

INSIGHTEC

Exablate Neuro

W przypadku zaburzeń
neurologicznych

INFORMACJE DLA LEKARZY

Wrzesień 2023

Prawa autorskie©2023 InSightec – Image Guided Treatment Ltd. ("INSIGHTEC")

Wszelkie prawa zastrzeżone

Suwnica Exablate 4000 ze stelażem typu 1.0 i 1.1, informacje dla lekarzy, PUB41008443, wersja 2

Niniejszy dokument oparto na źródle anglojęzycznym PUB41008291, wersja 2

Naprowadzany przez rezonans magnetyczny system do zogniskowanej ultrasonografii chirurgicznej Exablate[®] („Exablate 4000” lub „Exablate Neuro”), oprogramowanie do przetwarzania i związana z nim dokumentacja są poufnymi, zastrzeżonymi informacjami firmy INSIGHTEC. Wyłącznie licencjodawcy firmy „INSIGHTEC” mają prawo do używania informacji zawartych w niniejszej instrukcji. Wyłącznie licencjodawcy, którzy otrzymali wyraźne prawo do kopiowania i/lub przenoszenia praw mają prawo do kopiowania i/lub przenoszenia tychże informacji. Wszelkie nieuprawnione wykorzystanie, ujawnienie, cesja, przekazanie lub powielanie tych poufnych informacji będą ścigane w pełnym zakresie obowiązującego prawa.

Firma INSIGHTEC nie ponosi odpowiedzialności ani nie jest w żaden sposób zobowiązana za żadne obrażenia ciała i/lub szkody materialne wynikające z użytkowania niniejszego oprogramowania, jeżeli takie użytkowanie nie jest ściśle zgodne z wytycznymi i środkami bezpieczeństwa zawartymi w odpowiednich instrukcjach obsługi, w tym także z wszelkimi suplementami do nich, w odniesieniu do wszystkich etykiet produktu oraz zgodnie z warunkami gwarancji i sprzedaży niniejszego oprogramowania, ani też w przypadku wprowadzenia jakichkolwiek nieautoryzowanych przez firmę INSIGHTEC zmian do oprogramowania zawartego w niniejszym dokumencie.

Programy lub protokoły dostarczone przez użytkownika nie są zatwierdzone ani objęte gwarancją firmy INSIGHTEC. Użytkownik ponosi wyłączną odpowiedzialność za wykorzystanie danych uzyskanych za pomocą dostarczonego przez niego oprogramowania lub protokołów.

Użytkownicy powinni być świadomi ryzyka transmisji wirusów komputerowych poprzez wymianę plików i płyt CD.

Znaki towarowe właścicieli firm trzecich stanowią wyłączną własność tychże właścicieli.

Dane techniczne mogą ulec zmianie bez powiadomienia i zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa.



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

Transkranialny naprowadzany przez rezonans magnetyczny system do zogniskowanej ultrasonografii chirurgicznej Exablate opisany w niniejszym dokumencie nazywany jest również „Exablate 4000” lub „Exablate Neuro”

Przestroga Lekarz prowadzący musi być przeszkolony i posiadać odpowiednie uprawnienia do wykonywania zabiegów neurochirurgicznych zgodnie z lokalnymi przepisami prawa.

Z urządzenia mogą korzystać wyłącznie lekarze posiadający szkolenia uprawniające do obsługi aparatu MRI, którzy ukończyli również szkolenie w zakresie korzystania z tego urządzenia.

Urządzenie Exablate wymaga konserwacji zapobiegawczej, która może być wykonywana tylko przez pracowników firmy INSIGHTEC lub przez jej certyfikowanych dostawców. Urządzenie nie powinno być obsługiwane bez przeprowadzenia wymaganej konserwacji.

Jeżeli urządzenie nie działa prawidłowo, nie używaj go i powiadom firmę INSIGHTEC, aby ustalić, czy urządzenie może być używane lub czy wymaga przeprowadzenia czynności serwisowych przez INSIGHTEC przed ponownym użyciem.

Korzystanie z urządzenia, które nie posiada ważnego serwisu może spowodować poważne obrażenia.

Przed użyciem przeczytaj wszystkie instrukcje, w tym PRZECIWWSKAZANIA, OSTRZEŻENIA i ŚRODKI OSTROŻNOŚCI. Niezastosowanie się do tychże instrukcji może spowodować poważne obrażenia pacjenta.

Specjalistyczne szkolenie w zakresie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego i obsługi urządzenia Exablate ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia prawidłowego działania i bezpiecznego użytkowania tego aparatu.

Lekarze powinni skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy INSIGHTEC przed pierwszym użyciem aparatu Exablate w celu uzyskania informacji na temat szkolenia i zdobycia wymaganego certyfikatu.

Niniejszy dokument i instrukcje nie są przeznaczone do użytku na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki.

Spis treści

CHAPTER 1: OVERVIEW	5
1.1. Device Description	5
1.2. Intended Purpose.....	5
1.3. Target Group.....	6
CHAPTER 2: PATIENT SELECTION CRITERIA.....	6
2.1. Patient Selection Criteria	6
2.2. Contraindications	6
2.3. Warnings	8
CHAPTER 3: ANTICIPATED SIDE EFFECTS	9
CHAPTER 4: EXPECTED CLINICAL BENEFITS	10
4.1. Essential Tremor	Error! Bookmark not defined.
4.1.1. Pivotal Clinical Study	10
4.1.2. Post Marketing Surveillance Data	13
4.2. Bilateral Essential Tremor	16
4.2.1. Summary of Clinical Study	16
4.3. Tremor-Dominant Parkinson's Disease	18
4.3.1. Summary of Clinical Study	18
4.4. Parkinson's Disease.....	21
4.4.1. Summary of Clinical study.....	21
4.5. Neuropathic Pain	24
4.5.1. Summary of Clinical Study	24
CHAPTER 5: POST MARKETING SURVEILLANCE - ACCUMULATED LESSONS LEARNED..	26
CHAPTER 6: REFERENCES	29

ROZDZIAŁ 1: PRZEGLĄD

1.1. Opis urządzenia

Urządzenie Exablate Neuro firmy InSightec dostarcza zogniskowaną energię ultradźwiękową do ogniska tkanki mózgowej przez nienaruszoną czaszkę. Tkanka w ognisku wiązki ultradźwiękowej jest podgrzewana do punktu nieodwracalnej koagulacji termicznej, podczas gdy pobliska tkanka pozostaje nienaruszona. Z biegiem czasu organizm stopniowo wchłania tkankę poddaną ablacji.

