

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Für neurologische Erkrankungen

**GEBRAUCHSINFORMATION FÜR
BEHANDELNDE ÄRZTE**

September 2023

Copyright ©2023 InSightec – Image Guided Treatment Ltd. („INSIGHTEC“)

Alle Rechte vorbehalten

Exablate 4000 Halterungstyp 1.0 und 1.1, Gebrauchsinformationen für verordnende Ärzte, *PUB41005889, Revision 4*

Übersetzt aus PUB41008291. Überarbeitung 2

Das Exablate® MR-geführte fokussierte Ultraschallsystem (Exablate 4000 oder Exablate Neuro), die Verarbeitungssoftware und die dazugehörige Dokumentation sind die vertraulichen geschützten Informationen von INSIGHTEC. Nur Lizenznehmer von INSIGHTEC haben das Recht, die hierin enthaltenen Informationen zu nutzen. Nur Lizenznehmer, denen ausdrücklich Kopier- und/oder Übertragungsrechte eingeräumt wurden, haben das Recht, diese Informationen zu kopieren und/oder zu übertragen. Jegliche nicht genehmigte Nutzung, Offenlegung, Anführung, Weitergabe oder Reproduktion dieser vertraulichen Informationen wird im vollen, juristisch möglichen, Umfang verfolgt.

INSIGHTEC ist weder in irgendeiner Weise haftbar noch verpflichtet in Bezug auf Personen- und/oder Sachschäden, die sich aus der Verwendung dieser Software ergeben, wenn diese Verwendung nicht unter strikter Einhaltung der Anweisungen und Sicherheitsvorkehrungen in den jeweiligen Bedienungsanleitungen, einschließlich aller Ergänzungen dazu, in allen Produktetiketten und gemäß den Garantie- und Verkaufsbedingungen dieser Software erfolgt, noch wenn Änderungen an der enthaltenen Software vorgenommen werden, die von INSIGHTEC nicht genehmigt wurden.

Benutzerseitig bereitgestellte Programme oder Protokolle werden von INSIGHTEC weder validiert noch garantiert. Die Verwendung der mit dieser vom Benutzer bereitgestellten Software oder mit diesen Protokollen erhaltenen Daten liegt in der alleinigen Verantwortung des Benutzers.

Anwender sollten sich des Risikos einer Übertragung von Computerviren durch Dateitransfer und den Austausch von Datenträgern bewusst sein.

Marken von Drittanbietern sind das alleinige Eigentum dieser Anbieter.

Die Spezifikationen können ohne Vorankündigung und in Übereinstimmung mit den geltenden Vorschriften und Gesetzen geändert werden.



InSightec, Ltd.

5 Nachum Heth St. PO Box 2059
Tirat Carmel 39120 Israel
www.insightec.com



Obelis s.a.
Bd. General Wahis 53,
1030 Brussels, Belgium

Das in diesem Dokument beschriebene Exablate-System für transkraniellen MR-geführten fokussierten Ultraschall wird auch als Exablate 4000 oder Exablate Neuro bezeichnet.

Warnung

Der behandelnde Arzt muss für die Durchführung neurochirurgischer Eingriffe nach lokalem Recht ausgebildet und zertifiziert sein.

Dieses Gerät darf nur von Ärzten eingesetzt werden, die in der MR-Bildgebung geschult sind und eine spezifische Schulung zum Geräteeinsatz absolviert und ein gültiges Zertifikat einer solchen Schulung erlangt haben.

Das Exablate-Gerät erfordert eine präventive Wartung, die durch INSIGHTEC bzw. deren autorisierte Anbieter durchzuführen ist. Sollte keine ordnungsgemäße Wartung erfolgen, darf das Gerät nicht betrieben werden.

INSIGHTEC ist bei jedem ungewöhnlichen Verhalten zu benachrichtigen, um zu klären, ob der Einsatz des Geräts zulässig ist oder ob Wartungsarbeiten durchzuführen sind.

Die Nutzung des Geräts ohne ordnungsgemäße Wartung kann zu ernsthaften Verletzungen führen.

Lesen Sie vor der Anwendung sämtliche Anweisungen – einschließlich Kontraindikationen, Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen – sorgfältig durch. Die Nichtbeachtung dieser Anweisungen kann zu ernsthaften Verletzungen bei den Patienten führen.

Sowohl für die Magnetresonanzbildgebung als auch für den Einsatz von Exablate sind spezielle Schulungen unverzichtbar, um eine korrekte Durchführung und einen sicheren Einsatz dieses Geräts zu gewährleisten.

Ärzte sollten sich vor der ersten Verwendung von Exablate an ihren lokalen INSIGHTEC-Vertreter wenden, um Informationen über Schulungen und die erforderliche Zertifizierung zu erhalten.

Dieses Dokument und diese Anleitung sind nicht für den Gebrauch in den Vereinigten Staaten von Amerika bestimmt.

Inhaltsverzeichnis

KAPITEL 1: ÜBERSICHT	5
1.1. Beschreibung des Geräts	5
1.2. Vorgesehener Zweck.....	5
1.3. Zielgruppe	5
KAPITEL 2: KRITERIEN FÜR DIE PATIENTENAUSWAHL	6
2.1. Kriterien für die Patientenauswahl	6
2.2. Kontraindikationen	6
2.3. Warnungen	8
KAPITEL 3: ERWARTETE NEBENWIRKUNGEN.....	10
KAPITEL 4: ERWARTETER KLINISCHER NUTZEN	11
4.1. Essentieller Tremor	11
4.1.1. Klinische Schlüsselstudie.....	11
4.1.2. Daten aus der Anwendungsbeobachtung.....	14
4.2. Bilaterale Behandlung eines essentiellen Tremors.....	17
4.2.1. Zusammenfassung der klinischen Studie.....	17
4.3. Tremordominante Parkinson-Krankheit	20
4.3.1. Zusammenfassung der klinischen Studie.....	20
4.4. Parkinson-Krankheit.....	22
4.4.1. Zusammenfassung der klinischen Studie.....	22
4.5. Neuropathischer Schmerz.....	25
4.5.1. Zusammenfassung der klinischen Studie.....	25
KAPITEL 5: ANWENDUNGSBEOBACHTUNG – GEWONNENE ERKENNTNISSE.....	27
KAPITEL 6: LITERATURHINWEISE	30

KAPITEL 1: ÜBERSICHT

1.1. Beschreibung des Geräts

Das Exablate Neuro von InSightec überträgt Energie in Form von fokussiertem Ultraschall durch einen intakten Schädel in das Gehirngewebe. Das Gewebe am Brennpunkt des Ultraschallstrahls wird bis zum Punkt irreversibler thermischer Koagulation erhitzt, während umliegendes Gewebe unversehrt bleibt. Mit der Zeit wird das abladierte Gewebe nach und nach vom Körper absorbiert.

Das fokussierte Ultraschallsystem wird innerhalb eines Magnetresonanztomographen (MRT) betrieben. Die MR-Bildgebung liefert Bilder der Anatomie des Patienten, die verwendet werden, um den Zielbereich festzulegen und die Behandlung zu planen. Während des Verfahrens werden diese MR-Bilder ebenfalls vom Exablate-System genutzt, um Thermokarten in Echtzeit zu erfassen und den Temperaturanstieg zu überwachen.

Tabelle 1: Konfiguration des Exablate-Systems	
Allgemeine Bezeichnung	MRgFUS
Handelsbezeichnung	Exablate Neuro
Modell	4000
Typ der Halterung	1.0 und 1.1
Anwendung	Neuro

1.2. Vorgesehener Zweck

Das transkranielle MR-geführte fokussierte Ultraschallsystem, Exablate System 4000 (Typ 1.0 und Typ 1.1), ist für die thermische Ablation von Zielbereichen im Thalamus, Subthalamus und Pallidum des Gehirns, mittels thermisch fokussierter Ultraschallenergie unter vollständiger MR-Planung und Wärmebildkontrolle, bestimmt. Das System kann zur Behandlung von essentiellen Tremor (unilaterale und/oder schrittweise bilaterale Behandlungen), idiopathischer Parkinson-Krankheit (unilaterale Behandlungen) und von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden.

