

INSIGHTEC

# Exablate Neuro

Til neurologiske lidelser

**OPLYSNINGER TIL ORDINERENDE  
LÆGER**

September 2023

Copyright ©2023 InSightec - Image Guided Treatment Ltd. ("INSIGHTEC")

Alle rettigheder forbeholdes

Exablate 4000 Cradle Type 1.0 og 1.1, Information til ordinerende læger, PUB41006765, revision 3

Dette dokument er oversat fra PUB41008291, revision 2

Exablate® MR-styret fokuseret ultralydssystem (Exablate 4000 eller Exablate Neuro), behandlingssoftware og den tilhørende dokumentation er fortrolige og beskyttede oplysninger, der tilhører INSIGHTEC. Kun licenshavere af INSIGHTEC har ret til at bruge oplysningerne heri. Kun licenshavere, der specifikt har fået tildelt kopierings- og/eller overførselsrettigheder, har ret til at kopiere og/eller overføre disse oplysninger. Enhver uautoriseret brug, videregivelse, overdragelse, overførsel eller reproduktion af disse fortrolige oplysninger vil blive retsforfulgt i fuld udstrækning af loven.

INSIGHTEC er ikke ansvarlig eller forpligtet på nogen måde med hensyn til personskade og/eller materielle skader, der opstår som følge af brugen af denne software, hvis en sådan brug ikke sker i nøje overensstemmelse med de instruktioner og sikkerhedsforanstaltninger, der er indeholdt i de relevante brugsvejledninger, herunder alle tillæg hertil, i alle produktetiketter og i overensstemmelse med garanti- og salgsbetingelserne for denne software, eller hvis der foretages ændringer, der ikke er godkendt af INSIGHTEC, i den software, der er indeholdt heri.

Programmer eller protokoller, der leveres af brugeren, er ikke valideret eller garanteret af INSIGHTEC. Brugen af data, der er opnået med sådan brugerleveret software eller protokoller, er udelukkende brugerens ansvar.

Brugerne bør være opmærksomme på risikoen for overførsel af computervirus ved udveksling af filer og cd'er.

Varemærker tilhørende tredjepartsindehavere tilhører udelukkende disse indehavere.

Specifikationer kan ændres uden varsel og i henhold til gældende regler og love.



InSightec Ltd.

5 Nachum Heth St. PO Box 2059  
Tirat Carmel 39120 Israel  
[www.insightec.com](http://www.insightec.com)



Obelis s.a.  
Bd. General Wahis 53,  
1030 Bruxelles, Belgien

Exablate Transcranial MR-styret fokuseret ultralydssystem, der er beskrevet i dette dokument, kaldes også Exablate 4000 eller Exablate Neuro

**Advarsel**

Den behandlende læge skal være uddannet og certificeret i henhold til lokal lovgivning til at udføre neurokirurgiske indgreb.

Apparatet må kun anvendes af en læge, der er uddannet i MR, og som har gennemgået en uddannelse i brugen af apparatet.

Exablate-enheden kræver forebyggende vedligeholdelse, som kun kan udføres af INSIGHTEC eller INSIGHTEC's certificerede leverandører. Enheden må ikke anvendes, hvis den nødvendige vedligeholdelse ikke er udført.

Hvis enheden ikke fungerer korrekt, må den ikke bruges, og du skal underrette INSIGHTEC for at få afklaret, om enheden kan bruges, eller om den skal serviceres af INSIGHTEC før brug.

Brug af enheden, når den ikke er under gyldig vedligeholdelse, kan medføre alvorlig personskaade.

Læs alle instruktioner, herunder KONTRAINDIKATIONER, ADVARSLER og FORHOLDSREGLER, før brug. Manglende overholdelse af disse instruktioner kan medføre alvorlig patientskaade.

Specialiseret træning i både magnetisk resonansbilleddannelse og brug af Exablate er afgørende for at sikre korrekt ydeevne og sikker brug af dette apparat.

Læger skal kontakte deres lokale INSIGHTEC-repræsentant før første brug af Exablate for at få oplysninger om uddannelse og få den nødvendige certificering.

Dette dokument og denne vejledning må ikke anvendes i USA.

## Indholdsfortegnelse

|  |    |
|--|----|
| KAPITEL 1: OVERSIGT .....  | 5  |
| 1.1. Beskrivelse af udstyret.....  | 5  |
| 1.2. Påtænkt Formål.....   | 5  |
| 1.3. Målgruppe.....  | 5  |
| KAPITEL 2: KRITERIER FOR UDVÆLGELSE AF PATIENTER .....                     | 6  |
| 2.1. Kriterier for udvælgelse af patienter .....                           | 6  |
| 2.2. Kontraindikationer .....  | 6  |
| 2.3. Advarsler .....   | 8  |
| KAPITEL 3: FORVENTEDE BIVIRKNINGER .....                                   | 10 |
| KAPITEL 4: FORVENTEDE KLINISKE FORDELE .....                               | 11 |
| 4.1. Essential Tremor .....  | 11 |
| 4.1.1. Pivotal klinisk undersøgelse .....                                  | 11 |
| 4.1.2. Overvågningsdata efter markedsføring .....                          | 14 |
| 4.2. Bilateral essentiel tremor .....                                      | 16 |
| 4.2.1. Resumé af klinisk undersøgelse .....                                | 16 |
| 4.3. Tremor-dominant Parkinsons sygdom.....                                | 19 |
| 4.3.1. Resumé af klinisk undersøgelse .....                                | 19 |
| 4.4. Parkinsons sygdom .....   | 21 |
| 4.4.1. Resumé af klinisk undersøgelse .....                                | 21 |
| 4.5. Neuropatiske smerter .....  | 24 |
| 4.5.1. Resumé af klinisk undersøgelse .....                                | 24 |
| KAPITEL 5: OVERVÅGNING EFTER MARKEDSFØRING - AKKUMULEREDE ERFARINGER ..... | 26 |
| KAPITEL 6: REFERENCER.....   | 28 |

## KAPITEL 1: OVERSIGT

### 1.1. Beskrivelse af udstyret

InSightecs Exablate Neuro leverer fokuseret ultralydsenergi til et fokuspunkt i hjernevævet gennem et intakt kranium. Vævet i ultralydstrålens brændpunkt opvarmes til irreversibel termisk koagulation, mens det nærliggende væv forbliver upåvirket. Med tiden absorberer kroppen gradvist det fjernede væv.

Exablate Neuro fokuseret ultralydssystem fungerer i en MR-scanner (Magnetic Resonance Imaging). MR'en giver billeder af patientens anatomi, som bruges til at definere målområdet og planlægge behandlingen. Under proceduren bruges MR-billederne af Exablate-systemet til at skabe et termisk kort i realtid til overvågning af den termiske stigning.

| Tabel 1: Konfiguration af Exablate-systemet |                |
|---|----------------|
| Generisk navn                               | MRgFUS         |
| Handelsnavn                                 | Exablate Neuro |
| Model                                       | 4000           |
| Cradle Type                                 | 1.0 og 1.1     |
| Ansøgning                                   | Neuro          |

### 1.2. Påtænkt Formål

Exablate System 4000 transkranielt MR-styret fokuseret ultralydssystem (type 1.0 og type 1.1) er beregnet til termisk ablation af mål i thalamus, subthalamus og pallidum-regionerne i hjernen ved hjælp af termisk fokuseret ultralydsenergi under fuld MR-planlægning og termografikontrol, til behandling af essentiel tremor (unilaterale og/eller trinvis bilaterale behandlinger), idiopatisk Parkinsons sygdom (unilaterale behandlinger) og neuropatiske smerter.