System zogniskowanej ultrasonografii Exablate Neuro działa wewnątrz skanera do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Aparat MRI dostarcza obrazy anatomii pacjenta, które są wykorzystywane do określenia obszaru docelowego i planowania leczenia. Podczas zabiegu obrazy MR są wykorzystywane przez system Exablate do tworzenia mapy termicznej w czasie rzeczywistym, która służy do monitorowania wzrostu temperatury.

Tabela 1: Konfiguracja systemu Exablate	
Nazwa generyczna	MRgFUS
Nazwa handlowa	Exablate Neuro
Model	4000
Typ suwnicy:	1.0 i 1.1
Zastosowanie	neurologiczne

1.2. Projektowane zastosowanie

Exablate System 4000 to transkraniálny, naprowadzany przez rezonans magnetyczny system do zogniskowanej ultrasonografii chirurgicznej (typ 1.0 i typ 1.1). Jest przeznaczony do ablacji termicznej struktur docelowych w takich obszarach mózgu, jak wzgórze, podwzgórze i gałka biała. Do tego celu wykorzystuje ogniskowanie termicznej energii ultradźwięków przy pełnym planowaniu MR i kontrolę obrazowania termicznego, w leczeniu drżenia samoistnego (terapię jednostronną i/lub etapową obustronną), idiopatycznej choroby Parkinsona (terapię jednostronną) i bólu neuropatycznego.

1.3. Grupa docelowa

Pacjenci cierpiący na zaburzenia neurologiczne takie jak drżenie samoistne, idiopatyczna choroba Parkinsona lub ból neuropatyczny.

ROZDZIAŁ 2: KRYTERIA DOBORU PACJENTÓW

2.1. Kryteria wyboru pacjentów

- Pacjent może zostać poddany tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości
- Pacjent może zmieścić się w aparacie MRI i nie ma żadnych przeciwwskazań do określonego systemu MR, w tym także do podania środka kontrastowego, jeżeli zajdzie taka potrzeba.
- Wzgórze, podwzgórze i gałka błada muszą być widoczne w obrazowaniu MR.
- Pacjent jest w stanie komunikować lekarzowi wrażenia i odczucia podczas zabiegu; Zabieg nie wymaga znieczulenia ogólnego.
- Pacjent musi mieć możliwość swobodnego używania przycisku „Zatrzymanie sonikacji”.
- Pacjent musi być ogolony przed właściwym zabiegiem.
- Pacjent nie ma wcześniej stwierdzonej klaustrofobii niereagującej na leki.
- Dla pacjenta z chorobą Parkinsona z objawami ruchowymi i dyskinezą:
 - Pacjent wykazuje reakcję na lewodopę, wykazując co najmniej 30% redukcję w podskali motorycznej MDS-UPDRS po włączeniu i wyłączeniu leczenia
- Pacjent kierowany do stopniowej terapii obustronnej powinien mieć za sobą okres co najmniej 9 miesięcy przerwy od terapii poprzedzającej (dotyczy to wyłącznie zabiegu talamotomii, przeprowadzonego w celu leczenia drżenia samoistnego).

2.2. Przeciwwskazania

- Pacjenci z przeciwwskazaniami związanymi z badaniem MRI (np. obecność metalowych implantów niekompatybilnych z aparatem MRI, ciężka klaustrofobia, reakcja na środek kontrastowy)

- Pacjenci, u których nie jest możliwe uniknięcie struktur pochłaniających energię lub wrażliwych tkanek (np. implantów czaszki, klipsów chirurgicznych, zastawek, elektrod, łąaty opony twardej, łąaty czaszki, elektrod itp.) na łąacie wiązki ultradźwiękowej
- Pacjenci ze współistniejącą czynną chorobą infekcyjną i/lub ciężkimi alergiami z gorączką
- Pacjenci, u których zdiagnozowano guzy mózgu lub anomalie naczyniowe
- Pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły drgawki, krwotoki w mózgu, udar mózgu lub jakakolwiek koagulopatia
- Pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe i/lub leki przeciw płytkowe, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia w okresie ich połowicznego rozpadu.
- Pacjent, który otrzymał jakikolwiek środek kontrastowy (np. CT, MRI) w ciągu 24 godzin przed leczeniem
- Ciężkie niestabilne nadciśnienie, którego nie można kontrolować lekami (rozkurczowe ciśnienie krwi > 100 podczas przyjmowania leków)
- Pacjenci z niestabilnym stanem serca
- Pacjenci wykazujący jakiekolwiek zachowanie(-a) zgodne z nadużywaniem etanolu lub substancji odurzających
- Choroba naczyń mózgowych (wielokrotne CVA lub CVA w ciągu 6 miesięcy)
- Pacjenci z czynnikami ryzyka krwawienia śródoperacyjnego lub pooperacyjnego
- Obrazowanie wykazuje nieprawidłowe wyniki w CT lub/i MRI (np. guz mózgu, malformacja naczyń mózgowych, zastawka itp.)
- Dla pacjenta z chorobą Parkinsona z objawami ruchowymi i dyskinezą:
 - Stadium Hoehna i Yahra z włączonym aktualnie leczeniem (ON) jest w stanie 3 lub wyższym
 - Obecność istotnych zaburzeń poznawczych przy użyciu narzędzia MMSE ≤ 24
 - Pacjent z niestabilną chorobą psychiczną, definiowaną jako aktywne, niekontrolowane objawy depresyjne, psychozy, urojenia, omamy lub myśli samobójcze; niestabilny na lekach przeciwdepresyjnych przyjmowanych przez co najmniej 3 miesiące.
- Dla pacjentów kierowanych do etapowej terapii obustronnego drżenia samoistnego:

- Pacjent uzyskał wynik w podskali fizycznej $\geq 16,5$ dla wskaźnika Dysphagia Handicap Index lub zdiagnozowano u niego dysfagię
- Pacjent uzyskał wynik punktowy poniżej 22 w badaniu funkcji kognitywnych Montreal Cognitive Assessment (MoCA).
- Pacjent z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami funkcji mowy, zidentyfikowanymi przez logopedę.

2.3. Przestrogi

Uwaga: Środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące technicznej obsługi systemu Exablate znajdują się w Instrukcji obsługi.

- Przedłużone unieruchomienie może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakrzepicy żył głębokich (DVT) lub zatorowości płucnej (PE). Aby tego uniknąć, należy wykluczyć pacjentów, u których nie można złagodzić tego ryzyka, a leczeni pacjenci powinni nosić pończochy uciskowe przez cały czas trwania zabiegu w aparacie MRI
- Nieprawidłowe określenie obszaru docelowego może prowadzić do niepowodzenia leczenia i powstania skutków ubocznych. Ważne jest, aby monitorować w czasie rzeczywistym informacje zwrotne od pacjenta i systemu przez cały czas leczenia, aby potwierdzić lokalizację docelową i dostosować ją w razie potrzeby.
- Upewnij się, że interfejs przetwornika jest całkowicie wypełniony wodą bez pęcherzyków powietrza, aby zapewnić odpowiednie sprzężenie akustyczne oraz że przetwornik i rama na głowę są mechanicznie zamocowane na swoim miejscu.
- Upewnij się, że pacjent może aktywować przycisk „Zatrzymanie sonikacji” przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku bólu, zaniechanie tego może skutkować obrażeniami
- Upewnij się, że skóra głowy pacjenta jest dobrze ogolona i że wszelkie blizny lub zmiany na skórze głowy są zaznaczone, aby ścieżka wiązki zabiegowej mogła ich uniknąć celem zminimalizowania nagrzewania/oparzenia skóry głowy.
- Przed tą procedurą należy wykonać CT, aby określić parametry czaszki i zwapnienia na ścieżce leczenia. Obrazy te są ładowane do urządzenia MR i synchronizowane z obrazami aparatu MR w czasie rzeczywistym.

- Dokładna kalibracja wyrównania przetwornika na początku leczenia ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego ukierunkowania na tkankę i uniknięcia uszkodzenia tkanki innej niż docelowa. Przeprowadź weryfikację geometryczną przed zabiegiem, aby zapewnić prawidłowe wyrównanie przed rozpoczęciem leczenia
- Brak monitorowania map termicznych MR podczas zabiegu może skutkować niezamierzonym podgrzaniem tkanek niedocelowych, co może spowodować trwałe obrażenia. Operator musi anulować/przerwać zabieg, jeżeli dane termometryczne aparatu MR nie są dostępne lub wiarygodne.
- Należy upewnić się, że w obszarze cyrkulacyjnym między przetwornikiem a czaszką pacjenta używana jest tylko woda odgazowana. Pozwoli to uniknąć pęcherzyków powietrza w systemie, które mogłyby spowodować oparzenia skóry.
- Niewystarczający czas chłodzenia między sonikacjami może prowadzić do gromadzenia się ciepła, które może spowodować poważne uszkodzenie normalnych tkanek poza obszarem docelowym. Czas chłodzenia między sonikacjami jest automatycznie skalowany w zależności od rzeczywistej energii zastosowanej podczas zabiegu i parametrów sonikacji, z tego względu nie powinien być skracany.
- Jeżeli kość czaszki zostanie znacznie podgrzana, tkanka kostna i tkanka przylegająca do czaszki również mogą pochłaniać ciepło i ulec uszkodzeniu. Aby zapobiec uszkodzeniu tej tkanki, należy zminimalizować nagrzewanie czaszki – osiąga się to zarówno poprzez cyrkulację schłodzonej wody po zewnętrznej powierzchni czaszki (unikanie nagrzewania zewnętrznej powierzchni czaszki-skóra), jak i wybieranie obszarów docelowych w mózgu na głębokości co najmniej 2,5 cm od czaszki (unikać nagrzewania wewnętrznej powierzchni czaszki z tkanką).

ROZDZIAŁ 3: PRZEWIDYWANE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Częstymi przewidywanymi potencjalnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po leczeniu metodą MRgFUS są: Zaburzenia chodu

(niestabilność/ataksja/niestabilność), dysmetria, zawroty głowy/zmęczenie, zaburzenia sensoryczne, takie jak parestezje, zaburzenia mowy (dyszartria), trudności w połykaniu lub zaburzenia smaku (dysfagia/hipogeuzja/dysgeuzja) oraz osłabienie.

Podsumowanie zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa z badań klinicznych i danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w Rozdziale 4.

ROZDZIAŁ 4: SPODZIEWANE KORZYŚCI KLINICZNE

Oczekiwaną korzyścią kliniczną w drżeniu samoistnym i idiopatycznej chorobie Parkinsona z drżeniem samoistnym jest złagodzenie drżenia, w przypadku pallidotomii w chorobie Parkinsona – złagodzenie drżenia, zmniejszenie sztywności mięśni, a w bólu neuropatycznym – złagodzenie bólu. Informacje przedstawione w tym rozdziale pochodzą z badań klinicznych i danych z obserwacji po wprowadzeniu wyrobu do obrotu, opisują jego skuteczność, bezpieczeństwo i trwałość.