1.3. Zielgruppe

Patienten, die an neurologischen Erkrankungen wie essentiellen Tremor, idiopathischer Parkinson-Krankheit oder neuropathischen Schmerzen leiden.

KAPITEL 2: KRITERIEN FÜR DIE PATIENTENAUSWAHL

2.1. Kriterien für die Patientenauswahl

- Der Patient muss in der Lage sein, sich einem hochauflösenden CT-Scan zu unterziehen.
- Der Patient muss in den MR-Tunnel passen und darf über keine Kontraindikationen verfügen – dies gilt ebenfalls für gegebenenfalls erforderliche Kontrastmittel.
- Der Thalamus, der Subthalamus und das Pallidum müssen auf den MR-Bildern erkennbar sein.
- Der Patient muss in der Lage sein, dem Arzt Sinnesempfindungen während der Prozedur mitzuteilen; das Verfahren erfordert keine Allgemeinnarkose.
- Der Patient muss in der Lage sein, den Sonikations-Stopp-Schalter frei zu betätigen.
- Der Patient muss vor der tatsächlichen Behandlung rasiert werden.
- Der Patient litt in der Vergangenheit nicht unter Klaustrophobie, die nicht auf Medikamente anspricht.
- Für Patienten mit einer Parkinson-Krankheit mit motorischen Symptomen und Dyskinesien:
 - Der Patient spricht auf Levodopa an, d. h. die motorische Unterskala des MDS-UPDRS ist im medikamentösen Zustand um mindestens 30 % gesunken.
- Bei Patienten, bei denen eine schrittweise bilaterale Behandlung vorgesehen ist, sollte die letzte Behandlung mindestens 9 Monate zurückliegen (nur bei Thalamotomie bei essentiellen Tremor).

2.2. Kontraindikationen

- Patienten mit MRT-bezogenen Kontraindikationen (z. B. Vorhandensein von metallischen Implantaten, die mit der MRT nicht kompatibel sind, schwere Klaustrophobie, Reaktion auf Kontrastmittel).
- Patienten, bei denen sich energieabsorbierende Strukturen oder empfindliche Gewebe (z. B. Schädelimplantate, chirurgische Klammern, Shunts, Elektroden, Patches in Hirnhaut oder Schädel usw.) im Strahlenweg des Ultraschalls nicht vermeiden lassen.

- Patienten mit gleichzeitig aktiver Infektionskrankheit und/oder schweren Allergien mit Fieber.
- Patienten, bei denen ein Hirntumor oder eine Gefäßanomalie diagnostiziert wurde.
- Patienten, deren Krankengeschichten im vergangenen Jahr Anfälle, Gehirnblutungen, Schlaganfälle oder jegliche Koagulopathien aufweisen.
- Patienten, die unter der Einwirkung von Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern stehen, die bekanntermaßen, innerhalb der Halbwertszeit der jeweiligen Medikamente, das Risiko für Blutungen erhöhen.
- Patienten, denen in den letzten 24 Stunden vor der Behandlung ein Kontrastmittel (z. B. CT, MRT) verabreicht wurde.
- Patienten mit schwerer instabiler Hypertonie, die nicht medikamentös kontrolliert werden kann (diastolischer Blutdruck > 100 unter Medikation).
- Patienten mit instabilem Herzstatus.
- Patienten, die ein Verhalten aufweisen, das auf den Missbrauch von Alkohol oder anderen Suchtmitteln schließen lässt.
- Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung (mehrere CVAs; oder CVA während der letzten 6 Monate).
- Patienten, bei denen Risikofaktoren für intraoperative oder postoperative Blutungen vorliegen.
- Patienten, bei denen die CT- und/oder MRT-Bildgebung einen auffälligen Befund zeigt (z. B. Hirntumor, zerebrale Gefäßmissbildung, Shunt usw.).
- Für Patienten mit einer Parkinson-Krankheit mit motorischen Symptomen und Dyskinesien:
 - bei denen das Hoehn-und-Yahr-Stadium im medikamentösen Zustand 3 oder höher ist.
 - bei denen eine erhebliche kognitive Beeinträchtigung (MMSE \leq 24) vorliegt.
 - bei denen eine instabile psychische Erkrankung mit aktiven unkontrollierten depressiven Symptomen, Psychosen, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und/oder Suizidgedanken vorliegt, die nicht seit 3 Monaten dauerhaft mit Antidepressiva behandelt wird.

- Bei Patienten, bei denen eine schrittweise bilaterale Behandlung des essentiellen Tremors vorgesehen ist:
 - Der Patient weist einen Wert von $\geq 16,5$ auf der physikalischen Subskala des Dysphagia Handicap Index auf oder es wurde eine Dysphagie diagnostiziert
 - Der Patient weist einen Wert von < 22 im Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test auf
 - Patient mit klinisch signifikanter Sprachstörung, die von einem Logopäden festgestellt wurde

2.3. Warnungen

Hinweis: Vorsichtsmaßnahmen zum technischen Betrieb des Exablate-Systems finden Sie in der Bedienungsanleitung.

- Eine längere Ruhigstellung kann zu einem erhöhten Risiko für eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) führen. Um dies zu vermeiden, sollten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen dieses Risiko nicht gemindert werden kann. Die zu behandelnden Patienten sollten während der gesamten Behandlung im MRT Kompressionsstrümpfe tragen.
- Eine falsche Zielerfassung kann zu Therapieversagen und Nebenwirkungen führen. Es ist wichtig, das Echtzeit-Feedback des Patienten und des Systems während der gesamten Behandlung zu überwachen, um die Zielposition zu bestätigen und bei Bedarf anzupassen.
- Achten Sie darauf, dass die Schallwandlerschnittstelle vollständig mit Wasser und ohne Luftblasen befüllt ist, damit eine ausreichende akustische Kopplung gewährleistet werden kann, sowie dass der Schallwandler und der Kopfraum mechanisch gesichert sind.
- Vergewissern Sie sich vor Beginn der Behandlung, dass der Patient den Sonikations-Stopp-Schalter betätigen kann. Im Falle auftretender Schmerzen kann ein Versagen des Stoppens zu Verletzungen führen.
- Stellen Sie sicher, dass die Kopfhaut des Patienten gründlich rasiert ist und dass alle Narben oder Kopfhautläsionen innerhalb des Behandlungsbereichs markiert wurden, um Hitzeentwicklung/Verbrennungen an der Kopfhaut zu minimieren.