### 1.3. Målgruppe

Patienter, der lider af neurologiske lidelser såsom essentiel tremor, idiopatisk Parkinsons sygdom eller neuropatiske smerter.

## KAPITEL 2: KRITERIER FOR UDVÆLGELSE AF PATIENTER

### 2.1. Kriterier for udvælgelse af patienter

- Patienten er i stand til at gennemgå en CT-scanning med høj opløsning
- Patienten er i stand til at passe ind i MR-enheden og overholde alle kontraindikationer for det specifikke MR-system, herunder og begrænset til kontrastmiddel, hvis det skulle være nødvendigt.
- Thalamus, sub-thalamus og pallidum skal være synlige på MR-billeddannelse.
- Patienten er i stand til at meddele lægen sine fornemmelser under proceduren; proceduren kræver ikke generel bedøvelse.
- Patienten skal frit kunne bruge knappen Stop sonicering.
- Patienten skal være barberet før selve behandlingen.
- Patienten har ingen anamnese for klaustrofobi, som ikke reagerer på medicin.
- Til patienter med Parkinsons sygdom med motoriske symptomer og dyskinesi:
  - Patienten reagerer på Levodopa og har mindst 30 % reduktion i MDS-UPDRS motorisk subskala i medicineringstilstanden PÅ vs. AF
- Patienter, der skal have en trinvis bilateral behandling, skal have mindst 9 måneders pause fra tidligere behandling (kun relevant for thalamotomi udført for essentiel tremor).

### 2.2. Kontraindikationer

- Patienter med MR-relaterede kontraindikationer (f.eks. tilstedeværelse af metalimplantater, der er uforenelige med MR, alvorlig klaustrofobi, reaktion på kontrastmiddel)
- Patienter, hos hvem det ikke er muligt at undgå energiabsorberende strukturer eller følsomt væv (f.eks. kranieimplantater, kirurgiske clips, shunts, elektroder, dura patch, kranie-patch, elektroder osv) fra ultralydstrålens bane
- Patienter med samtidig aktiv infektionssygdom og/eller alvorlige allergier med feber
- Patienter, der er blevet diagnosticeret med hjernetumorer eller en vaskulær anomali

- Patienter med anfald, hjerneblødninger, slagtilfælde inden for det seneste år eller en form for koagulopati
- Patienter **i behandling med** antikoagulantia og/eller trombocythæmmende lægemidler, der er kendt for at øge blødningsrisikoen inden for den varighed, der er defineret af halveringstiden for de specifikke lægemidler.
- Patient, der har fået et kontrastmiddel (f.eks. CT, MR) inden for 24 timer før behandlingen
- Alvorlig ustabil hypertension, der ikke kan kontrolleres med medicin (diastolisk blodtryk > 100 med medicin)
- Patienter med ustabil kardiel status
- Patienter, der udviser adfærd i overensstemmelse med ethanol- eller stofmisbrug
- Cerebrovaskulær sygdom (flere CVA eller CVA inden for 6 måneder)
- Patienter med risikofaktorer for intraoperativ eller postoperativ blødning
- Billeddannelse viser unormale fund i CT og/eller MR (f.eks. hjernetumor, vaskulær misdannelse i hjernen, shunt osv.)
- Til patienter med Parkinsons sygdom med motoriske symptomer og dyskinesi:
  - Hoehn- og Yahr-stadiet i medicintilstanden PÅ er tilstand 3 eller højere
  - Forekomst af betydelig kognitiv svækkelse ved hjælp af MMSE  $\leq 24$
  - Patient med ustabil psykiatrisk sygdom, defineret som aktive ukontrollerede depressive symptomer, psykose, vrangforestillinger, hallucinationer eller selvmordstanker, og som ikke er stabil på antidepressiv medicin i mindst 3 måneder.
- For patienter, der er tiltænkt en trinvis bilateral behandling af essentiel tremor:
  - Patienten har en fysisk subskala-score  $\geq 16,5$  på Dysfagi-handicapindekset eller er blevet diagnosticeret med dysfagi
  - Patienten har en score < 22 på Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
  - Patient med klinisk signifikant unormal talefunktion som fastslået af en logopæd

### 2.3. Advarsler

**Bemærk:** For forholdsregler og advarsler vedrørende den tekniske drift af Exablate-systemet henvises til brugervejledningen.

- Længerevarende immobilisering kan medføre øget risiko for dyb venetrombose (DVT) eller lungeemboli (LE). For at undgå dette bør man udelukke patienter, hvor denne risiko ikke kan afbødes, og behandlede patienter bør bære kompressionsstrømper under hele proceduren i MR-scanneren
- Forkert målbestemmelse kan føre til fejlslagen behandling og bivirkninger. Det er vigtigt at overvåge realtidsfeedback fra patienten og systemet under hele behandlingen for at bekræfte målplaceringen og om nødvendigt justere den.
- Sørg for, at transducerens grænseflade er fyldt helt med vand uden luftbobler for at sikre tilstrækkelig akustisk kobling, og at transduceren og hoveddrammen er mekanisk fastgjort.
- Sørg for, at patienten kan aktivere knappen Stop sonicering, før behandlingen påbegyndes. I tilfælde af smerte kan manglende overholdelse af denne bestemmelse medføre personskade
- Sørg for, at patientens hovedbund er godt barberet, og at eventuelle ar eller læsioner i hovedbunden er markeret for at undgå dem i behandlingsstrålens bane for at minimere opvarmning/forbrænding i hovedbunden.
- Der skal foretages en CT før denne procedure for at identificere kranieparametre og forkalkninger i behandlingsvejen. Disse billeder indlæses i MR-enheden og synkroniseres med MR-billeder i realtid.
- Nøjagtig kalibrering af transducerens justering ved behandlingens start er afgørende for at behandle det korrekte vævsområde og for at undgå skader på væv, der ikke er mål for behandlingen. Udfør geometrisk kontrol før behandlingen for at sikre korrekt justering, før behandlingen påbegyndes
- Manglende overvågning af de MR-termiske kort under proceduren kan resultere i utilsigtet opvarmning af væv uden for målområdet hvilket kan forårsage permanent skade. Operatøren skal annullere/afbryde proceduren, hvis MR-termometridata ikke er tilgængelige eller ikke pålidelige.
- Sørg for, at der kun anvendes afgasset vand i det cirkulerende område mellem transduceren og patientens kranie for at undgå luftbobler i systemet, som kan medføre hudforbrænding.



- Utilstrækkelig afkølingstid mellem soniceringer kan føre til termisk ophobning, der kan forårsage alvorlig skade på normalt væv uden for målområdet. Køletiden mellem soniceringerne er automatisk skaleret i henhold til den faktisk anvendte energi og soniceringsparametrene, og bør ikke forkortes.
- Hvis kraniet opvarmes betydeligt, kan knoglevæv og væv ved siden af kraniet også absorbere varme og blive beskadiget. For at undgå skader på dette væv bør opvarmning af kraniet minimeres - dette opnås både ved at cirkulere koldt vand over kraniets ydre overflade (undgå opvarmning af den ydre grænseflade mellem kranie og hud) og ved at vælge målområder i en dybde i hjernen mindst 2,5 cm fra kraniet (undgå opvarmning af den indre grænseflade mellem kraniet og vævet).