4.1. Drżenie samoistne

4.1.1. Kluczowe badanie kliniczne

Projekt badania – prospektywne, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, naprzemienne, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie (grupa kontrolna leczona systemem Exablate versus grupa kontrolna leczona pozorowanym systemem Exablate Sham) w leczeniu drżenia opornego na leki u pacjentów z drżeniem samoistnym (ET) z zastosowaniem urządzenia Exablate Neuro.

Badanie obejmowało 76 zakwalifikowanych pacjentów z idiopatycznym drżeniem samoistnym opornym na leki, którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy z systemem Exablate (56 pacjentów) lub do grupy kontrolnej, poddanej terapii pozorowanej (20 pacjentów).

Punkty końcowe badania –

Punkt końcowy bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo wyrobu medycznego Exablate określono na podstawie oceny częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem od dnia leczenia do 12. miesiąca po leczeniu.

Punkt końcowy dotyczący efektywności: Skuteczność oceniano przy użyciu zatwierdzonej skali oceny drżenia: Klinicznej skali oceny drżenia (CRST) dla osób z ET. Oceny drżenia dokonano za pomocą skali CRST Część A i B. Ponadto podczas badania śledzono również wytrzymałość (mierzoną za pomocą pytań górnego ekstremum skali CRST) oraz codzienne czynności badanego (mierzone za pomocą Część C skali CRST).

Wyniki studium – ^[1]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: Ogólnie rzecz biorąc, podsumowanie bezpieczeństwa wykazało, że nie wystąpiły żadne poważne lub zagrażające życiu zdarzenia związane z wyrobem lub zabiegiem. Podczas badania rejestracyjnego nie zgłoszono żadnych nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych związanych z aparatem, ani w grupie kontrolnej stosującej leczenie systemem Exablate, ani w grupie otrzymującej leczenie pozorowane.

W przypadku pacjentów z „grupy Exablate” zdarzenia niepożądane obejmowały zaburzenia chodu u 36% pacjentów oraz parestezje lub drętwienie u 38%; te działania niepożądane utrzymywały się po 12 miesiącach odpowiednio u 9% i 14% pacjentów. Wystąpiły również zaburzenia chodu, z ataksją zauważoną w pooperacyjnym badaniu neurologicznym (u 20%) i po upływie 12 miesięcy (u 4%).

Jeden pacjent miał przemijający atak niedokrwienności 6 tygodni po poddaniu się talamotomii, który uznano za niezwiązany z procedurą Exablate.

Szczegółowa lista wszystkich zdarzeń niepożądanych znajduje się w **Tabeli 2:**

Zdarzenie niepożądane		Zabieg talamotomii FUS (N = 56)				Pozorowana (N = 20)
		Natychmiastowa	(7 dni)	3 miesiące	12 miesięcy	Natychmiastowa
<i>Liczba pacjentów (procent)</i>						
Parestezja lub odrętwienie	Zarówno twarzy, jak i dłoni	6 (11%)	5	5	5 (9%)	
	Twarz, usta i język	8 (14%)	6	6	2 (4%)	
	Dłoń i palce	6 (11%)	5	2	1 (2%)	1 (5%)
	Noga	1 (2%)	1	1		
Zaburzenia smaku		3 (5%)	2	2	2 (4%)	

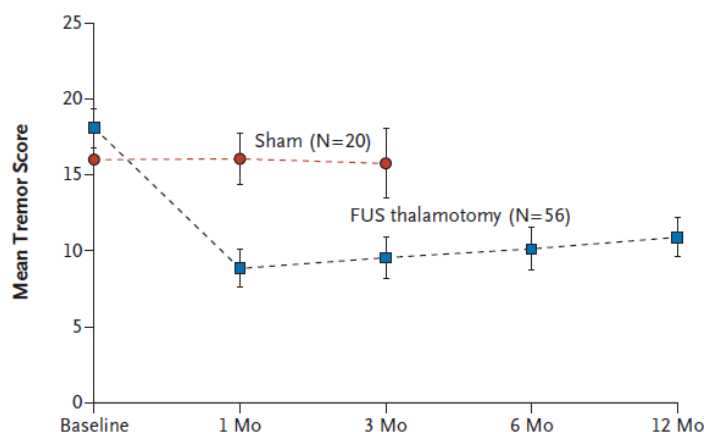
Zaburzenia chodu	Ataksja, obiektywnie odnotowana podczas badania	11 (20%)	10	2	2 (4%)	
	„Niestabilny” lub „nieskoordynowany”, zgłaszane subiektywnie	9 (16%)	8	7	3 (5%)	1 (5%)
Dysmetria, kończyna		7 (12%)	7	5	2 (4%)	
Słabość, kontralateralna		2 (4%)	2	2	1 (2%)	
Dyzartria		1 (2%)	1	1		
Dysfagia		1 (2%)	1	1		
Ból głowy trwający >1 dzień		8 (14%)	4	2		4 (20%)
Zmęczenie		3 (5%)	3	1		1 (5%)
Uczucie braku równowagi		5 (9%)	5	3	1 (2%)	
Szum w uszach		3 (5%)	3			
Odczucia lub zdarzenia śródzabiegowe	Uczucie dyskomfortu w głowie: „ciepło” lub „ciśnienie”	17 (30%)				
	Vertigo (zawroty głowy): „Zawroty nieukładowe”	12 (21%)				
	Nudności	11 (20%)				2 (10%)
	Wymioty	2 (4%)				
	Mrowienie skóry głowy	4 (7%)				1 (5%)
	Ból pleców	5 (9%)				1 (5%)
	Lęk	3 (5%)				2 (10%)
	Ból w miejscu wkręcenia szpilki, obrzęk lub zasinienie związane z umieszczeniem ramy stereotaktycznej	17 (30%)				7 (35%)

Tabela 2: zdarzenia niepożądane zgłoszone w głównym badaniu do 12 miesięcy

Wyniki dotyczące skuteczności: Średni wynik w przypadku drżenia ręki (najwyższy możliwy wynik, 32) poprawił się o 47% po 3 miesiącach w grupie z zastosowaniem talamotomii i o 0,1% w grupie pozorowanej. Poprawa utrzymywała się przez cały 12-miesięczny okres badania.