- Vor der eigentlichen Prozedur muss ein CT-Scan durchgeführt werden, um die Schädelparameter und etwaige Kalkablagerungen im Behandlungsweg zu identifizieren. Diese Bilder werden an das MR-Gerät übertragen und mit den Echtzeit-MR-Bildern synchronisiert.
- Eine genaue Kalibrierung der Ausrichtung des Schallwandlers zu Beginn der Behandlung ist entscheidend für das korrekte Gewebe-Targeting und zur Vermeidung von Verletzungen des nicht zu behandelnden Gewebes. Führen Sie die geometrische Verifizierung vor der Behandlung durch, um die korrekte Ausrichtung vor der Behandlung sicherzustellen.
- Wenn die MR-Thermokarten während des Verfahrens nicht überwacht werden, kann dies zu einer unbeabsichtigten Erwärmung von Nicht-Zielgewebe führen, was zu einer dauerhaften Schädigung dieses Gewebes führen kann. Der Bediener muss den Vorgang abbrechen, wenn keine MR-Thermometriedaten verfügbar sind oder sich diese als unzuverlässig erweisen.
- Stellen Sie sicher, dass im Zirkulationsbereich, zwischen Schallwandler und Schädel des Patienten nur entgastetes Wasser verwendet wird, um Luftblasen im System zu vermeiden, die zu Hautverbrennungen führen können.
- Eine unzureichende Kühlzeit zwischen den Ultraschallbehandlungen kann zu Wärmeentwicklung führen, die schwere Schäden an gesundem Gewebe außerhalb des Zielvolumens zur Folge haben kann. Die Kühlzeit zwischen den Ultraschallbehandlungen wird automatisch entsprechend der tatsächlichen Energieabgabe und den Beschallungsparametern skaliert und darf nicht verkürzt werden.
- Wird der knöcherne Schädel stark erwärmt, kann auch das an den Schädelknochen angrenzende Gewebe die Wärme absorbieren und geschädigt werden. Um diese Schäden zu vermeiden, sollte die Erwärmung des Schädelknochens minimiert werden – dies kann sowohl durch Zirkulation von kaltem Wasser über die Außenfläche des Schädels (Vermeidung der Erwärmung der äußeren Grenze zwischen Schädel und Haut) als auch durch Auswahl von Zielregionen im Gehirn in einer Tiefe, die mindestens 2,5 cm vom Schädel entfernt ist (Vermeidung der Erwärmung der inneren Grenze zwischen Schädel und Gewebe), erfolgen.

KAPITEL 3: ERWARTETE NEBENWIRKUNGEN

Zu den am häufigsten zu erwartenden potenziellen Nebenwirkungen, die nach einer MRgFUS-Behandlung auftreten können, gehören: Gangstörungen (Gleichgewichtsstörungen/Ataxie/schwankender Gang), Dysmetrie, Schwindel/Müdigkeit, Empfindungsstörungen wie Parästhesien, Sprachstörungen (Dysarthrie), Schluck- oder Geschmacksbeeinträchtigungen (Dysphagie/Hypogeusie/Dysgeusie) und Schwäche.

Eine Zusammenfassung sicherheitsrelevanter Ereignisse aus klinischen Studien und Daten aus der Anwendungsbeobachtung ist Kapitel 4 zuzunehmen.

KAPITEL 4: ERWARTETER KLINISCHER NUTZEN

Der erwartete klinische Nutzen bei essentiellm Tremor und tremordominanter idiopathischer Parkinson-Krankheit ist die Linderung des Tremors, bei der Pallidotomie der Parkinson-Krankheit die Linderung des Tremors sowie eine Verringerung der Muskelsteifheit und bei neuropathischen Schmerzen die Schmerzlinderung. Die in diesem Kapitel dargestellten Informationen stammen aus klinischen Studien und Daten der Anwendungsbeobachtung und beschreiben die Wirksamkeit, Sicherheit und Beständigkeit.

4.1. Essentieller Tremor

4.1.1. Klinische Schlüsselstudie

Studiendesign – eine prospektive, randomisierte, zweifach verblindete, multizentrische, zweiarmige Cross-over-Studie (mit Exablate behandelte Gruppe im Vergleich zu einer mit Gruppe mit Exablate-Scheinbehandlung) zur Behandlung des medikamentenresistenten Tremors bei Patienten mit essentiellm Tremor (ET) unter Verwendung von Exablate Neuro.

Für die Studie qualifizierten sich 76 Patienten mit idiopathischem medikamentenresistentem essentiellm Tremor, die zufällig im Verhältnis 3:1 entweder der Exablate-Behandlungsgruppe (56 Patienten) oder der Scheinbehandlungsgruppe (20 Patienten) zugeteilt wurden.

Endpunkte der Studie –

Sicherheitsendpunkt: Die Sicherheit von Exablate wurde durch eine Bewertung der Inzidenz und des Schweregrads von gerätebezogenen unerwünschten Ereignissen ab dem Behandlungstag für die Dauer von 12 Monaten bestimmt.

Wirksamkeitsendpunkt: Die Wirksamkeit wurde anhand einer validierten Tremor-Bewertungsskala bewertet: der Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) für ET-Patienten. Die Bewertung des Tremors erfolgte mittels CRST, Teil A und B. Zusätzlich wurden die Beständigkeit (gemessen mittels Erfragung des CRST des Oberarms) und die Alltagsfunktionen der Patienten (gemessen mittels CRST, Teil C) während der Studie verfolgt.

Studienergebnisse – ^[1]

Sicherheitsergebnisse: Insgesamt zeigte die Zusammenfassung der sicherheitsrelevanten Daten, dass keine schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Ereignisse im Zusammenhang mit dem Gerät oder dem Verfahren auftraten. Während der Schlüsselstudie wurden weder in der Exablate-Gruppe noch in der Scheinbehandlungsgruppe unerwartete unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Gerät gemeldet.

In der „Exablate-Gruppe“ umfassten die unerwünschten Ereignisse Gangstörungen bei 36 % und Parästhesien oder Taubheitsgefühle bei 38 % der Patienten; diese unerwünschten Ereignisse traten nach 12 Monaten noch bei 9 % bzw. 14 % der Patienten auf. Es traten außerdem Gangstörungen mit Ataxie auf, die bei der postoperativen neurologischen Untersuchung (bei 20 %) und nach 12 Monaten (bei 4 %) festgestellt wurden.

Ein Patient erlitt 6 Wochen nach der Thalamotomie eine transitorische ischämische Attacke, die nicht mit dem Exablate-Verfahren in Verbindung gebracht wurde.

Eine detaillierte Auflistung aller unerwünschten Ereignisse findet sich in **Tabelle 2**:

Unerwünschtes Ereignis		FUS-Thalamotomieverfahren (N = 56)				Scheinbehandlung (N = 20)
		Unmittelbar	7 Tage	3 Monate	12 Monate	Unmittelbar
Anzahl der Patienten (Prozent)						
Parästhesie oder Taubheitsgefühl	Gesicht und Hand	6 (11 %)	5	5	5 (9 %)	
	Gesicht, Lippen und Zunge	8 (14 %)	6	6	2 (4 %)	
	Hand und Finger	6 (11 %)	5	2	1 (2 %)	1 (5 %)
	Bein	1 (2 %)	1	1		
Geschmacksbeeinträchtigung		3 (5 %)	2	2	2 (4 %)	
Gangstörung	Ataxie, objektiv bei der Untersuchung festgestellt	11 (20 %)	10	2	2 (4 %)	
	„Schwankend“ oder „kein Gleichgewicht“, subjektiv berichtet	9 (16 %)	8	7	3 (5 %)	1 (5 %)
Dysmetrie, Extremitäten		7 (12 %)	7	5	2 (4 %)	
Schwäche, kontralateral		2 (4 %)	2	2	1 (2 %)	
Dysarthrie		1 (2 %)	1	1		
Dysphagie		1 (2 %)	1	1		
Kopfschmerzen, die > 1 Tag andauern		8 (14 %)	4	2		4 (20 %)
Müdigkeit		3 (5 %)	3	1		1 (5 %)
Gestörtes Gleichgewichtsgefühl		5 (9 %)	5	3	1 (2 %)	
Tinnitus		3 (5 %)	3			
Empfindungen oder Ereignisse während des Verfahrens	Kopfbeschwerden: „Hitze“ oder „Druck“	17 (30 %)				
	Schwindel: „schwindlig“	12 (21 %)				
	Übelkeit	11 (20 %)				2 (10 %)
	Erbrechen	2 (4 %)				
	Kribbeln der Kopfhaut	4 (7 %)				1 (5 %)
	Rückenschmerzen	5 (9 %)				1 (5 %)
	Ängste	3 (5 %)				2 (10 %)
	Schmerzen, Ödeme oder Blutergüsse an der Fixierungsstelle, die auf das Platzieren des stereotaktischen Rahmens zurückzuführen sind	17 (30 %)				7 (35 %)

Tabelle 2: In der Schlüsselstudie nach bis zu 12 Monaten gemeldete unerwünschte Ereignisse

Wirksamkeitsergebnisse: Der mittlere Score verbesserte sich beim Handtremor (höchster möglicher Wert, 32) nach 3 Monaten in der Thalamotomiegruppe um 47 % und in der Scheinbehandlungsgruppe um 0,1 %. Die Verbesserung hielt über den gesamten 12-monatigen Studienzeitraum an.