### KAPITEL 3: FORVENTEDE BIVIRKNINGER

De hyppige forventede potentielle bivirkninger, der kan forekomme efter MRgFUS-behandling, er: Gangforstyrrelser (ubalance/ataksi/ustabilitet), dysmetri, svimmelhed/træthed, sensoriske forstyrrelser som paræstesi, taleforstyrrelser (dysartri), synke- eller smagsforstyrrelser (dysfagi/hypogeusi/dysgeusi) og svaghed.

I kapitel 4 gives et resumé af sikkerhedshændelser fra kliniske undersøgelser og overvågningsdata efter markedsføring.

## KAPITEL 4: FORVENTEDE KLINISKE FORDELE

Den forventede kliniske fordel ved essentiel tremor og tremor dominant idiopatisk Parkinsons sygdom er tremorlindring, **ved Parkinsons sygdom pallidotomi – lindring af tremor, reduktion af muskelstivhed** og ved neuropatiske smerter, smertelindring. Oplysningerne i dette kapitel stammer fra kliniske undersøgelser og overvågningsdata efter markedsføring og beskriver dets effektivitet, sikkerhed og holdbarhed.

### 4.1. Essential Tremor

#### 4.1.1. Pivotal klinisk undersøgelse

Undersøgelsens design - en prospektiv, randomiseret, dobbeltblind, crossover, multi-site, to-armet undersøgelse (Exablate-behandlet arm versus Exablate Placebo-behandlet kontrolarm) til behandling af medicinsk refraktær tremor hos personer med Essential Tremor (ET) ved hjælp af Exablate Neuro.

Undersøgelsen omfattede 76 kvalificerede forsøgspersoner med idiopatisk medicinsk refraktær Essential Tremor, som blev randomiseret i forholdet 3:1 til enten Exablate-behandlingsarmen (56 patienter) eller kontrolarmen (20 patienter).

Undersøgelsens endepunkter –

**Sikkerhedsendepunkt:** Sikkerheden ved Exablate blev fastlagt ved en evaluering af forekomsten og sværhedsgraden af udstyrsrelaterede bivirkninger fra behandlingsdagen og til og med 12 måneder efter behandlingen.

**Effektivitetsendepunkt:** Effektiviteten blev evalueret ved hjælp af en valideret skala til vurdering af tremor: Clinical Rating Scale for Tremors (CRST) til ET-patienter. Tremorvurderingerne blev foretaget ved hjælp af CRST del A og B. Desuden blev holdbarheden (som målt ved hjælp af CRST-spørgsmål om overarmens ekstremiteter) og forsøgspersonens daglige funktionalitet (som målt ved hjælp af CRST del C) også fulgt under undersøgelsen.

Resultater af undersøgelsen – <sup>[1]</sup>

**Sikkerhedsresultater:** Samlet set viste sammenfatningen af sikkerheden, at der ikke opstod nogen **alvorlige** eller livstruende hændelser relateret til udstyret eller proceduren. Der blev ikke rapporteret nogen uventede uønskede

hændelser i forbindelse med apparatet, hverken for Exablate-gruppen eller kontrolgruppen, i løbet af den afgørende undersøgelse.

For patienterne i "Exablate-gruppen" omfattede bivirkningerne gangforstyrrelser hos 36 % af patienterne og paræstesier eller følelsesløshed hos 38 %; disse bivirkninger var fortsat efter 12 måneder hos henholdsvis 9 % og 14 % af patienterne. Der opstod også gangforstyrrelser med ataksi ved den postoperative neurologiske undersøgelse (hos 20 %) og efter 12 måneder (hos 4 %).

En patient fik et forbigående iskæmisk anfald 6 uger efter thalamotomi, som ikke blev anset for at være relateret til Exablate-proceduren.

En detaljeret liste over alle bivirkninger findes i **Tabel 2**:

| Uønsket hændelse                              |   | FUS Thalamotomi-procedure<br>(N = 56) |        |           |            | Kontrol<br>(N = 20) |
|---|---|---------------------------------------|--------|-----------|------------|---------------------|
|   |   | Akutte                                | 7 dage | 3 måneder | 12 måneder | Akutte              |
| <i>Antal patienter (procent)</i>              |   |                                       |        |           |            |                     |
| Paræstesi eller følelsesløshed                | Både ansigt og hånd                                   | 6 (11 %)                              | 5      | 5         | 5 (9 %)    |                     |
|   | Ansigt, læber og tunge                                | 8 (14 %)                              | 6      | 6         | 2 (4 %)    |                     |
|   | Hånd og fingre  | 6 (11 %)                              | 5      | 2         | 1 (2 %)    | 1 (5 %)             |
|   | Ben   | 1 (2 %)                               | 1      | 1         |            |                     |
| Forstyrrelse af smagen                        |   | 3 (5 %)                               | 2      | 2         | 2 (4 %)    |                     |
| Forstyrrelser i gangen                        | Ataksi, konstateret objektivt ved undersøgelse        | 11 (20 %)                             | 10     | 2         | 2 (4 %)    |                     |
|   | "Ustabil" eller "ubalanceret", rapporteret subjektivt | 9 (16 %)                              | 8      | 7         | 3 (5 %)    | 1 (5 %)             |
| Dysmetri, lemmer                              |   | 7 (12 %)                              | 7      | 5         | 2 (4 %)    |                     |
| Svaghed, kontralateral                        |   | 2 (4 %)                               | 2      | 2         | 1 (2 %)    |                     |
| Dysartri                                      |   | 1 (2 %)                               | 1      | 1         |            |                     |
| Dysfagi                                       |   | 1 (2 %)                               | 1      | 1         |            |                     |
| Hovedpine, der varer >1 dag                   |   | 8 (14 %)                              | 4      | 2         |            | 4 (20 %)            |
| Træthed                                       |   | 3 (5 %)                               | 3      | 1         |            | 1 (5 %)             |
| Ulige vægtsfornemmelse                        |   | 5 (9 %)                               | 5      | 3         | 1 (2 %)    |                     |
| Tinnitus                                      |   | 3 (5 %)                               | 3      |           |            |                     |
| Intraprocedurale fornemmelser eller hændelser | Ubehag i hovedet: "varme" eller "tryk"                | 17 (30 %)                             |        |           |            |                     |
|   | Vertigo: "svimmel"                                    | 12 (21 %)                             |        |           |            |                     |
|   | Kvalme  | 11 (20 %)                             |        |           |            | 2 (10 %)            |
|   | Opkastning  | 2 (4 %)                               |        |           |            |                     |