Średnie całkowite wyniki drżenia na skali CRST poprawiły się o 41% po 3 miesiącach i o 35% po 12 miesiącach. Tej poprawy nie zaobserwowano w przypadku procedury pozorowanej. Dane przedstawia poniższy wykres (Rysunek 1).

Całkowity wynik niepełnosprawności z Części C skali CRST uległ znacznej poprawie po 3 miesiącach (zmniejszenie wyniku o 62% od wartości wyjściowej do 3 miesięcy), a poprawa była utrzymana po 12 miesiącach.



Rysunek 1: Zgłoszone przez CRST w głównym badaniu do 12 miesięcy

4.1.2. Dane z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

Aspekt bezpieczeństwa -

- 1) Analiza bezpieczeństwa 186 pacjentów z ET, którzy byli leczeni zgodnie z wnioskiem FDA Premarket Approval [o zatwierdzeniu przed wprowadzeniem do obrotu i do użytku] (P150038) w 14 ośrodkach stosujących talamotomię MRgFUS, po rocznym okresie obserwacji (Fishman et al. 2018 ^[2]).

- Większość działań niepożądanych związanych z leczeniem wynikającym z tych badań była łagodna (79%) lub umiarkowana (20%). Tylko 5 przypadków (1%) zostało ocenionych jako ciężkie.
- Spośród 5 ciężkich przypadków 2 były przemijające i trwały mniej niż 3 dni po zabiegu (ogólne zmęczenie i ból głowy związany z sonikacją ustąpiły tego samego dnia). Ponadto 2 przypadki braku równowagi i 1 przypadek ataksji utrzymywały się dłużej niż 12 miesięcy.

Tabela 3 podsumowuje zdarzenia niepożądane po talamotomii MRgFUS według typu i stopnia ciężkości (N=186 pacjentów/443 zdarzenia)

	Mild	Moderate	Severe
Frame-related	39 (9%)	3 (0.7%)	0
Sonication-related	132 (30%)	55 (12.4%)	2 (0.4%)
Thalamotomy-related			
Sensory	84 (19%)	8 (2%)	
Speech	15 (3%)	2 (0.4%)	
Balance	59 (13%)	14 (3.2%)	3 (0.7%)
Strength	23 (5%)	4 (1%)	
Totals	352 (79%)	86 (20%)	5 (1%)

Tabela 3: Zdarzenia niepożądane zgłaszane w wielu badaniach zatwierdzających, wykonywanych przed wprowadzeniem do obrotu, trwających do 12 miesięcy

2) Niepotwierdzone informacje dotyczące bezpieczeństwa napotkane po głównym badaniu:

- Jeden ośrodek opublikował dane dotyczące 2 pacjentów doświadczających dystonii po leczeniu (Martino et al, 2019^[3]). Autorzy zalecają dokładne zbadanie pacjentów pod kątem towarzyszącej dystonii i ostrzegają o potencjalnym ryzyku pogorszenia lub ujawnienia się dystonii pomimo poprawy drżenia.
- W lokalnym badaniu ET w Japonii w 2018 r. jeden pacjent zgłosił po leczeniu bóle wzgórzowe trwające 1 rok, przedstawiane jako zespół Cheiro-Oral i hiperalgezia.

Aspekt skuteczności –

Analiza skuteczności 179 pacjentów z ET leczonych jednostronną talamotomią w wielu ośrodkach międzynarodowych w ramach badań rejestracyjnych i badań po wprowadzeniu do obrotu, z rocznym okresem obserwacji (Krishna et al. 2019^[4]).

- Ogólnie rzecz biorąc, średnie drżenie poprawiło się o 60,7% po 3 miesiącach. Poprawa utrzymywała się przez cały 12-miesięczny okres badania (57,9%). Istniała statystycznie istotna różnica w wynikach między grupami wykonującymi badania rejestracyjne, a grupami wykonującymi badania po wprowadzeniu do obrotu, z większą poprawą drżenia w kohorcie badań tej drugiej grupy, co potencjalnie może odzwierciedlać krzywą uczenia się za pomocą talamotomii FUS.

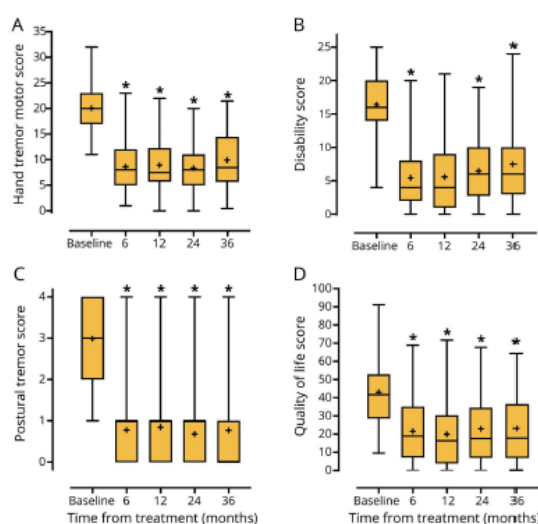
- Jakość życia, mierzona na skali CRST w Części C, poprawiła się o 70,7% po 3 miesiącach i utrzymała się przez 1 rok.
- Zaobserwowano, że niższy wiek i krótszy czas trwania choroby to istotne czynniki prognostyczne wyników po zastosowaniu procedury MRgFUS, podobne do zgłoszonego wpływu czasu trwania choroby w terapiach DBS w leczeniu choroby Parkinsona.