Der mittlere Tremor-Gesamtscore gemäß CRST verbesserte sich nach 3 Monaten um 41 % und nach 12 Monaten um 35 %. Diese Verbesserung konnte bei der Scheinbehandlung nicht beobachtet werden. Die Daten sind im folgenden Diagramm dargestellt (**Abbildung 1**).

Der Invaliditäts-Gesamtscore gemäß Teil C der CRST wies nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung auf (eine Verringerung des Scores um 62 % vom Ausgangswert bis 3 Monate danach); die Verbesserung hielt auch nach 12 Monaten noch an.

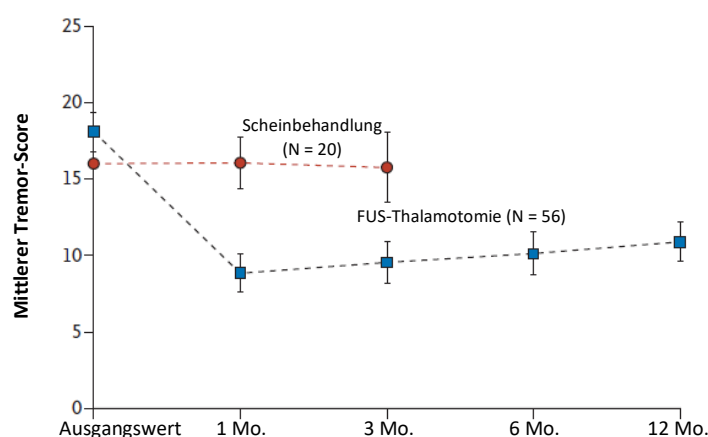


Abbildung 1: In der Schlüsselstudie nach bis zu 12 Monaten gemeldete CRST

4.1.2. Daten aus der Anwendungsbeobachtung

Sicherheitsaspekt –

- 1) Sicherheitsanalyse von 186 Patienten mit ET, die im Rahmen des FDA-Zulassungsantrags (P150038) an 14 Zentren mittels MRgFUS-Thalamotomie behandelt wurden, gefolgt von einer einjährigen Nachuntersuchung (Fishman et al. 2018 ^[2]).
 - Die meisten behandlungsbedingten UEs waren in diesen Studien leicht (79 %) oder mäßig (20 %). Nur 5 Fälle (1 %) wurden als schwerwiegend eingestuft.

- Von den 5 schwerwiegenden Fällen traten 2 vorübergehend auf und dauerten weniger als 3 Tage nach dem Eingriff an (allgemeine Müdigkeit und beschallungsbedingte Kopfschmerzen verschwanden am selben Tag). Darüber hinaus hielten 2 Fälle von Gleichgewichtsstörungen und 1 Fall von Ataxie länger als 12 Monate an.

Tabelle 3 fasst die UEs nach der MRgFUS-Thalamotomie nach Art und Schweregrad zusammen (N = 186 Patienten/443 Ereignisse).

	Leicht	Mäßig	Schwer
Rahmenbedingt	39 (9 %)	3 (0,7 %)	0
Beschallungsbedingt	132 (30 %)	55 (12,4 %)	2 (0,4 %)
Thalamotomiebedingt			
Empfindung	84 (19 %)	8 (2 %)	
Sprache	15 (3 %)	2 (0,4 %)	
Gleichgewicht	59 (13 %)	14 (3,2 %)	3 (0,7 %)
Kraft	23 (5 %)	4 (1 %)	
Gesamt	352 (79 %)	86 (20 %)	5 (1 %)

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse, die in mehreren Zulassungsstudien nach bis zu 12 Monaten gemeldet wurden

2) Anekdotische Sicherheitsinformationen, die nach der Schlüsselstudie auftraten:

- Ein einzelnes Zentrum veröffentlichte Daten über 2 Patienten, die nach der Behandlung eine Dystonie entwickelten (Martino et al, 2019^[3]).

Die Autoren empfehlen, dass die Patienten sorgfältig auf begleitende Dystonien untersucht und vor dem potenziellen Risiko einer Verschlimmerung oder Demaskierung der Dystonie trotz Tremorverbesserung gewarnt werden sollten.

- Im Rahmen einer 2018 durchgeführten, lokalen ET-Studie in Japan berichtete ein Patient für eine Dauer von 1 Jahr über thalamische Schmerzen nach der Behandlung, die sich als Cheiro-Oral-Syndrom und Hyperalgesie darstellten.

Wirksamkeitsaspekt –

Wirksamkeitsanalyse von 179 ET-Patienten, die mittels unilateraler Thalamotomie an internationalen Multizentren im Rahmen der Schlüssel- und Phase-IV-Studien behandelt wurden, gefolgt von einer einjährigen Nachuntersuchung (Krishna et al. 2019 ^[4]).

- Insgesamt verbesserte sich der mittlere Tremor-Score nach 3 Monaten um 60,7 %. Die Verbesserung hielt über den gesamten 12-monatigen Studienzeitraum an (57,9 %). Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied in den Ergebnissen zwischen den Gruppen der Schlüsselstudie und der Phase-IV-Studie, wobei der Tremor in der Gruppe der Phase-IV-Studie eine stärkere Verbesserung aufwies, was möglicherweise auf eine Lernkurve bei der FUS-Thalamotomie hindeutet.
- Die Lebensqualität, gemessen durch CRST, Teil C, verbesserte sich nach 3 Monaten um 70,7 % und hielt auch nach einem Jahr noch an.
- Ein niedrigeres Alter und eine kürzere Krankheitsdauer wurden als signifikante Prädiktoren für die Ergebnisse nach einer MRgFUS-Behandlung beobachtet, ähnlich wie der beschriebene Effekt der Krankheitsdauer bei DBS-Behandlungen der Parkinson-Krankheit.

Beständigkeitsaspekt –

Die Wirksamkeit und Beständigkeit der MRgFUS-Behandlung bei ET-Patienten wurde nach 3-jähriger Nachuntersuchung der im Rahmen der Schlüsselstudie behandelten Patienten bewertet. 52 von 75 Patienten erreichten dabei eine Dauer von 36 Monaten (Halpern et al. 2019 ^[5]).

- Der Median-Score verbesserte sich von einem Ausgangswert von 20 Punkten auf 8 Punkte nach 6 Monaten und blieb nach 36 Monaten bei 8 Punkten, was einer Verringerung des Medians um 56 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht.
- Der Invaliditäts-Score (gemessen mittels CRST, Teil C) verringerte sich 3 Jahre nach der MRgFUS-Behandlung um 63 %. Der QUEST-Gesamtscore zeigte nach 36 Monaten eine Verbesserung von 50 %.

Die Veränderung der Tremor- und Lebensqualität-Scores nach der MRgFUS-Behandlung ist in den folgenden Diagrammen dargestellt (Abbildung 2).

