af retningslinjen kan overvejes mere systematisk inddragelse af patienter og pårørende for bedst muligt at kvalificere patientværdier/præferencer i retningslinjen.

### Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres hvert tredje år, hvilket betyder, at næste opdatering planlægges publiceret december 2028. DMPG for Skizofreni er ansvarlig for at iværksætte opdateringsprocessen og for at invitere forfattergruppens medlemmer - og eventuelt nye deltagere - til at medvirke.

For at lette den kommende opdatering er arbejdsprocessen arkiveret i gruppens fælles SharePoint-bibliotek, som indeholder dokumentation for søgestrategi, evidensstabeller, kvalitetsvurdering af de inkluderede studier samt øvrigt baggrundsmateriale.

Ved næste opdatering vil der blive foretaget en ny litteratursøgning med fokus på nytilkommen evidens inden for de områder, der indgår i denne retningslinje.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 2.1 af DMPG retningslinjeskabelonen.

## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Skizofreni databasen i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Ordforklaring til negative symptomer, de 5 domæner (de 5 A'er):

Med **anhedoni** (engelsk: anhedonia) menes manglende evne til at føle glæde, lyst og interesse. I klinikken er der oftere tale om hypohedoni end egentlig anhedoni. Nyere forskning tyder på, at det især er evnen til forventet nydelse ved fremtidige aktiviteter (forventningens glæde), der er ramt, omend ikke alle studier underbygger dette (21, 22). Anhedoni kan også ses ved depression, men hvor anhedoni/hypehedoni ved depressionen aftager/forsvinder, når depressionen er remitteret, er anhedoni/hypehedoni som primært negativt symptom ved skizofreni konstant og globalt forekommende med kun få og små fluktuationer over tid.

Med **asocialitet** (engelsk: asociality) menes, at patienten, grundet manglende interesse og behov for at skabe og indgå i sociale relationer, trækker sig fra kontakten med andre, søger ensomhed og derved isolerer sig socialt (5, 21, 22). Manglende interesse og behov for at skabe og indgå i sociale relationer kan også ses ved andre psykiske lidelser, bl.a. skizoid personlighedsstruktur og autismespektrumforstyrrelse.

Social tilbagetrækning kan også ses som sekundært symptom udløst af f.eks. paranoia, hallucinationer, mistroiskhed, angst eller depression. I disse tilfælde vil patienten imidlertid ofte føle sig ensom og have bevaret behov og interesse for at indgå i relation med andre, men magter det ikke grundet f.eks. frygt eller manglende overskud (21).

Med **sprogfattigdom**, **alogia** eller **alogi** (engelsk: alogia) menes, at patientens verbalt udtrykte sprog forringes kvantitativt. Patienten bliver tavs og mindre spontant talende, sætningerne gøres kortere og mere simple (5, 21, 22). Sprogfattigdom (alogia) som negativt symptom skal ikke forveksles med sproglige/formelle tankeforstyrrelser, idet disse udgør et andet og selvstændigt symptom ved skizofreni. Bemærk: I BNSS (bilag 2 og 3) anvendes alogia i stedet for sprogfattigdom, men de to termer dækker det samme.

Med **initiativløshed** (engelsk: **avolition**) menes, at patientens evne til at tage initiativ til samt fastholde målrettet aktivitet er væsentligt aftaget grundet manglende motivation, således at patienten fremstår træg, sløv, passiv og uden fremdrift (5, 21, 22). I klinikken er der oftere tale om initiativsvækkelse end helt ophævet evne til at tage initiativ. Bemærk: I BNSS (bilag 2 og 3) anvendes avolition i stedet for initiativløshed, men de to termer dækker det samme.

Med **affektaffladning** eller **dæmpet affekt** (engelsk: blunted affect) menes, at patientens evne til at udtrykke følelser via kropssprog såsom ansigtsmimik, stemmeføring og gestikulation er reduceret. Patienten fremstår uden emotionelt medsving (5, 21, 22). Bemærk: I BNSS (bilag 2 og 3) anvendes dæmpet affekt i stedet for affektaffladning, men de to termer dækker det samme.

Bilag 2:

Ligger som bilag til retningslinjen på hjemmesiden dmpg.dk

[BNSS Manual Dansk v2.0 2025.pdf](#)

Bilag 3:

Ligger som bilag til retningslinjen på hjemmesiden dmpg.dk

[BNSS scoringsark 2025.pdf](#)

Bilag 4:

Ligger som bilag til retningslinjen på hjemmesiden dmpg.dk

[Calgary depressions scala - Dansk](#)

[Calgary depressions scala – Dansk - Scoring](#)

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Regionernes sundhedsdirektører og psykiatridirektører har besluttet, at der skal arbejdes systematisk med at udvikle kvaliteten på psykiatriområdet, og at arbejdet med fordel kan organiseres og gennemføres med inspiration fra kræftområdet (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper - DMCG'erne). I forlængelse heraf har direktørkredsen besluttet, at der skal udvikles nye evidensbaserede retningslinjer inden for psykiatriområdet med bistand fra Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut og med anvendelse af den model, der anvendes der. Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMPG. Funktionen for Kliniske Retningslinjer i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet.

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på psykiatriområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens (typisk systematiske reviews og randomiserede studier) og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens (ekspertkonsensus). Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)".