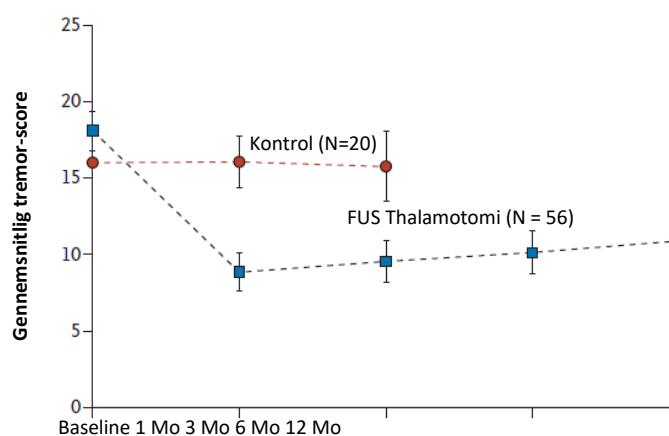
| Uønsket hændelse |  | FUS Thalamotomi-procedure<br>(N = 56) |        |           |            | Kontrol<br>(N = 20) |
|------------------|--|---------------------------------------|--------|-----------|------------|---------------------|
|                  |  | Akutte                                | 7 dage | 3 måneder | 12 måneder | Akutte              |
|                  | Prikkende hovedbund  | 4 (7 %)                               |        |           |            | 1 (5 %)             |
|                  | Rygsmærter   | 5 (9 %)                               |        |           |            | 1 (5 %)             |
|                  | Angst  | 3 (5 %)                               |        |           |            | 2 (10 %)            |
|                  | Smerter, ødem eller blå mærker på pin-site, der kan tilskrives placeringen af den stereotaktiske ramme | 17 (30 %)                             |        |           |            | 7 (35 %)            |

**Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i det pivotale studie op til 12 måneder**

**Effektivitetsresultater:** Den gennemsnitlige score for håndtremor (højeste mulige score, 32) blev forbedret med 47 % efter 3 måneder i thalamotomi-gruppen og med 0,1 % i kontrolgruppen. Forbedringen varede ved i hele den 12 måneder lange undersøgelsesperiode.

Den gennemsnitlige samlede tremor score på CRST'en forbedredes med 41 % efter 3 måneder og med 35 % efter 12 måneder. Denne forbedring blev ikke observeret med kontrolproceduren. Dataene er vist i nedenstående graf (Figur 1).

Den samlede handicapscore fra del C af CRST blev signifikant forbedret efter 3 måneder (en reduktion på 62 % i scoren fra baseline til 3 måneder), og forbedringen var vedvarende efter 12 måneder.



**Figur 1: CRST rapporteret i det pivotale studie op til 12 måneder**

#### 4.1.2. Overvågningsdata efter markedsføring

##### Sikkerhedsaspekt -

- 1) Sikkerhedsanalyse af 186 patienter med ET, der blev behandlet i henhold til FDA Premarket Approval submission (P150038) på 14 centre med MRgFUS-thalamotomi med et års opfølgning (Fishman et al. 2018 <sup>[2]</sup>).
  - De fleste behandlingsrelaterede bivirkninger fra disse undersøgelser var milde (79 %) eller moderate (20 %). Kun 5 tilfælde (1 %) blev vurderet som alvorlige.
  - Af de 5 alvorlige tilfælde var 2 af dem forbigående og varede mindre end 3 dage efter proceduren (generel træthed og soniceringsrelateret hovedpine forsvandt samme dag). Desuden var der 2 tilfælde af ubalance og 1 tilfælde af ataksi i mere end 12 måneder.
  - **Tabel 3** opsummerer bivirkningerne efter MRgFUS thalamotomi efter type og sværhedsgrad (N=186 forsøgspersoner/ 443 hændelser)

|                       | Mild       | Moderat     | Alvorlig  |
|-----------------------|------------|-------------|-----------|
| Rammerelateret        | 39 (9 %)   | 3 (0,7 %)   | 0         |
| Soniceringsrelateret  | 132 (30 %) | 55 (12,4 %) | 2 (0,4 %) |
| Thalamotomi-relateret |            |             |           |
| Sensorisk             | 84 (19 %)  | 8 (2 %)     |           |
| Tale                  | 15 (3 %)   | 2 (0,4 %)   |           |
| Balance               | 59 (13 %)  | 14 (3,2 %)  | 3 (0,7 %) |
| Styrke                | 23 (5 %)   | 4 (1 %)     |           |
| I alt                 | 352 (79 %) | 86 (20 %)   | 5 (1 %)   |

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret i flere undersøgelser forud for markedsføringsgodkendelse op til 12 måneder**

- 2) Anekdotiske oplysninger om sikkerhed, der blev fundet efter den pivotale undersøgelse:
  - Et enkelt center offentliggjorde data om 2 patienter, der oplevede dystoni efter behandling (Martino et al, 2019<sup>[3]</sup>). Forfatterne anbefaler, at patienterne bør undersøges omhyggeligt for ledsagende dystoni og advares om den potentielle risiko for forværring eller afsløring af dystoni på trods af forbedring af tremor.

- I et lokalt ET-forsøg i Japan i 2018 rapporterede en patient om thalamiske smerter efter behandlingen i 1 år, der blev præsenteret som Cheiro-Oral syndrom og hyperalgesi.

#### **Effektivitetsaspekt -**

Effektivitetsanalyse af 179 ET-patienter, der blev behandlet med unilateral thalamotomi på internationale multicentre under de pivotale og post-pivotale undersøgelser med et års opfølgning (Krishna et al. 2019 <sup>[4]</sup>).

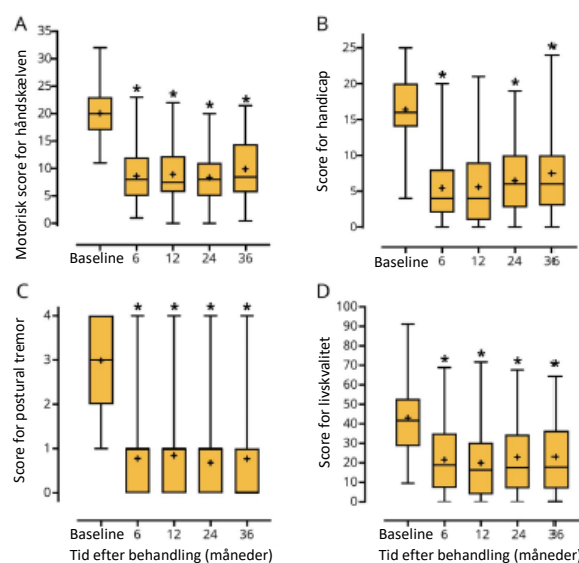
- Samlet set blev den gennemsnitlige tremor forbedret med 60,7 % efter 3 måneder. Forbedringen varede ved i hele den 12 måneder lange undersøgelsesperiode (57,9 %). Der var en statistisk signifikant forskel i resultaterne mellem de pivotale og post-pivotale grupper, med mere tremorforbedring i den post-pivotale kohorte, hvilket potentielt afspejler en læringskurve med FUS Thalamotomi.
- Livskvaliteten, målt ved CRST del C, blev forbedret med 70,7 % efter 3 måneder og var vedvarende efter 1 år.
- Lavere alder og kortere sygdomsvarighed blev observeret som signifikante prædiktorer for resultaterne efter MRgFUS, svarende til den rapporterede effekt af sygdomsvarighed i DBS-behandlinger af Parkinsons sygdom.

#### **Holdbarhedsaspekt -**

Effektiviteten og holdbarheden af MRgFUS-behandling af ET-patienter blev vurderet ved 3 års opfølgning af patienter, der blev behandlet i den pivotale undersøgelse. 52 ud af 75 patienter har nået 36 måneder (Halpern et al. 2019 <sup>[5]</sup>).