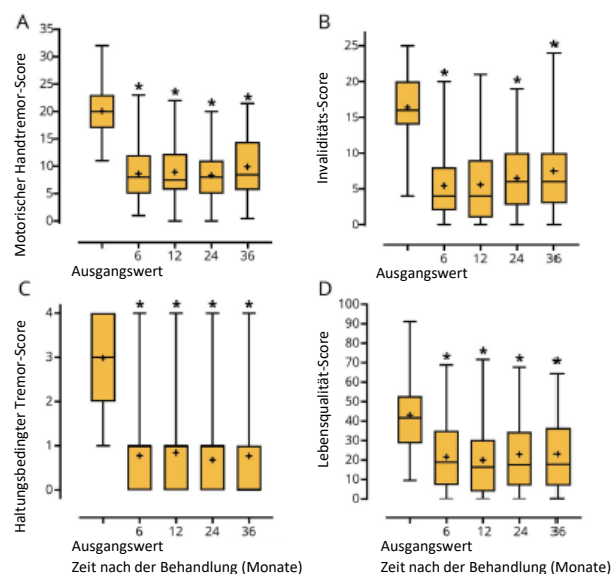


Abbildung 2: Tremormessungen in der Schlüsselstudie nach bis zu 3 Jahren

Die horizontale Linie in der Mitte jedes Kästchens stellt den Medianwert dar, und das Kästchen erstreckt sich vom 25. bis zum 75. Perzentil. (Halpern et al, 2019)

4.2. Bilaterale Behandlung eines essentiellen Tremors

4.2.1. Zusammenfassung der klinischen Studie

Studiendesign – Prospektive, offene, multizentrische, einarmige und mehrstufige klinische Studie. 51 Patienten, die zuvor mit dem unilateralen Exablate-Verfahren behandelt wurden, wurden in 7 Zentren in den USA in die Studie aufgenommen.

Endpunkte der Studie –

Sicherheitsendpunkt: Klinische Beurteilungen und neurologische Untersuchungen vom ersten Tag der bilateralen Behandlung bis zum 12-monatigen Nachuntersuchungszeitraum.

Wirksamkeitsendpunkt: Prozentuale Veränderung des CRST 3 Monate nach dem Verfahren, für die in dieser Studie behandelte sekundäre Tremorseite.

Studienergebnisse –

Sicherheitsergebnisse: Es traten keine schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Ereignisse im Zusammenhang mit dem Gerät auf. Es wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Gerät gemeldet.

Zu den wichtigsten unerwünschten Ereignissen, im ersten Monat nach der Behandlung, gehörten Parästhesie oder Taubheit (33 %), Dysarthrie (29 %), Ataxie (23 %), Gleichgewichtsstörungen (18 %) und Dysgeusie (14 %). Da einige dieser Ereignisse von vorübergehender Natur sind (z. B. aufgrund von Ödemen nach der Behandlung), erweist sich das Profil der unerwünschten Ereignisse nach 6 Monaten als zutreffender. Dieses umfasst Parästhesien oder Taubheit (bei 16 % der Patienten), Dysarthrie (14 %), Ataxie (14 %) und Dysgeusie (6 %). Alle anhaltenden unerwünschten Ereignisse sind leicht, mit Ausnahme eines mäßigen Ereignisses in jeder der folgenden Kategorien: Dysphagie, Gleichgewichtsstörungen/schwankender Gang, Dysgeusie.

Ein Patient litt unter einer schweren Harnwegsinfektion, die als verfahrensbedingt eingestuft wurde (durch die Verwendung eines Foley-Katheters während des Verfahrens) und nach 2 Wochen abgeklungen war.

Eine umfassende Liste, aller unerwünschten Ereignisse bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten, ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Beschreibung des UE	Prävalenz ≤ 1 M	Prävalenz ≤ 3 M	Prävalenz ≤ 6 M	Anhaltende Prävalenz > 6 M
Taubheit/Kribbeln	17 (33,4 %)	11 (21,6 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)
Dysarthrie	15 (29,4 %)	10 (19,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Ataxie	12 (23,5 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Schwankender Gang/Gleichgewichtsstörungen	9 (17,6 %)	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Dysgeusie	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	3 (5,9 %)
Gangstörungen	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)
Dysphagie	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	3 (5,9 %)	3 (5,9 %)
Hypogeusie	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)
Dysmetrie	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Müdigkeit	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0
Veränderungen der Stimme	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0	0
Sialorrhoe	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Hypoästhesie	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)

Beschreibung des UE	Prävalenz ≤ 1 M	Prävalenz ≤ 3 M	Prävalenz ≤ 6 M	Anhaltende Prävalenz > 6 M
Trockener Mund	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Schwindel	1 (2,0 %)	0	0	0
Diplopie, intermittierend	1 (2,0 %)	0	0	0
Abnehmende Synchronizität	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Schwäche	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
HWI	1 (2,0 %)	0	0	0
Kopfschmerzen	1 (2,0 %)	0	0	0
Hängendes Gesicht	1 (2,0 %)	0	0	0

Tabelle 4: In der bilateralen ET-Studie gemeldete unerwünschte Ereignisse

Wirksamkeitsergebnisse: Der mittlere Score verbesserte sich bei Tremor/Motorik (CRST, Teil A und B) um 66 %, von $0,6 \pm 0,2$ zu Beginn der Behandlung auf $0,2 \pm 0,2$ nach 3 Monaten. Diese Verbesserung hielt auch nach 6 Monaten an (**Abbildung 3**).

Der mittlere Score für die Haltung der oberen Extremitäten gemäß CRST (Teil A) verbesserte sich um 81,2 %, von $2,5 \pm 0,8$ zu Beginn der Behandlung auf $0,6 \pm 0,9$ nach 3 Monaten, und hielt auch nach 6 Monaten an.

Der Invaliditäts-Gesamtscore gemäß CRST, Teil C verbesserte sich um 73,1 %, von $10,3 \pm 4,7$ zu Beginn der Behandlung auf $2,2 \pm 2,8$ nach 3 Monaten, und hielt auch nach 6 Monaten an.

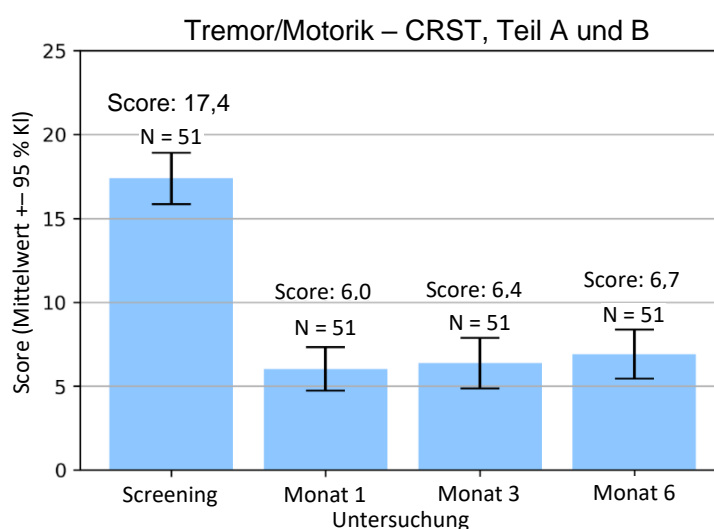


Abbildung 3: Durchschnittsscore für Tremor/Motorik gemäß CRST, Teil A und B bei stufenweiser, bilateraler ET-Behandlung

4.3. Tremordominante Parkinson-Krankheit

4.3.1. Zusammenfassung der klinischen Studie

Studiendesign – eine prospektive, multizentrische, randomisierte, scheinkontrollierte und zweifach verblindete klinische Studie. 27 Patienten mit idiopathischer TDPD mit medikamentenresistentem Tremor wurden in die Studie aufgenommen und zufällig im Verhältnis 2:1 entweder der aktiven Exablate-Behandlungsgruppe oder der Scheinbehandlungsgruppe zugeteilt. Bei der Untersuchung im 3. Monat wurde Patienten der Scheinbehandlungsgruppe ein Wechsel zur aktiven Exablate-Behandlung ermöglicht. Die Ergebnisse aller Patienten wurden bis zum 12. Monat nach der Exablate-Behandlung verfolgt.