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

Sundhedsøkonomisk analyse af

# rTMS til behandling af negative symptomer ved skizofreni





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

Udgiver  
Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut  
Hedeager 3  
8200 Aarhus N

[www.sundk.dk](http://www.sundk.dk)

Version 1.0  
Versionsdato: 29/01/26

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

---

# Indhold

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

# Resumé

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

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

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

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

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

# Baggrund

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

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

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

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

## Organisering af TMS-behandling

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

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

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

## Sundhedsøkonomisk analyse af ny retningslinje

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

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

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

# Metode

## Population

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

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

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

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

## Datagrundlag og studiedesign

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

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

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

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

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

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

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

## Omkostninger

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

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

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

## Teknologiomkostninger

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

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

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

diskonteringsrente på  
3,5%

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

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

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

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

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

## Personaleomkostninger til rTMS behandlingsforløb

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

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

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

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

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

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

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

## Patientafholdte omkostninger

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

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

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

Tabellen viser patientafholdte omkostninger inkluderet i CCA'en.

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

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

## Standardbehandling

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

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

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

## Følsomhedsanalyser

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

## Budgetkonsekvensanalyse

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

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

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

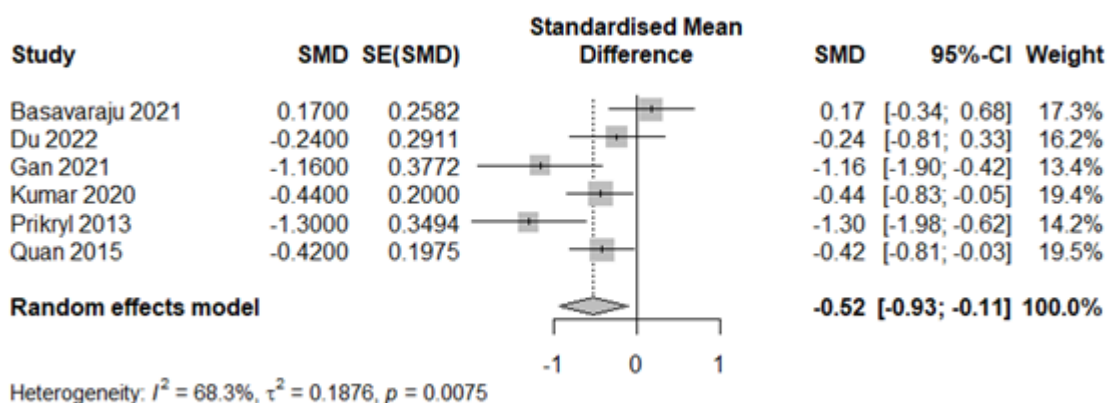
# Resultater

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

## Effekten af rTMS-behandling

### Total scoren

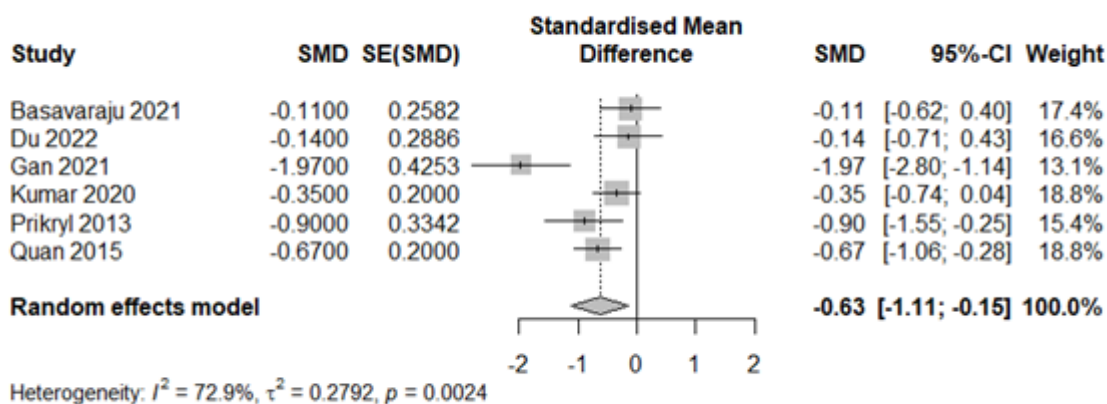
Meta-analysen for total scoren viser statistisk signifikant moderat effekt af rTMS (SMD =  $-0,52$ , 95% CI:  $-0,93$ ;  $-0,11$ ). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til høj effekt. Heterogeniteten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



### Anhedoni

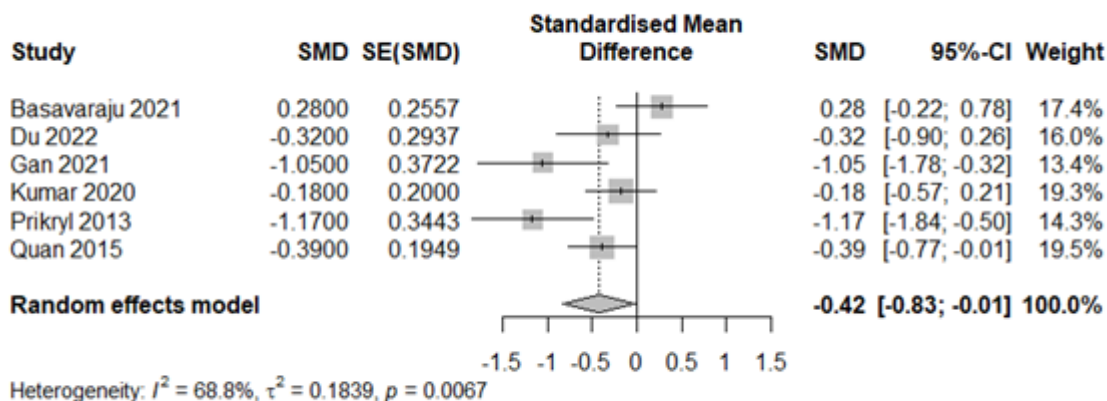
Meta-analysen viser en statistisk signifikant moderat effekt af rTMS på anhedoni (SMD =  $-0,63$ , 95% CI:  $-1,11$ ;  $-0,15$ ). Effekten indikerer en reduktion i symptomer til fordel for rTMS, men konfidensintervallet indikerer også at resultat kan variere fra lav til høj effekt. Heterogeniteten var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

interventionsparametre og protokol.