- Medianscoren forbedredes fra en baselineværdi på 20 point til 8 point efter 6 måneder og forblev på 8 point efter 36 måneder, hvilket svarer til en medianreduktion på 56 % fra baselineværdien.
- Handicapscoren (målt ved CRST del C) faldt med 63 % 3 år efter MRgFUS-behandlingen. Den samlede QUEST-score viste en forbedring på 50 % efter 36 måneder.

Ændringen i scorer for tremor og livskvalitet efter MRgFUS-behandling er vist i nedenstående grafer (**Figur 2**).



**Figur 2: Tremor-målinger i den pivotale undersøgelse op til 3 år**

Den vandrette linje i midten af hver boks repræsenterer medianværdien, og boksen strækker sig fra den 25. til 75. percentil. (Halpern et al, 2019)

## 4.2. Bilateral essentiel tremor

### 4.2.1. Resumé af klinisk undersøgelse

Forsøgsdesign – prospektivt, åbent, multicenter, enarmet, trinvist klinisk forsøg.

Der blev rekrutteret 51 forsøgspersoner, som tidligere havde fået en unilateral Exablate-procedure, til undersøgelsen på 7 centre i USA.

Undersøgelsens endepunkter –

**Sikkerhedsendepunkt:** Kliniske vurderinger og neurologiske undersøgelser fra den bilaterale behandlingsdag til og med besøget 12 måneder efter behandlingen.

**Effektivitetsendepunkt:** Procentvis ændring af CRST for den sekundære tremorside, der blev behandlet i dette forsøg, 3 måneder efter indgrebet.



Resultater af undersøgelsen –

**Sikkerhedsresultater:** Der opstod ingen alvorlige eller livstruende hændelser relateret til enheden. Der blev ikke rapporteret om uforudsete bivirkninger ved enheden.

I løbet af den første måned efter behandlingen omfattede de vigtigste bivirkninger paræstesi eller følelsesløshed (33 %), dysartri (29 %), ataksi (23 %), ubalance (18 %) og dysgeusi (14 %). Da nogle af disse hændelser er midlertidige (f.eks. på grund af ødemer efter behandlingen), kan det være mere hensigtsmæssigt at se på bivirkningsprofilen efter 6 måneder, som viser paræstesi eller følelsesløshed (hos 16 % af patienterne), dysartri (14 %), ataksi (14 %) og dysgeusi (6 %). Alle igangværende bivirkninger er milde med undtagelse af en moderat bivirkning i hver af følgende kategorier: dysfagi, ustabilitet/ubalance, dysgeusi.

En patient havde en alvorlig urinvejsinfektion, som blev anset for at være procedurerelateret (fra brugen af Foley kateter under proceduren) og var forsvundet 2 uger efter.

En detaljeret liste over alle bivirkninger ved 6-månedersbesøget findes i tabellen nedenfor:

| Beskrivelse af bivirkning | Prævalens ≤ 1M | Prævalens ≤ 3M | Prævalens ≤ 6M | Prævalens igangværende > 6M |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| Følelsesløshed/Prikken    | 17 (33,4 %)    | 11 (21,6 %)    | 9 (17,6 %)     | 8 (15,7 %)                  |
| Dysartri                  | 15 (29,4 %)    | 10 (19,6 %)    | 8 (15,7 %)     | 7 (13,7 %)                  |
| Ataksi                    | 12 (23,5 %)    | 9 (17,6 %)     | 8 (15,7 %)     | 7 (13,7 %)                  |
| Ustabilitet/ubalance      | 9 (17,6 %)     | 5 (9,8 %)      | 3 (5,9 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Dysgeusi                  | 7 (13,7 %)     | 7 (13,7 %)     | 7 (13,7 %)     | 3 (5,9 %)                   |
| Gangforstyrrelser         | 5 (9,8 %)      | 3 (5,9 %)      | 2 (3,9 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Dysfagi                   | 4 (7,8 %)      | 4 (7,8 %)      | 3 (5,9 %)      | 3 (5,9 %)                   |
| Hypogeusi                 | 4 (7,8 %)      | 4 (7,8 %)      | 4 (7,8 %)      | 4 (7,8 %)                   |
| Dysmetri                  | 2 (3,9 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Træthed                   | 2 (3,9 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 0                           |
| Stemmeændring             | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 0              | 0                           |
| Sialoré                   | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Hypoæstesi                | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Tør mund                  | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Svimmelhed                | 1 (2,0 %)      | 0              | 0              | 0                           |

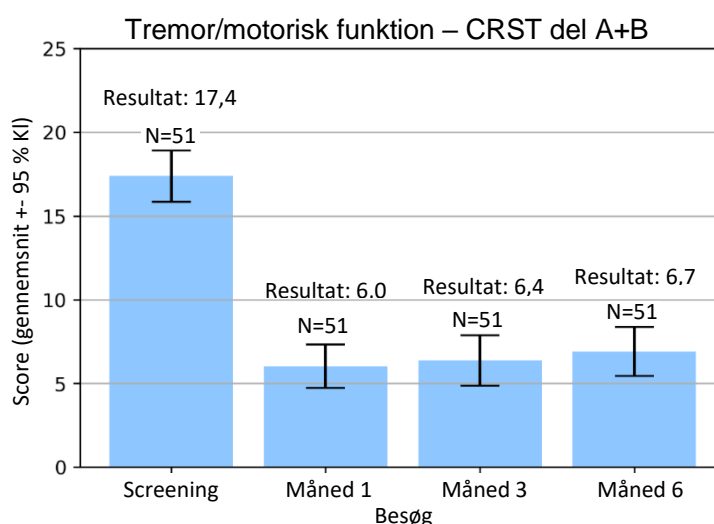
| Beskrivelse af bivirkning | Prævalens ≤ 1M | Prævalens ≤ 3M | Prævalens ≤ 6M | Prævalens igangværende > 6M |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| Diplopi, intermitterende  | 1 (2,0 %)      | 0              | 0              | 0                           |
| Fald i synkronicitet      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Svaghed                   | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)      | 1 (2,0 %)                   |
| Urinvejsinfektion         | 1 (2,0 %)      | 0              | 0              | 0                           |
| Hovedpine                 | 1 (2,0 %)      | 0              | 0              | 0                           |
| Hængende ansigtsudtryk    | 1 (2,0 %)      | 0              | 0              | 0                           |

**Tabel 4: Bivirkninger rapporteret i det bilaterale ET-forsøg**

**Effektivitetsresultater:** Den gennemsnitlige score for tremor/motorisk funktion (CRST del A+B) blev forbedret med 66 %, fra  $0,6 \pm 0,2$  ved baseline til  $0,2 \pm 0,2$  efter 3 måneder. Forbedringen vedblev efter 6 måneders opfølgning (Figur 3).

Den gennemsnitlige score for kropsholdning i overekstremiteterne på CRST (del A) blev forbedret med 81,2 % fra  $2,5 \pm 0,8$  ved baseline til  $0,6 \pm 0,9$  efter 3 måneder og forblev den samme også ved 6-månedersbesøget.

Den samlede handicapscore fra del C af CRST blev forbedret med 73,1 %, fra  $10,3 \pm 4,7$  ved baseline til  $2,2 \pm 2,8$  efter 3 måneder og fortsat efter 6 måneder.