Endpunkte der Studie –

Sicherheitsendpunkt: Die Sicherheit von Exablate wurde durch eine Bewertung der Inzidenz und des Schweregrads von gerätebezogenen unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ab dem Behandlungstag für die Dauer von 12 Monaten bestimmt.

Wirksamkeitsendpunkt: Die Wirksamkeit wurde anhand einer validierten Tremor-Bewertungsskala bewertet: Die Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) für ET-Patienten. Die Bewertung des Tremors erfolgte mittels CRST, Teil A und B.

Studienergebnisse –

Sicherheitsergebnisse: Die Daten dieser Studie zeigen ein sehr günstiges Sicherheitsprofil des Exablate-Verfahrens in der TDPD-Population. Von allen Ereignissen in der Exablate-TDPD-Gruppe traten 71 % vorübergehend auf und waren 72 Stunden später nicht mehr vorhanden. Alle Ereignisse sind in **Tabelle 5** aufgeführt.

Bei zwei Patienten traten durch die Thalamotomie bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Beide Fälle resultierten aus einem lokalen Hirnödem und einer Ausbreitung der Läsion in Richtung der Capsula interna:

- Bei einem Patienten trat eine Hemiparese unter Ausdruck einer Ataxie auf, sodass nach der Entlassung eine Gehhilfe erforderlich war. Das Ereignis klang nach 30 Tagen ab.
- Bei einem Patienten trat 1 Tag nach der Behandlung eine Hemiparese auf.

Bezug zum Gerät	Körpersystem	Bezeichnung des unerwünschten Ereignisses	Inzidenz (%)		
			Leicht	Mäßig	Schwer
Verfahrensbedingt	Allgemeine	Müdigkeit	2 (10 %)	0	0
	Bewegungsapparat	Schwächung des Bewegungsapparats	1 (5 %)	0	0
	Nerven	Dysgnosie	1 (5 %)	0	0
	Vestibulär	Schwindel	1 (5 %)	0	0
Thalamotomiebedingt	Bewegungsapparat	Dysmetrie	1 (5 %)	0	0
		Gangstörung	2 (10 %)	0	0
		Hemiparese	0	2 (10 %)	0
		Gleichgewichtsstörung	4 (20 %)	0	0
	Nerven	Dysmetrie	1 (5 %)	1 (5 %)	0
		Ataxie	1 (5 %)	0	1 (5 %)
		Taubheit/Kribbeln	6 (30 %)	0	0
	Neurologisch	Taubheit/Kribbeln	1 (5 %)	0	0
		Schwankend	1 (5 %)	0	0
Vorübergehend (≤ 3 Tage)	Kardiovaskulär	Hypertonie	1 (5 %)	0	0
		Synkope	1 (5 %)	0	0
	Dermatologisch	Beschallungsbedingte Rötung	0	1 (5 %)	0
	Auge	Gesichtsfeldausfall	1 (5 %)	0	0
	Magen-Darm	Übelkeit/Erbrechen	3 (15 %)	2 (10 %)	0
	Bewegungsapparat	Gleichgewichtsstörung	1 (5 %)	0	0
		Lagerungsbedingte Schmerzen	2 (10 %)	1 (5 %)	0
	Nerven	Gleichgewichtsstörung	1 (5 %)	0	0
		Ängste	0	2 (10 %)	0
		Dysgnosie	2 (10 %)	0	0
		Taubheit/Kribbeln	5 (25 %)	0	0
	Schmerz/Unwohlsein	Kopfschmerzen	5 (25 %)	6 (30 %)	0
		Beschallungsbedingte Kopfhautschmerzen	0	1 (5 %)	0
		Beschallungsbedingte Kopfschmerzen	2 (10 %)	2 (10 %)	1 (5 %)
	Vestibulär	Schwindel	6 (30 %)	1 (5 %)	0

Tabelle 5: In der klinischen TDPD-Studie gemeldete unerwünschte Ereignisse

Wirksamkeitsergebnisse: ^[6]

- Der Handtremor, gemessen mittels Teil-Scores nach CRST A+B im medikamentösen Zustand, verbesserte sich nach der FUS-Thalamotomie (n = 20) um 62 % gegenüber einem Ausgangswert von 17 Punkten und nach der Scheinbehandlung (N = 7) um 22 % gegenüber einem Ausgangswert von 23 Punkten (**Abbildung 4**).
- Nach 3 Monaten wurden in der Behandlungsgruppe Verbesserungen bei allen CRST-, UPDRS- und PDQ-39-Scores für das sekundäre Ergebnis beobachtet.
- Es wurde eine offensichtliche Placebo-Antwort beobachtet, die nach 3 Monaten abnahm.

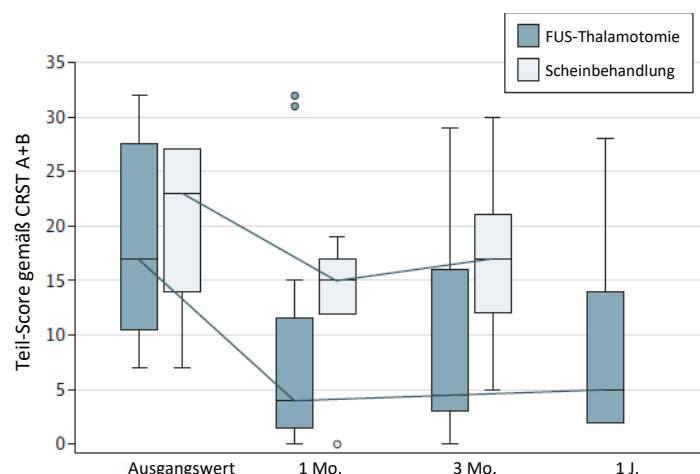


Abbildung 4: CRST in der klinischen TDPD-Studie nach bis zu 1 Jahr

4.4. Parkinson-Krankheit

4.4.1. Zusammenfassung der klinischen Studie

Studienaufbau – eine prospektive, zweiarmige, scheinkontrollierte, randomisierte (3:1), multizentrische Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit der unilateralen Exablate-Pallidotomie bei medikamentenresistenter, fortgeschrittener idiopathischer Parkinson-Krankheit. Die Patienten unterzogen sich (eigentliche oder Scheinbehandlung, je nach Randomisierung) einer einseitigen Pallidotomie an der symptomdominanten Seite des GPi.

Endpunkte der Studie –

Sicherheitsendpunkt: Die Sicherheit wurde durch eine Bewertung der Inzidenz und des Schweregrads von gerätebezogenen unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ab dem Behandlungstag bis zur Nachuntersuchung nach 12 Monaten bestimmt.

Wirksamkeitsendpunkt: Die Wirksamkeit wurde durch den Unterschied in der Responder-Rate der Exablate-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bewertet. Das Ansprechen auf die Behandlung basierte darauf, ob ein Patient einen minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied entweder im MDS-UPDRS Teil III (motorische Untersuchung der Extremitäten auf der behandelten Seite ohne Medikamente) ODER im UDysRS Objective Impairment (mit Medikamenten) ohne Verschlechterung bei der anderen Beurteilung erreichte.

Studienergebnisse

Sicherheitsergebnisse: Die Sicherheitsanalyse basierte auf 92 Patienten (68 Exablate-Patienten und 24 Scheinpatienten), die bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung zur Verfügung standen.

In der Exablate-Gruppe trat nur ein schwerwiegendes Ereignis auf. Ein Patient erlitt eine Lungenembolie, die mit der unmittelbaren Reise vor und nach dem Exablate-Verfahren zusammenfiel. Das DSMB stufte sie aufgrund der Vorsichtsmaßnahmen als verfahrensbedingt ein.