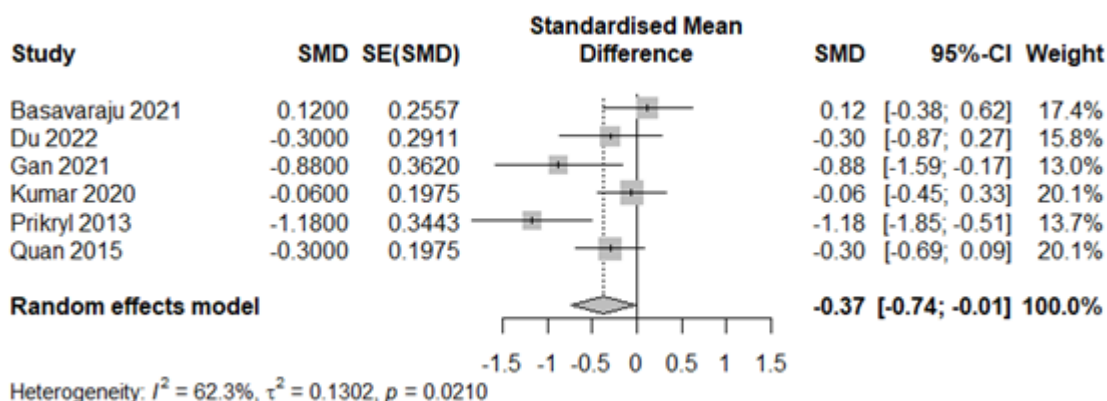
## Avolution

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



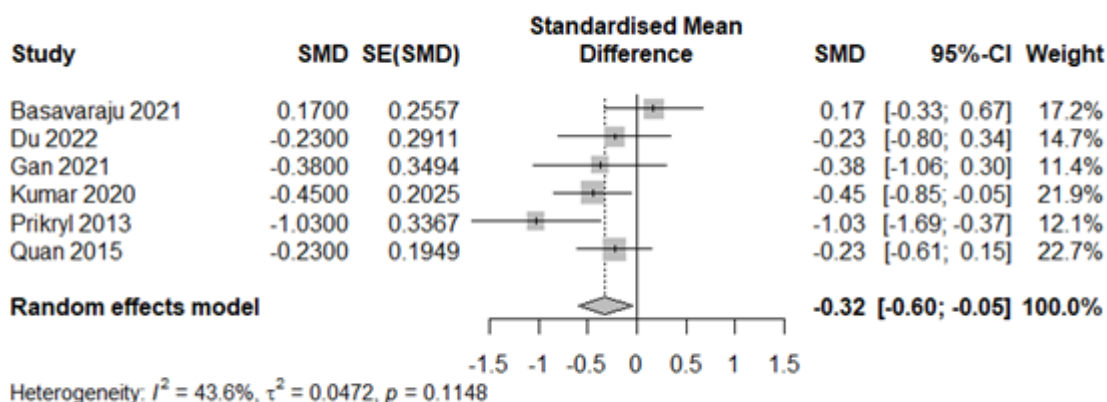
## Affektaffladning

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



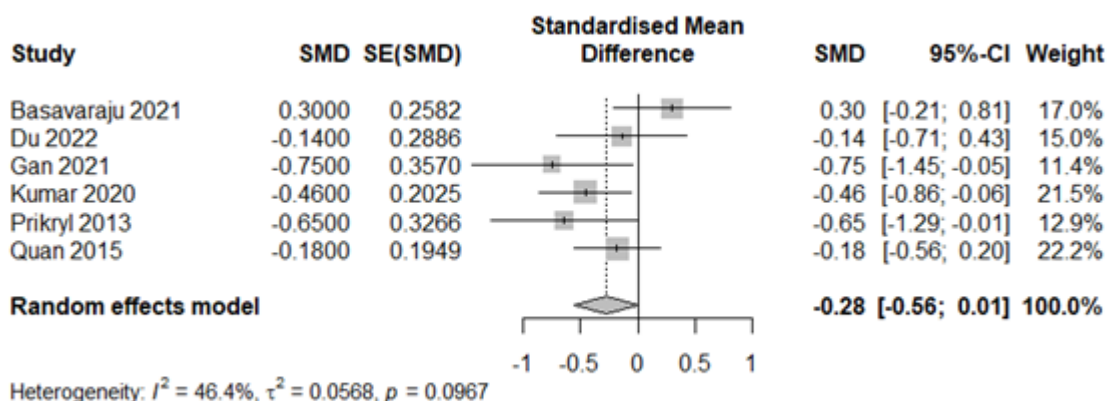
### Opmærksomhedsforstyrrelse

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



### Alogi

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



## Den sundhedsøkonomiske analyse

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

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

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

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

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

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

## Følsomhedsanalyser

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Budgetkonsekvens analyse

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

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

**Tabel 6 – Budgetkonsekvensanalyse**

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

# Sammenfatning

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Samlet vurdering

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

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

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

.

# Rådets beslutning

# Reference liste

## Reference List

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



## Parametre og information, der indgår i behandlingen af sager vedr. vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser af kliniske retningslinjer, i SundK Rådet

### Problemstilling

Når Rådet udarbejder rådgivning og anbefalinger baseret på vurderinger og sundhedsøkonomiske analyser vedr. kliniske retningslinjer, indgår der i drøftelser en række forskellige overvejelser.