**Figur 3: CRST del A+B gennemsnitlig score for tremor/motorisk funktion rapporteret i bilateral trinvis ET-behandling**

## 4.3. Tremor-dominant Parkinsons sygdom

### 4.3.1. Resumé af klinisk undersøgelse

Undersøgelsesdesign - et prospektivt, multicenter, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet klinisk forsøg. 27 forsøgspersoner med idiopatisk TDPD med medicinafvisende tremor blev rekrutteret til undersøgelsen og blev randomiseret i et 2:1 forhold til enten aktiv Exablate-behandlingsarm eller kontrolarm. Ved besøget i måned 3 fik forsøgspersoner i kontrolgruppen lov til at gå over til en aktiv Exablate-behandling. Alle forsøgspersoner blev fulgt til måned 12 efter en Exablate-behandling.

Undersøgelsens endepunkter –

**Sikkerhedsendepunkt:** Sikkerheden ved Exablate blev fastlagt ved en evaluering af forekomsten og sværhedsgraden af udstyrsrelaterede bivirkninger og alvorlige bivirkninger fra behandlingsdagen og til og med 12 måneder efter behandlingen.

**Effektivitetsendepunkt:** Effektiviteten blev evalueret ved hjælp af en valideret skala til vurdering af tremor: Den kliniske vurderingsskala for rystelser (CRST) for ET-emner. Tremor-vurderingerne blev foretaget af CRST Part A & B.

Resultater af undersøgelsen –

**Sikkerhedsresultater:** Dataene fra denne undersøgelse viser en meget gunstig sikkerhedsprofil for Exablate-proceduren i TDPD-populationen. Af alle hændelser i Exablate TDPD-kohorten var 71 % forbigående og var ikke længere til stede 72 timer senere. Alle begivenheder er beskrevet i **Tabel 5**.

To forsøgspersoner oplevede thalamotomi-relaterede alvorlige bivirkninger. Begge skyldes lokalt ødem i hjernen, og at læsionen er trukket af sted mod den indre kapsel:

- En person fik hemiparese med udtryk for ataksi, og patienten havde brug for en rollator efter udskrivelsen. Hændelsen blev løst efter 30 dage.
- En person fik hemiparese 1 dag efter behandlingen.

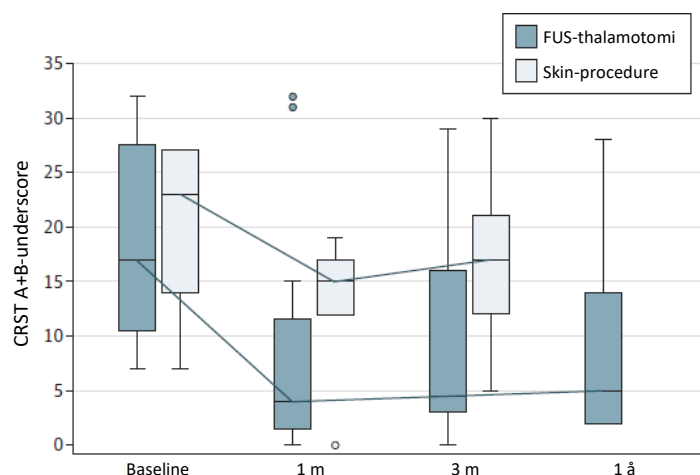
| Forbindelse til udstyret     | Kroppens system  | Typer af uønskede hændelser             | Forekomst # (%) |          |          |
|------------------------------|------------------|---|-----------------|----------|----------|
|                              |                  |   | Mild            | Moderat  | Alvorlig |
| <b>Procedure relateret</b>   | Generelt         | Træthed                                 | 2 (10 %)        | 0        | 0        |
|                              | Muskuloskeletalt | Svaghed i muskuloskeletale organer      | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              | Nervesystem      | Dysgnosia                               | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              | Vestibulær       | Svimmelhed                              | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
| <b>Thalamotomi-relateret</b> | Muskuloskeletalt | Dysmetri                                | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              |                  | Gangforstyrrelser                       | 2 (10 %)        | 0        | 0        |
|                              |                  | Hemiparese                              | 0               | 2 (10 %) | 0        |
|                              |                  | Ubalance                                | 4 (20 %)        | 0        | 0        |
|                              | Nervesystem      | Dysmetri                                | 1 (5 %)         | 1 (5 %)  | 0        |
|                              |                  | Ataksi                                  | 1 (5 %)         | 0        | 1 (5 %)  |
|                              |                  | Følelsesløshed/prikken                  | 6 (30 %)        | 0        | 0        |
|                              | Neurologisk      | Følelsesløshed/prikken                  | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              |                  | Ustabil                                 | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
| <b>Forbigående (≤3 dage)</b> | Kardiovaskulær   | Hypertension                            | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              |                  | Synkope                                 | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              | Dermatologisk    | Soniceringsrelateret rødme              | 0               | 1 (5 %)  | 0        |
|                              | Øje              | Fejl i synsfeltet                       | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              | Gastro           | Kvalme/opkastning                       | 3 (15 %)        | 2 (10 %) | 0        |
|                              | Muskuloskeletalt | Ubalance                                | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              |                  | Positionssmerter                        | 2 (10 %)        | 1 (5 %)  | 0        |
|                              | Nervesystem      | Ubalance                                | 1 (5 %)         | 0        | 0        |
|                              |                  | Angst                                   | 0               | 2 (10 %) | 0        |
|                              |                  | Dysgnosia                               | 2 (10 %)        | 0        | 0        |
|                              |                  | Følelsesløshed/prikken                  | 5 (25 %)        | 0        | 0        |
|                              | Smerter/Ubehag   | Hovedpine                               | 5 (25 %)        | 6 (30 %) | 0        |
|                              |                  | Soniceringsrelaterede hovedbundssmerter | 0               | 1 (5 %)  | 0        |
|                              |                  | Soniceringsrelateret hovedpine          | 2 (10 %)        | 2 (10 %) | 1 (5 %)  |
|                              | Vestibulær       | Svimmelhed                              | 6 (30 %)        | 1 (5 %)  | 0        |

**Tabel 5: Bivirkninger rapporteret i det kliniske forsøg med TDPD**

**Effektivitetsresultater:** <sup>[6]</sup>

- Håndrysten, som målt med CRST A+B underscore i medicineringsstilstand, blev forbedret 62 % fra en baseline på 17 point efter FUS thalamotomi (n=20) og 22 % fra en baseline på 23 point efter kontrolprocedurer (N=7) (**Figur 4**)

- Der blev observeret forbedringer efter 3 måneder i alle sekundære resultater i CRST, UPDRS og PDQ-39-scoringer i behandlingsgruppen.
- Der blev observeret en bemærkelsesværdig placebo-respons, som aftog efter 3 måneder.



**Figur 4: CRST i den kliniske TDPD-undersøgelse i op til 1 år**

#### 4.4. Parkinsons sygdom

##### 4.4.1. Resumé af klinisk undersøgelse

Undersøgelsesdesign – en prospektiv, to-armet, kontrolleret, randomiseret (3:1), multicenterundersøgelse for at evaluere sikkerheden og effektiviteten af unilateral Exablate pallidotomi på medicinafvisende, avanceret idiopatisk Parkinsons sygdom. Forsøgspersonerne gennemgik (faktisk eller kontrol, i henhold til den randomiserede tildeling) unilateral pallidotomi på den symptomdominerende side af GPi.

Undersøgelsens endepunkter –

**Sikkerhedsendepunkt:** Sikkerheden blev fastlagt ved en evaluering af forekomsten og sværhedsgraden af udstyrsrelaterede bivirkninger og alvorlige bivirkninger fra behandlingsdagen og igennem de 12 måneder med opfølgning.