Aspekt trwałości -

Skuteczność i trwałość leczenia MRgFUS zastosowanego u pacjentów z ET oceniano w badaniach kontrolnych po upływie 3 lat, w grupie pacjentów leczonych w ramach badania rejestracyjnego. 52 z 75 pacjentów osiągnęło 36 miesięcy (Halpern et al. 2019 [5]).

- Mediana wyniku poprawiła się z wartości wyjściowej 20 punktów do 8 punktów po 6 miesiącach i pozostała na poziomie 8 po 36 miesiącach, co stanowi 56% zmniejszenie mediany w stosunku do wartości wyjściowej.
- Ocena niepełnosprawności (mierzona w skali CRST, Część C) zmniejszyła się o 63% po 3 latach od leczenia MRgFUS. Całkowita punktacja w skali QUEST wykazała poprawę o 50% po 36 miesiącach.

Zmiana w zakresie drżenia i jakości życia po leczeniu MRgFUS przedstawiona jest na poniższych wykresach (**Rysunek 2**).



Pozioma linia pośrodku każdego prostokąta reprezentuje wartość mediany, a prostokąt rozciąga się od 25. do 75. centyla. (Halpern et al, 2019)

Rysunek 2: Pomiary drżenia w badaniu rejestracyjnym do 3 lat

4.2. Obustronne drżenie samoistne

4.2.1. Podsumowanie studium klinicznego

Konstrukcja studium klinicznego – prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne, etapowe badanie kliniczne. W badaniu wzięło udział 51 uczestników, którzy wcześniej poddani byli jednostronnej procedurze z wykorzystaniem aparatu Exablate. Rekrutacja do badania odbyła się w 7 ośrodkach w USA.

Punkty końcowe badania –

Punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: Oceny kliniczne i badania neurologiczne prowadzono od dnia rozpoczęcia terapii obustronnej aż do wizyty kontrolnej mającej miejsce w 12 miesiącu po zakończeniu terapii.

Punkt końcowy dotyczący efektywności: Procentowa zmiana punktacji oceny CRST w 3 miesiącu od zabiegu dla kontralateralnej strony ciała pacjenta, doświadczającej drżenia i poddanej terapii w ramach tego studium.

Wyniki badania –

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: Nie wystąpiły poważne lub zagrażające życiu zdarzenia związane z funkcjonowaniem aparatu. Podczas badania rejestracyjnego nie zgłoszono żadnych nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem.

Podczas pierwszego miesiąca po zakończeniu terapii główne zdarzenia niepożądane obejmowały parestezje lub drętwienie (33%), dysartrię (29%), ataksję (23%), niestabilność (18%) i dysgeuzję (14%). Ponieważ niektóre z tych zdarzeń mają charakter przejściowy (np. są związane z obrzękiem po terapii), bardziej adekwatne może być przeanalizowanie profilu trwających niepożądanych zdarzeń w 6 miesiącu studium, który obejmuje występowanie parestezji lub drętwienia (u 16% pacjentów), dysartrii (14%), ataksji (14%) i dysgeuzji (6%).

Wszystkie trwające zdarzenia niepożądane w badaniu miały łagodny przebieg, z wyjątkiem jednego o umiarkowanym nasileniu w każdej z następujących kategorii: dysfagia, niestabilność czy zaburzenie równowagi, dysgeuzja.

Jeden pacjent miał ciężkie zakażenie dróg moczowych, które zostało uznane jako mające związek z terapią (wynikające z użycia cewnika Foley podczas zabiegu), które ustąpiło po 2 tygodniach.

Szczegółowa lista wszystkich zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w 6 miesiącu badania znajduje się w poniższej tabeli:

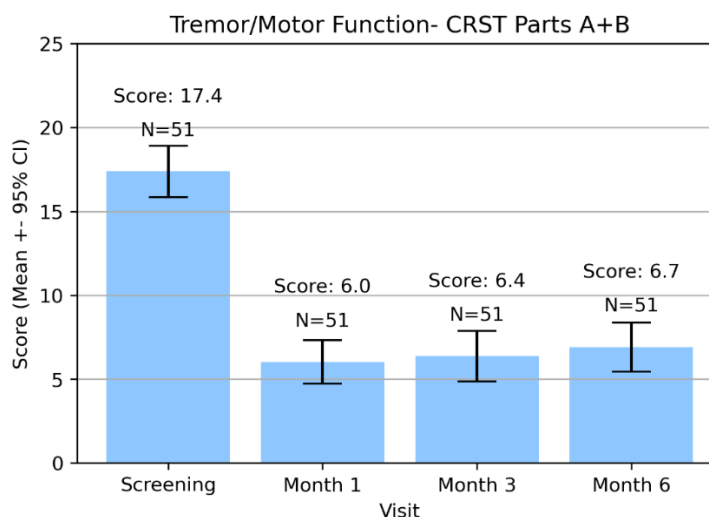
Opis zdarzenia niepożądanego	Częstość występowania ≤1 milion	Częstość występowania ≤3 miliony	Częstość występowania ≤6 milionów	Obecna częstość występowania >6 milionów
Drętwienie/mrowienie	17 (33,4%)	11 (21,6%)	9 (17,6%)	8 (15,7%)
Dyzartria	15 (29,4%)	10 (19,6%)	8 (15,7%)	7 (13,7%)
Ataksja	12 (23,5%)	9 (17,6%)	8 (15,7%)	7 (13,7%)
Brak stabilności bądź równowagi	9 (17,6%)	5 (9,8%)	3 (5,9%)	1 (2,0%)
Dysgeuzja	7 (13,7%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)	3 (5,9%)
Zaburzenia chodu	5 (9,8%)	3 (5,9%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)
Dysfagia	4 (7,8%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	3 (5,9%)
Hipogeuzja	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,8%)	4 (7,8%)
Dysmetria	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Zmęczenie	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0
Zmiana charakterystyki głosowej	1 (2,0%)	1 (2,0%)	0	0
Ślinotok	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Hipoestezja	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Suchość ust	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Zawroty nieukładowe	1 (2,0%)	0	0	0
Niedowidzenie, sporadyczne	1 (2,0%)	0	0	0
Zmniejszona synchroniczność	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
Oslabienie	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
UTI (zakażenie dróg moczowych)	1 (2,0%)	0	0	0
Ból głowy	1 (2,0%)	0	0	0
Opadanie linii twarzy	1 (2,0%)	0	0	0