Nærværende notat præsenterer de kontekstuelle beslutningsparametre, som indgår i drøftelserne, når Institutet præsenterer det foreliggende beslutningsgrundlag for Rådet.

Formålet er at skabe ensartethed i de informationer, som Rådet præsenteres for i forbindelse med dets udarbejdelse af anbefalinger og rådgivning. Det tilskynder til konsekvent og konsistent overvejelse af de pågældende parametre på tværs af anbefalinger og rådgivning, og det understøtter gennemsigtig kommunikation af, hvilke hensyn og overvejelser, der ligger til grund for den konkrete anbefaling eller rådgivning fra Rådet.

### Oplæg

Oplægget er, at parametrene skal være retningsangivende for hvilke informationer, er fremlægges i:

- Præsentation af sager på rådsmøder
- Sagsfremstillinger
- Anbefalings- og rådgivningsdokumenter/beslutningsnotater

Beslutningsparametrene skal altid adresseres i forbindelse med præsentationen af sager som tillæg til de øvrige fund for den konkrete sag.

Hvis det foreliggende beslutningsgrundlag ikke inkluderer informationer vedrørende nogle af beslutningsparametrene, angives det, at informationer herom ikke er vurderet relevante, ikke er indhentet, eller ikke eksisterer. I tillæg angives evidensgrundlaget for informationerne (systematisk litteratursøgning, data fra kvalitetsdatabaser, klinikerkonsensus, ekspertudtalelse(r), egne analyser, mv.).

**Box 1. Parametre og information, der indgår i sagsfremstillinger til brug for anbefalinger og rådgivning fra Rådet, når relevant og muligt.**

Beslutningsparameter	Baggrund og uddybning
<b>Patientgruppens alderskarakteristika</b>	<p><i>Angivelse af patientgruppens alderskarakteristika. Ofte fremstillet som gennemsnitsalder og fordeling.</i></p> <p><i>Patientgruppens alder giver en indikation af karakteristika for patientgruppen, der potentielt kan få gavn af de undersøgte interventioner.</i></p>
<b>Alvorlighed</b>	<p><i>Kort beskrivelse af sygdommens alvorlighed her ofte forstået som dødelighed og/eller påvirkning af livskvalitet.</i></p> <p><i>Formålet med de undersøgte interventioner bør være at kunne ændre patienternes prognose (livslængde eller livskvalitet) for at denne beslutningsparameter kan spille en rolle for Rådets anbefaling/rådgivning.</i></p>
<b>Sjældenhed og evidensgrundlag</b>	<p><i>Angivelse af prævalens eller incidens af den pågældende tilstand. Hvilken type data, der er relevante at vise, afhænger af den konkrete sag.</i></p> <p><i>Jf. det 7. princip (Medicinrådet) skal der sikres lige adgang for både store og små patientgrupper. Det skal være muligt at behandle med interventioner, som er afvist til standardbehandling. Det gælder f.eks. i forhold til at kunne yde behandling af høj kvalitet til patienter med sjældne sygdomme.</i></p> <p><i>Et højt niveau af sjældenhed kan potentielt spille en rolle ift. Rådets anbefaling, når det skal afveje f.eks. gevinster og økonomiske konsekvenser ved anbefaling af interventioner rettet mod sjældne sygdomme.</i></p> <p><i>Sjældenhed og eventuelt begrænset forskning kan indgå i afvejningen af hensynet til evidensniveauet.</i></p>
<b>Livskvalitet</b>	<p><i>Angivelse af patienternes baseliniveau af helbredsrelateret livskvalitet, den absolutte gevinst i helbredsrelateret livskvalitet, der opnås ved anvendelse af interventionerne og den relative forskel mellem interventionerne.</i></p> <p><i>Baseliniveauet af helbredsrelateret livskvalitet kan potentielt give en forbedret forståelse for den patientrelevante gevinst, der kan opnås ved anvendelse af de undersøgte interventioner.</i></p> <p><i>Formålet med de undersøgte interventioner bør være at kunne ændre patienternes prognose (livslængde eller livskvalitet) for at denne beslutningsparameter kan spille en rolle for Rådets anbefaling.</i></p>
<b>Den kliniske kontekst</b>	<p><i>Kort angivelse af hvilke (andre) behandlingsmuligheder, der er for patientgruppen for at identificere, hvordan de undersøgte interventioner potentielt vil finde anvendelse inden for behandlingsområdet for den undersøgte tilstand. I tillæg bør udviklingen inden for det terapeutiske område kort beskrives, herunder den forudgående udvikling i behandlingsmuligheder, samt hvilken udvikling der forventes inden for den kommende tid.</i></p> <p><i>Formålet er at understøtte Rådets vurdering af, om en eller flere af de undersøgte interventioner dækker behov, som ikke imødekommes i tilstrækkelig grad gennem de(t) nuværende patientforløb, samt om områ-</i></p>