Die verfahrensbedingten und pallidotomiebedingten Ereignisse sind in der folgenden **Tabelle 6** aufgeführt. Bei den abgeklungenen UEs trat eine Besserung in der Regel innerhalb von 1 Woche bis 3 Monaten auf. Bei den als verfahrensbedingt eingestuften UEs handelt es sich im Allgemeinen um Ereignisse, die dauerhaft sind und in Verbindung mit dem Verfahren stehen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen usw. Andere als pallidotomiebedingt aufgeführte UEs ähneln den Arten von Ereignissen, die bei der Ablation/Stimulation des Globus pallidum berichtet wurden.

Bezug zum Gerät	Körpersystem	Bezeichnung des unerwünschten Ereignisses	EXABLATE GRUPPE (N = 68)	
			N	%
Verfahrensbedingt	Kardiovaskulär	Lungenembolie	1	1,5 %
	Allgemeine	Müdigkeit	1	1,5 %
	Nerven	Schwindel	3	4,4 %
	Schmerzen/ Unwohlsein	Kopfschmerzen	3	4,4 %
		Beschallungsbedingte Schmerzen	1	1,5 %
Pallidotomiebedingt	Nerven	Dysarthrie	2	2,9 %
		Hängendes Gesicht	1	1,5 %
		Gangstörungen	1	1,5 %
		Schluckauf	2	2,9 %
		Gleichgewichtsstörung	1	1,5 %
		Erhöhter Speichelfluss / Sabbern	1	1,5 %
		Taubheit/Kribbeln	1	1,5 %
		Parästhesien	1	1,5 %
	Sicht	Verschwommene Sicht	1	1,5 %

Tabelle 6: In der Studie gemeldete unerwünschte Ereignisse

Alle verfahrensbedingten Ereignisse klangen innerhalb der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit ab. Von den pallidotomiebedingten Ereignissen waren drei leichte/mäßige Ereignisse nach 12 Monaten noch nicht abgeklungen: 1 mäßige Dysarthrie, 1 leicht erhöhter Speichelfluss / erhöhtes Sabbern, 1 leichte Taubheit / leichtes Kribbeln.

Wirksamkeitsergebnisse: Von den 67 Patienten, die in die Exablate-Gruppe randomisiert wurden, waren 46 (69 %) Responder, während die Responder-Rate in der Scheingruppe 33,3 % betrug. (ODER = 4,4, P = 0,005).

Die Exablate-Gruppe zeigte nach 3 Monaten eine 26%ige Verbesserung des MDS-UPDRS Teil III (motorische Untersuchung ohne Medikamente) für die Extremitäten auf der behandelten Seite im Vergleich zu der Scheingruppe (6 %). Außerdem war die Verbesserung in der Exablate-Gruppe über 12 Monate hinweg stabil.

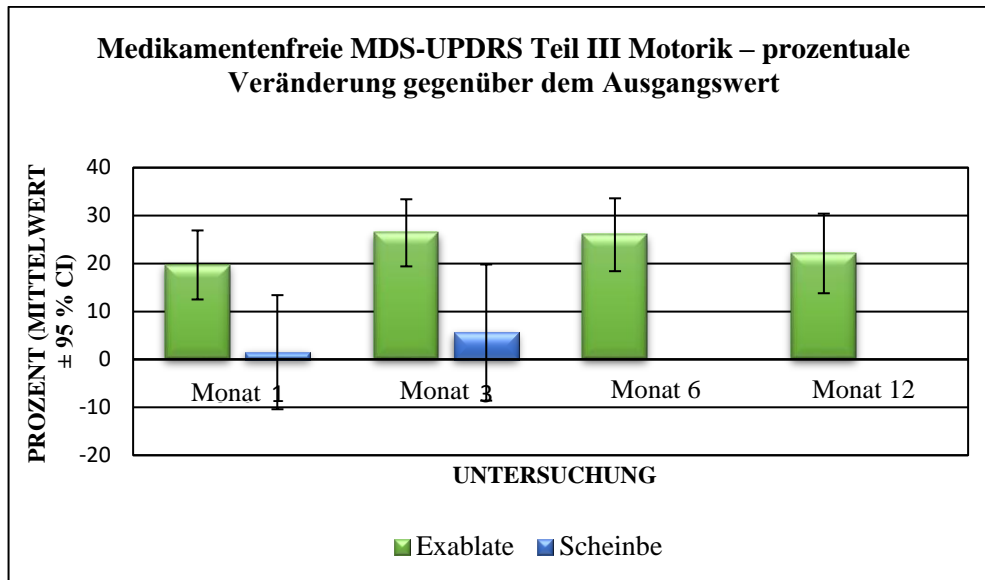


Abbildung 5: Medikamentenfreie MDS-UPDRS GPi klinische Studie bis zu 1 Jahr

Die Exablate-Gruppe zeigte nach 3 Monaten eine 46%ige Verbesserung des Scores für „MDS-UPDRS Teil IV – motorische Komplikationen“ für die Extremitäten auf der behandelten Seite im Vergleich zu der Scheingruppe (2 %):

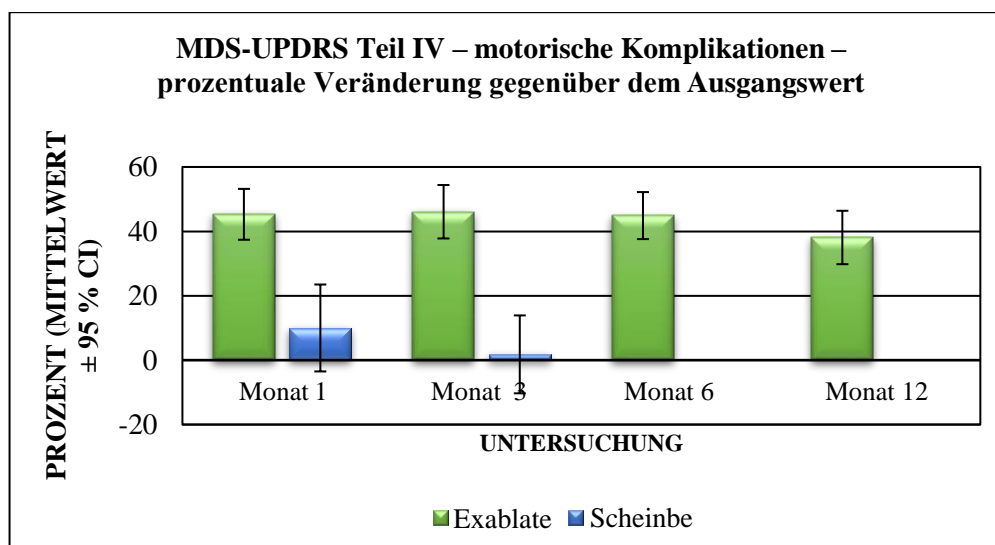


Abbildung 6: Medikamentenfreie MDS-UPDRS GPi klinische Studie bis zu 1 Jahr

4.5. Neuropathischer Schmerz

4.5.1. Zusammenfassung der klinischen Studie

Studiendesign ^[7] –

Zwölf Patienten mit chronischen therapieresistenten neuropathischen Schmerzen wurden für die zentrale laterale MRgFUS-Thalamotomie (ZLT) aufgenommen.

Die prä- und postoperative Schmerzbewertung wurde mithilfe eines detaillierten Fragebogens durchgeführt. Die VAS-Bewertung der Schmerzintensität wurde für die niedrigste und höchste Schmerzintensität auf einer Skala zwischen 1 und 100 notiert. Darüber hinaus gaben die Patienten einen globalen Prozentwert für die postoperative Schmerzlinderung im Vergleich zum präoperativen Zustand an.