**Effektivitetsendepunkt:** Effektiviteten blev evalueret ved forskellen i responsraten i Exablate-gruppen vs. Kontrolgruppen. Respons på behandlingen var baseret på, om en patient opnåede en minimal klinisk vigtig forskel på enten MDS-UPDRS Del III (UDEN medicin motorikundersøgelse af ekstremiteterne i den behandlede side) ELLER UDysRS objektiv svækkelse (MED medicin) uden forværring af den anden vurdering.

## Resultater af undersøgelsen

**Sikkerhedsresultater:** Sikkerhedsanalysen var baseret på 92 forsøgspersoner (68 Exablate-forsøgspersoner og 24 kontrolpersoner), som var tilgængelige i de 12 måneders opfølgning.

I Exablate-gruppen skete der kun én alvorlig hændelse. En forsøgsperson havde en lungeemboli, der var sammenfaldende med rejsen umiddelbart før og efter Exablate-proceduren. DSMB vurderede, at det var procedurerelateret af forsigtighedshensyn.

De procedurerelaterede og pallidotomi-relaterede hændelser er vist i **Tabel 6** nedenfor. Af de bivirkninger, der blev afhjulpet, skete det generelt inden for 1 uge til 3 måneder. Bivirkninger kategoriseret som procedurerelaterede er generelt de hændelser, der ikke er forbigående og relateret til at gennemgå proceduren, såsom træthed, hovedpine osv. Andre bivirkninger, der er opført som pallidotomi-relaterede, svarer til de typer af hændelser, der er blevet rapporteret, når der foretages ablation/stimulering af globus pallidum.

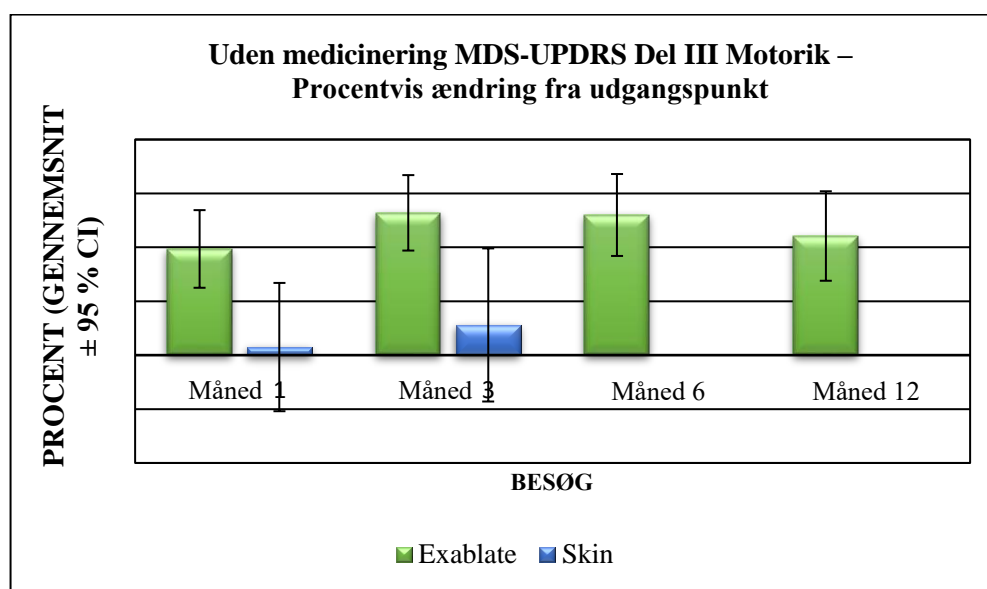
| Forbindelse til udstyret | Kroppens system | Typer af uønskede hændelser | EXABLATE-ARM (N=68) |       |
|--------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|-------|
|                          |                 |                             | A                   | %     |
| Procedurerelateret       | Kardiovaskulær  | Lungeblodprop               | 1                   | 1,5 % |
|                          | Generelt        | Træthed                     | 1                   | 1,5 % |
|                          | Nervesystem     | Svimmelhed                  | 3                   | 4,4 % |
|                          | Smerter/Ubehag  | Hovedpine                   | 3                   | 4,4 % |
|                          |                 | Soniceringsrelateret smerte | 1                   | 1,5 % |
| Pallidotomi-relateret    | Nervesystem     | Dysartri                    | 2                   | 2,9 % |
|                          |                 | Hængende ansigtsudtryk      | 1                   | 1,5 % |
|                          |                 | Ubalance i gangart          | 1                   | 1,5 % |
|                          |                 | Hikke                       | 2                   | 2,9 % |
|                          |                 | Ubalance                    | 1                   | 1,5 % |
|                          |                 | Øget spytdannelse/savlen    | 1                   | 1,5 % |
|                          |                 | Følelsesløshed/Prikken      | 1                   | 1,5 % |
|                          |                 | Paræstesi                   | 1                   | 1,5 % |
|                          | Syn             | Sløret syn                  | 1                   | 1,5 % |

**Tabel 6: bivirkninger, der blev rapporteret i undersøgelsen**

Alle procedurerelaterede hændelser blev løst inden for den 12 måneders opfølgning. Af de pallidotomi-relaterede hændelser var der tre milde/moderate hændelser, som stadig fortsatte efter 12 måneder: 1 moderat dysartri, 1 let øget spytdannelse/savlen, 1 let følelsesløshed/prikken

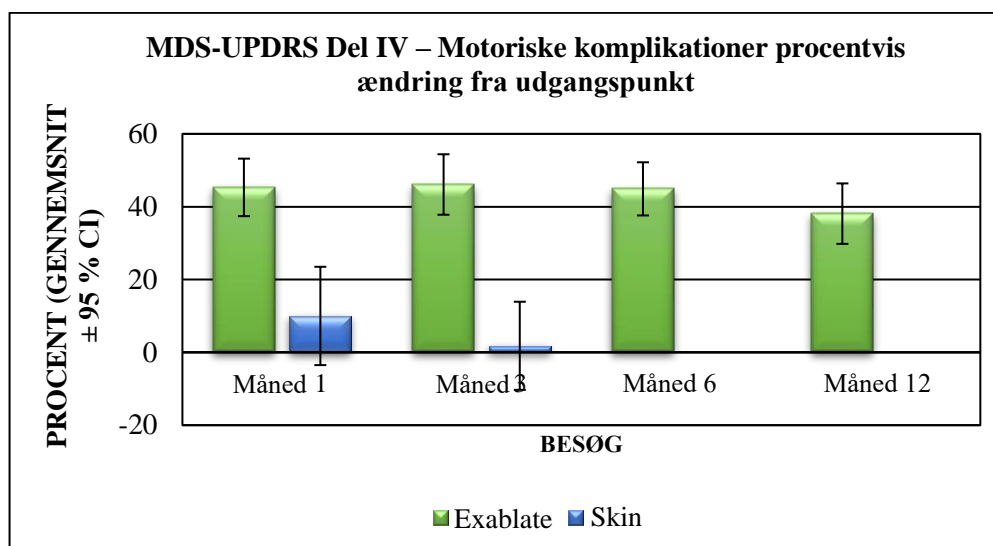
**Effektivitetsresultater:** Ud af 67 forsøgspersoner randomiseret til Exablate-gruppen, responderede 46 (69 %) forsøgspersoner, mens responsraten i kontrolgruppen var 33,3 %. (ELLER = 4,4, P=0,005).