	<p>det generelt er kendetegnet ved/ikke kendetegnet ved betydelige kliniske behandlingsmuligheder.</p>
<p><b>Kapacitet og ressourcenhensyn</b></p>	<p>Angivelse af eksisterende tilgængelighed af den nødvendige kapacitet, herunder med særligt fokus på om der kan forventes arbejdsbesparelser ved anvendelse af en eller flere af de undersøgte interventioner, samt om der sker forflytning eller forskydning i ressourcetræk mellem f.eks. sektorer eller personalegrupper.</p> <p>Kapacitet kan være betydende for realiserbarheden af interventioners potentiale. 'Kapacitet' forstås bredt, herunder fysiske ressourcer (operationsstuer, sengepladser, mv.), personaleressourcer, mv. Kapacitetsudnyttelse og -frigivelse kan derfor få betydning for Rådets anbefalinger.</p> <p>Denne parameter kan bl.a. ved anbefaling have betydning for hastigheden i implementering.</p>
<p><b>Konsekvenser uden for det konkrete speciale/fagområde og tværsektorielle konsekvenser</b></p>	<p>Angivelse af mulige konsekvenser uden for det konkrete speciale/fagområde og tværsektorielle konsekvenser. De angivne konsekvenser er ikke nødvendigvis udtømmende.</p> <p>'Konsekvenser' relaterer sig til afledte positive og negative konsekvenser ved Rådets beslutninger, såsom mulighed for stordriftsfordele ved anvendelse af interventioner på tværs af specialer (economics of scope), sandsynlighed for øget/mindsket efterspørgsel efter interventioner inden for andre fagområder eller sektorer som følge af Rådets beslutning, behov for (visitations-)retningslinjer og/eller organisatorisk setup for anvendelse af interventioner, for så vidt disse ikke eksisterer, mv.</p> <p>Denne parameter kan bl.a. have betydning for efterfølgende kommunikation til parter, der kan blive indirekte påvirket af Rådets beslutning.</p>

# Habilitetspolitik i SundK - høringsversion

## 1. Formål og baggrund

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK) arbejder på tværs af sundhedsvæsenet for at sikre ensartet og høj kvalitet i patientforløb – med mest mulig sundhed for ressourcerne.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK) varetager opgaver inden for udvikling, vurdering og opfølgning på kvalitet og patientsikkerhed i sundhedsvæsenet. Opgaverne omfatter navnlig kliniske kvalitetsdatabaser, kliniske retningslinjer, vurdering af behandlingsmetoder og sundhedsteknologi, patientsikkerhedsarbejde samt analyser og vidensproduktion til understøttelse af kvalitetsudvikling og prioritering.

Viden og anbefalinger fra SundK anvendes bredt i det danske sundhedsvæsen til kvalitetsudvikling og som retningsgivende dokumenter for patientbehandling i Danmark.

SundK's arbejde afhænger bl.a. af tillid til, at produkter udarbejdes af kvalificerede og upartiske personer. SundK's habilitetspolitik har derfor til formål at sikre uvildighed og troværdighed i instituttets virke.

Habilitetspolitikken skal således understøtte, at SundK's produkter ikke påvirkes af uvedkommende hensyn f.eks. interesser af personlig, institutionel eller økonomisk karakter, der kan svække tilliden til de involveredes upartiskhed i relation til arbejdet.

## 2. Anvendelsesområde og grundlag

Habilitetspolitikken tager udgangspunkt i Forvaltningslovens kapitel 2 om inhabilitet. Habilitetspolitikken omfatter også forhold, hvor der ikke træffes afgørelse i egentlig juridisk forstand. Det gælder udarbejdelsen af eksempelvis retningslinjer, anbefalinger, vurderinger, kvalitetsindikatorer mv, der har betydning for praksis i sundhedsvæsenet.

### FAKTABOKS

Habilitetspolitikken for SundK fungerer som et fortolkningsbidrag og en konkretisering af lovgivningen inden for SundK's ansvarsområde – og etablerer en fælles organisatorisk praksis for alle involverede i SundK's arbejde.

## 3. Forvaltningslovens definition af habilitet

Det følger af Forvaltningslovens beskrivelse af habilitet, at den, der virker inden for det offentlige, er inhabil i forhold til en bestemt sag, hvis vedkommende selv eller vedkommendes ægtefælle, børn og andre i nært slægtskab har en særlig personlig

eller økonomisk interesse i sagens udfald eller tidligere i samme sag har været repræsentant for nogen, der har en sådan interesse.

En person betragtes som inhabil, når der foreligger:

- En væsentlig personlig eller økonomisk interesse i sagens udfald (direkte eller via nærtstående).
- Tilknytning til virksomheder eller organisationer med særinteresser i sagen.
- Andre forhold, der kan rejse tvivl om personens upartiskhed.

Se desuden afsnit 5.3.

### *3.1 Om forskellen på interessekonflikt og habilitet*

En person kan godt være habil, selvom der foreligger en interessekonflikt. Det afgørende er, om interessekonflikten er så væsentlig, at der kan rejses rimelig tvivl om personens upartiskhed i den konkrete sag. Derfor er det vigtigt, at interessekonflikter vurderes konkret. Mange forhold skal blot oplyses, og vil ikke medføre inhabilitet.

Potentielle interessekonflikter vurderes af SundK for at afgøre, om der er risiko for, at personens uvildighed eller upartiskhed er kompromitteret. Hvis det vurderes, at der foreligger forhold, der udgør en væsentlig risiko for, at en interessekonflikt kompromitterer uvildighed eller upartiskhed, kan det føre til, at personen konstateres inhabil og derfor ikke må deltage i det pågældende arbejde. Når en person konstateres inhabil, vil det blive vurderet, om der er tale om generel eller specifik inhabilitet, se afsnit 5.1.

## **4. Habilitetserklæring – deklarering af interessekonflikt**

Habilitetserklæring er en erklæring, hvor en person oplyser (deklarerer) eventuelle forhold, der kan skabe interessekonflikter i relation til den opgave eller beslutningsproces, vedkommende skal deltage i.

Der anvendes habilitetserklæringer i SundK for at understøtte, at alle der deltager i arbejde i regi af SundK kan handle uvildigt og upartisk ved tidligt at identificere forhold, der kan påvirke upartiskheden. Habilitetserklæringerne er samtidig med til at skabe gennemsigtighed og åbenhed i processen og bidrager til ensartede procedurer, så alle behandles efter samme principper.