Tabela 4: Zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu obustronnym ET

Wyniki dotyczące skuteczności: Średni wynik dla drżenia/funkcji motorycznych (instrument CRST części A+B) poprawił się o 66%, z wyniku wyjściowego $0,6 \pm 0,2$ do $0,2 \pm 0,2$ w 3 miesiącu. Podczas badania kontrolnego w 6 miesiącu zarejestrowano utrzymywanie się poprawy (rys. 3).

Uśredniony wynik oceny postawy kończyn górnych w skali CRST (część A) poprawił się o 81,2% z początkowego wyniku $2,5 \pm 0,8$ do $0,6 \pm 0,9$ w 3 miesiącu terapii i pozostawał na tym poziomie również podczas wizyty w 6 miesiącu.

Całkowity wynik niepełnosprawności z części C instrumentu CRST poprawił się o 73,1% z wyniku wyjściowego $10,3 \pm 4,7$ na $2,2 \pm 2,8$ w 3 miesiącu i utrzymywał się na tym poziomie w miesiącu 6.



Rysunek 3: Średnia wartość punktowa w skali CRST (Clinical Rating Scale for Tremor) części A+B dotycząca drżenia i funkcji motorycznych, zgłaszana w terapii stopniowej bilateralnego drżenia samoistnego

4.3. Choroba Parkinsona z dominującym drżeniem

4.3.1. Podsumowanie badania klinicznego

Projekt badania – prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne z grupą pozorowaną. Do badania pozyskano 27 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona z drżeniem samoistnym (TDPD) opornym na leki, którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do ramienia aktywnego leczenia systemem Exablate lub ramienia kontrolnego leczenia pozorowanego. Podczas wizyty w 3. miesiącu badania klinicznego, osobom w grupie z leczeniem pozorowanym pozwolono przejść na aktywne leczenie systemem Exablate. Wszyscy uczestnicy badania byli obserwowani do 12. miesiąca po odbytym leczeniu urządzeniem Exablate.

Punkty końcowe badania –

Punkt końcowy bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo aparatu Exablate określono na podstawie oceny częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych i silnych zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem urządzenia od dnia leczenia do 12 miesięcy po leczeniu.

Punkt końcowy dotyczący efektywności: Skuteczność oceniano za pomocą zatwierdzonej skali oceny drżenia: Klinicznej skali oceny drżenia (CRST) dla osób z ET. Ocena drżenia została przeprowadzona przy użyciu skali CRST Części A i B.

Wyniki badania –

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: dane z tego badania wskazują na bardzo korzystny profil bezpieczeństwa procedury Exablate w populacji osób cierpiących na TDPD. Spośród wszystkich zdarzeń w kohorcie TDPD leczonej przy pomocy systemu Exablate 71% miało charakter przemijający i nie były już obecne 72 godziny po zabiegu. Wszystkie zdarzenia są wyszczególnione w **Tabeli 5.**

Dwóch pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z talamotomią. Oba wynikały z miejscowego obrzęku mózgu, jak i podążania zmiany w kierunku torebki wewnętrznej:

- U jednej osoby wystąpił niedowład połowiczy z ataksją – po wypisie pacjent wymagał chodzika. Objawy ustąpiły po 30 dniach.
- Jeden z pacjentów doświadczył niedowładu połowiczego 1 dzień po leczeniu.

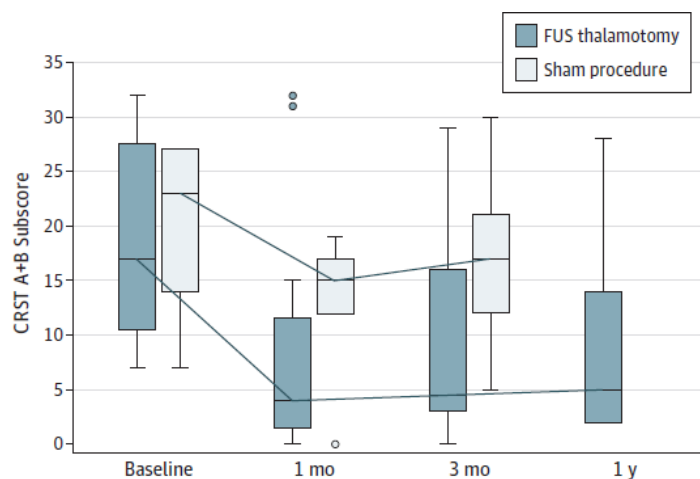
Związek z urządzeniem	Układ organizmu	Termin: zdarzenie niepożądane	Liczba przypadków (%)		
			Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Związane z procedurą	Ogólne	Zmęczenie	2 (10%)	0	0
	Mięśniowo-szkieletowe	Oslabienie mięśniowo-szkieletowe	1 (5%)	0	0
	Nerwowy	Dysgnozja	1 (5%)	0	0
	Przedsionkowe	Zawroty nieukładowe	1 (5%)	0	0
Związane z talamotomią	Mięśniowo-szkieletowe	Dysmetria	1 (5%)	0	0
		Zaburzenia chodu	2 (10%)	0	0
		Hemipareza „niedowład połowiczy”	0	2 (10%)	0
		Zaburzenia równowagi	4 (20%)	0	0