Studienergebnisse –

Sicherheitsergebnisse: Bei einem Patienten (8 %) trat rechtsseitig ein motorischer Halbseitenneglect und eine Dysmetrie des Arms und Beins sowie eine Dysarthrie auf, die auf eine 8–10 mm große Blutung im Zentrum des Zielgebiets der zentralen lateralen Thalamotomie (ZLT) mit ischämischen Veränderungen zurückzuführen war, die sich bis in den Nucleus ventralis intermedius (VIM) erstreckte. Nach 24 Stunden waren 70–80 % der motorischen Symptome abgeklungen, und mit der Zeit verschwanden alle dysmetrischen Symptome, außer wenn der Patient zu schreiben oder sprechen versuchte. Auch zur 1-Jahres-Visite nach der Behandlung war der Patient bei anstrengenden und fordernden Interaktionen noch beeinträchtigt.

Wirksamkeitsergebnisse: Eine Analyse der prozentualen globalen Schmerzlinderung, wie von den Patienten beschrieben, und der VAS-Werte wurde für 9 Patienten durchgeführt.

Eine signifikante Schmerzlinderung (Gruppenmittelwert 55 %) wurde während und am Ende des Eingriffs berichtet. Zuverlässigere Prozentwerte der Schmerzlinderung wurden 2 Tage (Gruppenmittelwert 71,1 %, 9 Patienten), 3 Monate (Gruppenmittelwert 49,4 %, 9 Patienten) und 1 Jahr (Gruppenmittelwert 56,9 %, 8 Patienten) nach der Behandlung erhoben.

Der postoperative mittlere VAS-Score betrug 34,3/100 nach 3 Monaten und 35,3/100 nach 1 Jahr, was einer postoperativen Verbesserung von 42,3 % bzw. 40,7 % entspricht.

KAPITEL 5: ANWENDUNGSBEOBACHTUNG – GEWONNENE ERKENNTNISSE

INSIGHTEC ist dazu verpflichtet, Berichte über Sicherheitsereignisse von kommerziellen Behandlungen mit dem MRgFUS-System zu sammeln. Im Rahmen dieses Datenerfassungsprozesses wurden mehrere Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Sicherheitsprofil der Behandlung identifiziert (zutreffende Fälle sind in Kapitel 2 aufgeführt):

- Erfassung der Zielposition – Die Zielerfassung ist ein entscheidender Schritt für den Behandlungserfolg und zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Daher sollte diese Aufgabe von einem qualifizierten Arzt mit den erforderlichen Kenntnissen und Erfahrungen und auf der Grundlage des vor Ort geltenden neurochirurgischen Pflegestandards durchgeführt werden. Es ist darüber hinaus wichtig, das Echtzeit-Feedback des Patienten und des Systems während der gesamten Behandlung zu überwachen, um die Zielposition zu bestätigen und bei Bedarf anzupassen.
- Form des thermischen Punkts – Die Wärme sollte auf die Zielposition begrenzt sein. Der Exablate-Phasenordnungs-Schallwandler nutzt einen speziellen Algorithmus zur Korrektur der Wärmeverzerrung, die durch den Schädel verursacht wird. In einigen Fällen kann die Variabilität des Schädels und des Gewebes die Form des Punkts dennoch beeinflussen. Daher ist es erforderlich, die Echtzeit-Wärmebilder während der Behandlung sorgfältig zu untersuchen und Veränderungen in der Form des thermischen Punkts, wie z. B. eine Ausdehnung, zu erfassen. Falls erforderlich, sollte der Bediener verfügbare Hilfsmittel einsetzen, um die Form des Punkts innerhalb der Zielposition zu begrenzen.
- Ausrichtung des thermischen Punkts – Die richtige Ausrichtung des Schallwandlers ist entscheidend für die korrekte Zielerfassung im Gewebe. Der geometrische Verifizierungsprozess muss zu Beginn der Behandlung (mit subletalen Energiewerten) durchgeführt werden, um eine korrekte Ausrichtung in allen 3 Achsen sicherzustellen. Falls der thermische Punkt von der gewünschten Position abweicht, sollte eine Anpassung des thermischen Punkts vorgenommen werden.

- Patientenfixierung während der Behandlung – Die Zielerfassung erfolgt auf anatomischen MR-Bildern, die zu Beginn der Behandlung gemacht werden. Daher ist es wichtig, dass der Kopf des Patienten von diesem Zeitpunkt an und während der gesamten Behandlung ruhig gehalten wird. Dies geschieht durch das Anbringen des Kopfrahmens am Kopf des Patienten durch das behandelnde Team und dessen Bestätigung, dass der Rahmen fixiert ist, sowie durch das Verbinden des Kopfrahmens mit dem Behandlungstisch und die Sicherstellung seiner Verriegelung (siehe Abschnitt 2.3). Zusätzlich gibt eine automatische bildbasierte Bewegungserkennung bei Bewegungen des Patienten vor jeder Energieabgabe eine Warnung aus; in solchen Fällen sollte das behandelnde Team die verfügbaren Informationen prüfen und bei Bedarf entsprechend der Gebrauchsanweisung handeln. Darüber hinaus ist es bei jeder Sonikation wichtig, die Echtzeitbilder visuell zu überprüfen und mit den Planungsbildern zu vergleichen, um Bewegungen des Patienten zu erfassen.
- Symptomatische Ödeme – Wie bei anderen klinischen Eingriffen ist eine Gewebereaktion auf die Ablation möglich, die mit einem induzierten Ödem einhergeht. Ödeme des umliegenden Gewebes können mit neurologischen Ausfällen einhergehen und verursachen in der Regel vorübergehend leichte bis mäßige Symptome. Um die unerwünschte Wirkung zu minimieren, muss das behandelnde Team bei solchen Ereignissen den Pflegestandard des Krankenhauses bzw. der Klinik befolgen, was auch die Verabreichung von Steroiden in den Tagen nach dem Eingriff beinhalten kann.
- In seltenen Fällen kann es zu einer unnatürlichen Reaktion des Patienten auf die Behandlung kommen, die zu voraussichtlichen, vorübergehenden oder dauerhaften neurologischen Ausfällen führt. Solche seltenen Ereignisse können durch keine der oben genannten Faktoren erklärt werden und könnten mit der Anatomie oder Physiologie des Patienten zusammenhängen. Um dieses Risiko zu minimieren, ist es wichtig, die Krankengeschichte und den Zustand des Patienten zu beurteilen und die Werte des Patienten während der Behandlung stetig zu überwachen.

Um eine dauerhafte und vollständige Wirkung der Tremorunterdrückung zu erzielen, kann in einigen Fällen der Behandlungsansatz auf der Grundlage des klinischen Urteils des Arztes in Richtung Wirksamkeit gegenüber der Sicherheit verschoben werden. In solchen Fällen kann es zu leichten Nebenwirkungen kommen. Das behandelnde Team muss bei der Durchführung der Behandlung ein klares Bild der möglichen Risiken und Komplikationen haben, die Erwartungen des Patienten festlegen und eine angemessene Nachuntersuchung sowie Betreuung gewährleisten.

KAPITEL 6: LITERATURHINWEISE

- [1] Elias WJ, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Mov Disord. 2018
- [3] Martino D, Rockel CP, Bruno V, Mazerolle EL, et al. Dystonia following thalamic neurosurgery: A single centre experience with MR-guided focused ultrasound thalamotomy. Parkinsonism Relat Disord. 2019
- [4] Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. Neurosurgery. 2019
- [5] Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Neurology. 2019
- [6] Bond AE et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. Neurosurgery. 2016
- [7] Jeanmonod D, Martin E. et al, Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, Neurosurg Focus. 2012