Habilitetserklæringen:

- Udfyldes som udgangspunkt ved opstart af en ansættelse, opgave eller udpegning til organ
- Opdateres ved væsentlige ændringer
- Fornyes mindst hvert år: Råd, Bestyrelse, Fagligt Udvalg og medarbejdere

- Fornyes mindst hvert tredje år: øvrige

Der udarbejdes ikke særskilte habilitetserklæringer for hver enkelt opgave, som den enkelte må være involveret i. Ved involvering i nyt arbejde skal den enkelte derfor gennemgå sin eksisterende habilitetserklæring for at vurdere, om den nye opgave giver anledning til en opdatering. På den baggrund kan SundK foretage en vurdering af habiliteten i forhold til den konkrete opgaveløsning.

#### 4.1 Ansvar

Det påhviler den enkelte person at oplyse om eventuelle udfordringer med habilitet. Den enkelte har til enhver tid ansvaret for at opdatere sin habilitetserklæring, hvis der opstår væsentlige ændringer eller konkrete forhold, der kan påvirke habiliteten i den enkeltes opgavevaretagelse. Dette gælder uanset, om der er gået under et/tre år siden den seneste indsendte habilitetserklæring.

#### 4.2 Hvem skal udfylde habilitetserklæring?

Der skal indhentes habilitetserklæringer for alle, der er involveret i opgaveløsning i tilknytning til SundK (herefter benævnt "medlemmer"):

- Medlemmer af bestyrelse, råd, det faglige udvalg
- Personer involveret i fagligt arbejde i regi af SundK, herunder
  - Styregrupper for kvalitetsdatabaser
  - Forfattergrupper som deltager i udarbejdelsen af kliniske retningslinjer, og visitationsretningslinjer
  - Fagudvalg for vurderinger og analyser
  - Patientrepræsentanter

Der kan være tilfælde, hvor det vil være relevant at indhente en habilitetserklæring hos øvrige personer.

Medarbejdere i SundK skal også udfylde en habilitetserklæring.

#### 4.2 Oplysninger i en habilitetserklæring

Udfyldelse af en habilitetserklæring afklarer følgende forhold:

- Aktuelle og nylige relationer og tilknytning (seneste 2 år) til en privat virksomhed eller privat organisation, som opererer indenfor SundK's opgaveområde (jf. punkt 1), herunder private hospitaler og klinikker, lægemiddelproducenter og -importører og medicoindustrien.

(herefter benævnt "virksomhed" herunder:

- Ejerskab (aktier, anparter mv.)

- Bestyrelses- eller ledelsesposter
- Økonomiske interesser og honorarbaseret arbejde (herunder deltagelse i advisory board, sponsorerede rejser, konferencedeltagelse, undervisning el.lign.)
- Patenter
- Ægtefælles/samlevers og børns aktuelle medejerskab, ansættelse, eller anden aktuelle tilknytning til en virksomhed
- Andre forhold, som bør indgå i vurderingen af inhabilitet.

## **5. Vurdering og håndtering af habilitet**

Når habilitetserklæringen er udfyldt, foretages der en konkret vurdering af, om der er risiko for inhabilitet. Vurderingen foretages af SundK's personale med juridisk indsigt eller under vejledning af jurister.

Vurderingen af habilitet tager udgangspunkt i oplysningerne, der er afgivet i habilitetserklæringen. Først identificeres eventuelle interessekonflikter, dvs. personlige, økonomiske eller andre forhold, der potentielt kan påvirke objektiviteten. Herefter vurderes det, om disse konflikter medfører inhabilitet, dvs. om vedkommende ikke bør deltage i sagen. Der vil som udgangspunkt ikke længere foreligge inhabilitet, når et forhold ligger mere end 2 år tilbage.

Medlemmer, der repræsenterer regioner, kommuner, offentlige hospitaler, faglige organisationer, patientforeninger osv. i udvalg og lignende, antages at varetage disse parters synspunkter. Det forhold at et medlem repræsenterer eller varetager en særlig interesse i en sag fører i udgangspunktet ikke til inhabilitet, når vedkommende er udpeget til at varetage denne interesse.

Ved uenighed om vurdering af inhabilitet med et medlem, forelægges sagen for SundK Direktionen.

### *5.1 Generel og speciel inhabilitet*

Hvis et medlem vurderes at være inhabilt, tages der stilling til, om der er tale om generel eller specifik inhabilitet.

Generel inhabilitet betyder, at medlemmet ikke kan deltage i arbejde relateret til SundK. Det indebærer, at vedkommende ikke kan indgå som medlem af et udvalg, en bestyrelse, et råd, et fagudvalg, en styregruppe eller lignende.

I andre tilfælde kan der være tale om speciel inhabilitet, hvor udelukkelsen kun vedrører bestemte sager eller beslutninger, hvor det ikke kan udelukkes, at uvedkommende hensyn kan påvirke upartiskheden. Dette kan betyde, at medlemmet ikke deltager i

møder, diskussioner og beslutninger, der vedrører den konkrete sag. En person kan med andre ord fortsætte med at deltage i et udvalg, en gruppe o.l., men skal undlade at deltage i den specifikke opgaveløsning, hvor vedkommende er inhabil.

## *5.2 Karensperiode*

Hvis et medlem må træde ud af en aktivitet på grund af inhabilitet, kan vedkommende – efter en konkret vurdering – genindtræde tidligst seks måneder efter den pågældende aktivitet. Denne periode fungerer som en karensperiode. Ved deltagelse i et advisory board gælder en karensperiode på 24 måneder, jf. punkt 5.3.1.