Den Exablate-behandlede gruppe viste en forbedring på 26 % i MDS-UPDRS Del III (UDEN medicin motorikundersøgelse) for ekstremiteterne i den behandlede side sammenlignet med den kontrolgruppen (6 %) efter 3 måneder. Desuden var forbedringen i Exablate-armen stabil gennem 12 måneder.



**Figur 5: Uden medicinering MDS-UPDRS GPI klinisk undersøgelse op til 1 år**

Den Exablate-behandlede gruppe viste 46 % forbedring i MDS-UPDRS Del IV – Motorisk komplikation-score sammenlignet med kontrolgruppen (2 %) efter 3 måneder:



**Figur 6: MDS-UPDRS GPI klinisk undersøgelse op til 1 år**

## 4.5. Neuropatiske smerter

### 4.5.1. Resumé af klinisk undersøgelse

#### Undersøgellesdesign <sup>[7]</sup> –

Tolv patienter med kroniske terapiresistente neuropatiske smerter blev indskrevet til MRgFUS Central Lateral Thalamotomy (CLT).

Der blev foretaget en præ- og postoperativ smertevurdering ved hjælp af et detaljeret spørgeskema. VAS-skalaen for smerteintensitet blev noteret for den mindste og værste smerteintensitet på en skala mellem 1 og 100. Desuden angav patienterne en samlet procentuel værdi af den postoperative smertelindring i forhold til den præoperative tilstand.

#### Resultater af undersøgelsen –

**Sikkerhedsresultater:** En patient (8 %) fik højresidig motorisk hemineglect og dysmetri i arm og ben samt dysartri som følge af en 8-10 mm blødning i midten af CLT-målet med iskæmiske ændringer, der strakte sig ind i Vim. Efter 24 timer var 70-80 % af de motoriske symptomer reduceret, og med tiden forsvandt alle dysmetriske symptomer, undtagen når forsøgspersonen forsøgte at skrive eller tale. Et år efter behandlingen var forsøgspersonen fortsat hæmmet under krævede og stressende interaktioner.



**Effektivitetsresultater:** Der blev foretaget en analyse af den globale smertelindring i procent som rapporteret af patienterne og af VAS-værdierne for 9 patienter.

Der blev rapporteret en betydelig smertelindring (gruppens middelværdi 55 %) under og ved afslutningen af proceduren. Der blev indsamlet mere pålidelige smertelindringsprocenter 2 dage (gennemsnitlig gruppeværdi 71,1 %, 9 patienter), 3 måneder (gennemsnitlig gruppeværdi 49,4 %, 9 patienter) og 1 år (gennemsnitlig gruppeværdi 56,9 %, 8 patienter) efter behandlingen.

Den gennemsnitlige VAS-score efter operationen var 34,3/100 efter 3 måneder og 35,3/100 efter 1 år, hvilket svarer til en forbedring på henholdsvis 42,3 % og 40,7 % efter operationen.

## KAPITEL 5: OVERVÅGNING EFTER MARKEDSFØRING - AKKUMULEREDE ERFARINGER

INSIGHTEC er forpligtet til at indsamle rapporter om sikkerhedshændelser fra kommercielle behandlinger udført med MRgFUS-systemet. Som en del af denne dataindsamlingsproces blev der identificeret flere faktorer med potentiel indvirkning på behandlingssikkerhedsprofilen (de relevante faktorer er anført i kapitel 2):

- Bestemmelse af målområdet – målbestemmelse er en kritisk opgave for at sikre en vellykket behandling og for at undgå bivirkninger. Derfor bør denne opgave udføres af en kvalificeret læge med den nødvendige viden og erfaring og baseret på den lokale neurokirurgiske standard for behandling. Det er derudover vigtigt at overvåge realtidsfeedback fra patienten og systemet under hele behandlingen for at bekræfte målplaceringen og om nødvendigt justere den.
- Form af termisk plet – den termiske varme skal begrænses til målstedet. Exablate udstryrets phased array transducer anvender en dedikeret algoritme til at korrigere for termisk varmekorrumpning forårsaget af kraniet. I nogle tilfælde kan kranie- og vævsvariationer stadig påvirke pletformen. Derfor er det nødvendigt at undersøge de termiske realtidsbilleder omhyggeligt under behandlingen og identificere ændringer i den termiske pletform, f.eks. strækning. Om nødvendigt skal operatøren anvende de tilgængelige værktøjer til at beholde pletformen inden for målområdet.
- Justering af termisk punkt – korrekt justering af transducere er afgørende for korrekt målretning af væv. Den geometriske verifikationsproces skal udføres i begyndelsen af behandlingen (med subletale energiniveauer) for at sikre korrekt justering i alle 3 akser. Hvis det termiske punkt afviger fra den ønskede placering, skal der foretages en justering af det termiske punkt.
- Patientfiksering under behandlingen – målbestemmelse sker på MR-anatomiske billeder, der tages i begyndelsen af behandlingen. Derfor er det vigtigt, at patientens hoved fra dette tidspunkt er immobiliseret under hele behandlingen. Dette sker ved, at behandlerteamet fastgør hovedrammen til patientens hoved og bekræfter, at rammen er fastgjort, og ved at hovedrammen forbindes til behandlingsbordet og det sikres, at den er låst (se afsnit 2.3). Desuden advarer en automatisk billedbaseret bevægelsesdetekteringsfunktion

i tilfælde af patientbevægelser før hver energioverførsel; i sådanne tilfælde skal behandlerteamet undersøge de tilgængelige oplysninger og om nødvendigt foretage indgreb i henhold til brugsanvisningen. Desuden er det vigtigt at kontrollere realtidsbillederne visuelt ved hver sonicering og sammenligne dem med planlægningsbillederne for at registrere patientens bevægelser.

- Symptomatisk ødem - som ved andre kliniske indgreb er det muligt at få en vævsreaktion på ablation, der indebærer et induceret ødem. Ødem i det omgivende væv kan være forbundet med neurologiske bivirkninger og forårsager normalt forbigående og milde til moderate symptomer. For at minimere den negative virkning skal behandlerteamet følge hospitalets/klinikkens standardbehandling i sådanne tilfælde, hvilket også kan omfatte indgivelse af steroider i dagene efter indgrebet.
- I sjældne tilfælde kan der forekomme en unormal reaktion hos patienten på behandlingen, hvilket kan føre til forventede forbigående eller permanente neurologiske bivirkninger. Sådanne sjældne hændelser kan ikke forklares af nogen af de ovennævnte faktorer og kan være relateret til patientens anatomi eller fysiologi. For at minimere denne risiko er det vigtigt at vurdere patientens sygehistorie og tilstand og konstant overvåge patientens input under hele behandlingen.

For at opnå en varig og fuld effekt af tremorundertrykkelse kan behandlingstilgangen i nogle tilfælde være skævt drejet i retning af effektivitet frem for sikkerhed, baseret på lægens kliniske vurdering. Sådanne tilfælde kan ende med påvirkning af en mild bivirkning. Behandlingsteamet skal have en klar forståelse af mulige risici og komplikationer, når de udfører behandlingen, opstille patientens forventninger og sørge for passende opfølgning og pleje.

## KAPITEL 6: REFERENCER

- [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