## *5.3 Forhold og typer af aktiviteter, der indgår i vurdering af habilitet*

Nedenfor fremhæves de væsentligste forhold og typer af aktiviteter, der indgår i SundKs vurdering af habilitet. Disse kan blandt andet omfatte:

- Advisory boards eller anden form for rådgivningsaktiviteter
- Deltagelse i forskningsaktiviteter eller -samarbejder
- Modtagelse af økonomisk støtte, honorar, sponsorering eller tilsvarende ydelser
- Deltagelse i møder, konferencer og lignende arrangementer
- Ejerskab af private virksomheder, som opererer indenfor SundK's opgaveområde
- Ejerskab af aktier

### *5.3.1 Advisory boards og anden form for rådgivningsaktiviteter*

Et advisory board er et rådgivende forum, som en virksomhed kan nedsætte med eksterne eksperter som sparringspartnere. Formålet er at få input til strategi, udvikling og forretningsmæssige beslutninger.

Rådgivningsaktiviteter – lønnede, såvel som ulønnede – omfatter situationer, hvor et medlem giver faglig sparring uden for et egentlig advisory board. Det kan fx være ved lukkede møder, workshops eller fokusgrupper, hvor kun én virksomhed deltager, og hvor specifikke emner drøftes efter virksomhedens ønske og interesser.

Rådgivningen kan omfatte bl.a. erfaringer med lægemidler eller medicinsk udstyr, viden om sygdomsområder samt input til patientinformation eller produktudvikling.

Det anses i udgangspunktet ikke som inhabilitet, hvis et medlem har deltaget i et advisory board eller rådgivning for en virksomhed uden relevante interesser eller produkter indenfor genstandsfeltet for det arbejde, som vedkommende indgår i i regi af SundK.

Det vil være tale om inhabilitet, hvis medlemmet har deltaget i advisory boards eller rådgivning inden for de seneste to år for en virksomhed med interesser eller produkter indenfor genstandsfeltet for det arbejde, som vedkommende indgår i i regi af SundK – eller efter indtrædelse i det pågældende arbejde i regi af SundK.

### *5.3.2 Deltagelse i forskningsaktiviteter eller -samarbejder*

Deltagelse i forskningsaktiviteter helt eller delvist finansieret af virksomheder kan medføre inhabilitet.

Risikoen opstår særligt, hvis forskningen vedrører et produkt eller et område, som er genstandsfelt for det arbejde, som vedkommende indgår i i SundK, og hvis medlemmet personligt modtager honorar eller forskningsmidler.

Deltagelse i forskningsaktiviteter, hvor finansieringen administreres af ansættelsesstedet (fx hospitalet), og medlemmet ikke personligt modtager betaling, anses som udgangspunkt ikke for inhabilitetsskabende. Det samme gælder deltagelse i f.eks. investigmøder relateret til igangværende studier, når rejse- og opholdsudgifter håndteres af ansættelsesstedet og refunderes direkte dertil, forudsat at omkostningsniveauet er rimeligt.

Derimod vil der som udgangspunkt foreligge specifik inhabilitet, hvis et medlem udfører forskning i privat regi med personlig betaling fra den pågældende virksomhed, der har interesser relateret til SundK's arbejdsområde.

### *5.3.3 Modtagelse af økonomisk støtte, honorar, sponsorering eller tilsvarende ydelser*

Modtagelse af betaling, honorar eller sponsorering fra virksomheder, der har interesser relateret til SundK's arbejdsområde, kan gøre modtageren inhabil.

Det anses som udgangspunkt ikke for inhabilitetsskabende, hvis betalingen er modtaget inden deltagelse i det pågældende arbejde i regi af SundK (medmindre der er tale om gentagne betalinger), eller hvis sponsoratet/den økonomiske støtte tildeles via hospitalets ledelse uden virksomhedens indflydelse, og hvor virksomheden alene yder økonomisk støtte uden at påvirke indhold eller deltagere.

Derimod anses det som inhabilitetsskabende, hvis et medlem efter udpegning eller ansættelse modtager betaling, honorar eller sponsorering fra en virksomhed der har interesser relateret til SundK's arbejdsområde, eller hvis virksomheden har indflydelse på tildeling eller udvælgelse af modtagere.

### *5.3.4 Deltagelse i møder, konferencer og lignende arrangementer*

Det er ikke inhabilitetsskabende at deltage i faglige arrangementer – heller ikke selv om de afholdes af en enkelt virksomhed.

Det vil dog som udgangspunkt være inhabilitetsskabende, hvis et medlem deltager aktivt som fx oplægsholder, underviser eller debattør i arrangementer, der:

- udelukkende arrangeres af én virksomhed med interesser indenfor det konkrete arbejde i regi af SundK
- omhandler lancering eller markedsføring af virksomhedens produkter, pipeline strategi eller forretningsforhold

Det anses ikke for inhabilitetsskabende at deltage aktivt som fx oplægsholder, underviser eller debattør i faglige arrangementer:

- arrangeret af virksomheder uden tilknytning til eller interesse indenfor det konkrete genstandsfelt, som vedkommende indgår i
- med flere arrangører/sponsorer, hvor virksomheden kun har en bagvedliggende, administrativ rolle

Deltagelse i bespisning i forbindelse med faglige arrangementer er ikke inhabilitetsskabende, forudsat at omkostningsniveauet er rimeligt. Der må ikke være tale om en privat middag<sup>1</sup>.

### 5.3.5 Ejerskab af aktier

Hvis et medlem selv, dennes ægtefælle/samlever eller ikke-myndige børn ejer aktier, anpartar eller lignende i virksomheder med interesse indenfor det konkrete arbejde i regi af SundK, vil dette som udgangspunkt medføre inhabilitet i forhold til deltagelse i arbejdet indenfor det pågældende område. Hvis et medlem selv, dennes ægtefælle/samlever eller ikke-myndige børn ejer aktier, anpartar eller lignende i virksomheder med interesser indenfor det konkrete faglige område, som medlemmet skal deltage i i regi af SundK, vil dette som udgangspunkt medføre inhabilitet. Aktiebesiddelsens størrelse er ikke afgørende.

Aktiebesiddelse vil kun medføre inhabilitet, når der er tale om direkte ejerskab i relevante virksomheder eller sektorer. Aktiebesiddelse gennem investeringsforeninger, pensionsordninger eller lignende er ikke omfattet, så længe den pågældende ikke har indflydelse på sammensætningen af investeringerne, og ordningen ikke er knyttet til en bestemt virksomhed.

Vurderingen af, om aktiebesiddelse m.v. kan føre til inhabilitet, sker i forhold til den konkrete opgave eller det område, som medlemmet skal arbejde med. Det er en forudsætning for evt. inhabilitet, at medlemmet er vidende om den nærmeste pårørendes aktiepost.

---

<sup>1</sup> En privat middag referer til en sammenkomst med få og inviterede deltagere, ofte arrangeret af én aktør. Da adgangen er begrænset, kan sådanne middage rejse habilitetsmæssige bekymringer, idet de kan opfattes som en personlig fordel eller en tæt relation til aktøren.

Det anses ikke for inhabilitetsskabende, at:

- eje aktier i virksomheder uden interesse indenfor det konkrete arbejde i regi af SundK, eller
- eje aktier via investeringsforeninger eller pensionsordninger uden direkte indflydelse på porteføljen.

Det anses som inhabilitetsskabende, hvis et medlem besidder aktieposter i virksomheder med interesse indenfor det konkrete arbejde i regi af SundK.

### *5.3.6 Ejerskab af privat virksomhed, som udbyder sundhedsydelse, herunder almen lægepraksis/klinik eller privat speciallægepraksis*

Det er som udgangspunkt ikke i sig selv inhabilitetsskabende, at en speciallæge eller alment praktiserende læge ejer en privat klinik, praksis eller virksomhed. Ejerskab – eller medarbejderejerskab – i en privat sundhedsvirksomhed udelukker derfor ikke automatisk deltagelse i arbejde i SundK.

Det afgørende for vurderingen af habiliteten, er om der i den konkrete sag foreligger en tilknytning, som indebærer, at medlemmets økonomiske interesser kan blive væsentligt påvirket af det arbejde, der udføres i SundK. I sådanne situationer kan der opstå inhabilitet. Der skelnes mellem ansættelse og ejerskab, idet almindelig ansættelse ikke anses for inhabilitetsskabende. Hvor en konkret opgave eller beslutning kan have væsentlig betydning for den pågældendes økonomiske interesser som ejer, kan der blive tale om inhabilitet.

## **6. Offentliggørelse**

Habilitetserklæringer fra medlemmer af bestyrelse, råd, det faglige udvalg, direktion og fagpersoner involveret i arbejde i regi af SundK (jf. punkt 4.2) offentliggøres på SundK's hjemmeside.

Erklæringerne fjernes som udgangspunkt en måned efter, at samarbejdet er afsluttet, medmindre der er faglige grunde til at bevare dem offentliggjort i en længere periode. Uaktuelle erklæringer journaliseres i SundK's arkiv og kan findes frem ved behov.

For direktionen offentliggøres habilitetserklæringer, så længe de er ansat i SundK.

Oplysninger om værdien af aktier og nærtståendes tilknytning til relevante virksomheder offentliggøres ikke, men indgår i den interne habilitetsvurdering og journaliseres. Personfølsomme oplysninger på den, der har udfyldt erklæringen, samt personoplysninger om pårørende anonymiseres inden offentliggørelse. Patienter/patientrepræsentanter kan få sløret sit navn.

## **7. Særlige situationer**

SundK kan undtagelsesvist og i helt særlige situationer beslutte at se bort fra en persons inhabilitet, i tilfælde, hvor statuering af inhabilitet kan føre til, at et udvalg mv. vil miste sin beslutningsdygtighed, eller hvis det vil være særligt betænkeligt, at det inhabile medlem ikke er med til at behandle sagen. Dispensation forudsætter altid en konkret og restriktiv vurdering af, om den inhabile persons deltagelse er uomgængeligt nødvendig. I vurderingen lægges vægt på, om den inhabile person har en særlig ekspertise, og om den pågældende beslutning, vurdering mv. ikke kan udsættes uden væsentlig skade for offentlige eller private interesser, f.eks. patienternes interesser. En eventuel dispensation er snævert afgrænset og gælder udelukkende for den konkrete sag eller opgave, som begrunder dispensationen. I sådanne tilfælde, vil SundK åbent deklarerer, at der foreligger inhabilitet, men samtidig redegøre for, hvorfor den pågældende fortsat deltager i det konkrete arbejde.

SundK vil således kunne dispensere fra ovenstående regler i situationer, hvor det skønnes nødvendigt. Det er direktionen for SundK, som kan træffe beslutning om dispensation, og begrundelsen skal fremgå af direktionsreferatet.

## **8. Ikrafttræden af habilitetspolitik**

Habilitetspolitikken træder i kraft den xx

Bestyrelsen for SundK forelægges oversigt over sager vedr. inhabilitet i SundK én gang årligt.

Eventuelle ændringer af habilitetspolitikken skal forelægges til bestyrelsens beslutning.