	Nerwowy	Dysmetria	1 (5%)	1 (5%)	0
		Ataksja	1 (5%)	0	1 (5%)
		Drętwienie/mrowienie	6 (30%)	0	0
	Neurologiczne	Drętwienie/mrowienie	1 (5%)	0	0
		Niestabilność	1 (5%)	0	0
Przejęciowe (≤3 dni)	Sercowo-naczyniowe	Nadciśnienie	1 (5%)	0	0
		Omdlenie	1 (5%)	0	0
	Dermatologiczne	Zaczerwienienie związane z sonikacją	0	1 (5%)	0
	Oko	Wada pola widzenia	1 (5%)	0	0
	Gastrologiczne	Nudności/wymioty	3 (15%)	2 (10%)	0
	Mięśniowo-szkieletowe	Zaburzenia równowagi	1 (5%)	0	0
		Ból pozycyjny	2 (10%)	1 (5%)	0
	Nerwowy	Zaburzenia równowagi	1 (5%)	0	0
		Lęk	0	2 (10%)	0
		Dysgnozia	2 (10%)	0	0
		Drętwienie/mrowienie	5 (25%)	0	0
	Ból/ dyskomfort	Ból głowy	5 (25%)	6 (30%)	0
		Ból skóry głowy związany z sonikacją	0	1 (5%)	0
		Ból głowy związany z sonikacją	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)
	Przedśionkowe	Zawroty nieukładowe	6 (30%)	1 (5%)	0

Tabela 5: zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym dotyczącym choroby Parkinsona z drżeniem samoistnym (TDPD)

Wyniki skuteczności: [6]

- Drżenie ręki, mierzone za pomocą podskali CRST A+B przy włączonym leczeniu, poprawiło się o 62% w stosunku do wartości początkowej wynoszącej 17 punktów po talamotomii FUS (n=20) i o 22% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 23 punkty po zabiegach pozorowanych (N=7) (**Rysunek 4**)
- Po 3 miesiącach w grupie eksperymentalnej zaobserwowano poprawę we wszystkich wynikach drugorzędowych: CRST, UPDRS i PDQ-39.
- Zaobserwowano wyraźną odpowiedź na placebo, która zmniejszyła się po 3 miesiącach.



Rysunek 4: CRST w studium klinicznym TDPD przeprowadzonym przed upływem 1 roku

4.4. Choroba Parkinsona

4.4.1. Podsumowanie studium klinicznego

Projekt badania – prospektywne, dwuramienne, kontrolowane pozornie, randomizowane (3:1), wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności jednostronnej pallidotomii wykonywanej przy użyciu systemu Exablate w opornej na leki, zaawansowanej idiopatycznej postaci choroby Parkinsona (PD). Badani przeszli (faktyczną lub pozorowaną, zgodnie z randomizacją) jednostronną pallidotomię po stronie GPI z dominującymi objawami.

Punkty końcowe badania –

Punkt końcowy bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo produktu określono na podstawie oceny częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych i silnych zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem urządzenia od dnia leczenia do 12 miesięcy po leczeniu.

Punkt końcowy dotyczący skuteczności: skuteczność oceniano na podstawie różnicy w częstości odpowiedzi grupy badanej stosującej terapię urządzeniem Exablate w porównaniu z grupą kontrolną. Odpowiedź na leczenie opierała się na tym, czy pacjent osiągnął minimalnie istotną klinicznie różnicę w badaniu MDS-UPDRS Część III (badanie motoryczne kończyn po stronie leczonej, przy wyłączonym leczeniu farmakologicznym – OFF meds) LUB obiektywne

upośledzenie UDysRS (przy włączonym leczeniu farmakologicznym – ON meds) bez pogorszenia w drugiej ocenie.

Wyniki badania –

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: Analiza bezpieczeństwa została oparta na 92 pacjentach (68 pacjentkach poddanych leczeniu urządzeniem Exablate i 24 pacjentom pozorowanym), dostępnych do obserwacji w okresie 12 miesięcy od zabiegu.

W grupie Exablate wystąpiło tylko jedno poważne zdarzenie. Jeden z badanych miał zator tętnicy płucnej, który zbiegł się z podróżą mającą miejsce bezpośrednio przed i po zabiegu urządzeniem Exablate. Chcąc zachować dużą ostrożność DSMB uznała ten incydent za związany z procedurą.

Zdarzenia związane z zabiegiem i pallidotomią przedstawiono w **Tabeli 6** poniżej. Spośród zdarzeń niepożądanych (AE), które ustąpiły, zanik objawów następował na ogół w ciągu 1 tygodnia do 3 miesięcy. Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako związane z zabiegiem to na ogół te zdarzenia, które nie są przemijające i związane są z poddaniem się procedurze, takie jak zmęczenie, ból głowy itp. Inne zdarzenia niepożądane wymienione jako związane z pallidotomią są podobne do typów zdarzeń, które zostały zgłoszone podczas ablacji/stymulacji gałki bladej.

Związek z urządzeniem	Układ organizmu	Termin: zdarzenie niepożądane	EXABLATE GRUPA (N=68)	
			N	%
Związane z procedurą	Sercowo-naczyniowe	Zatorowość płucna	1	1,5%
	Ogólne	Zmęczenie	1	1,5%
	Nerwowy	Zawroty nieukładowe	3	4,4%
	Ból/dyskomfort	Ból głowy	3	4,4%
		Ból związany z sonikacją	1	1,5%
Związany z palidotomią	Nerwowy	Dyzartria	2	2,9%
		Opadanie twarzy	1	1,5%

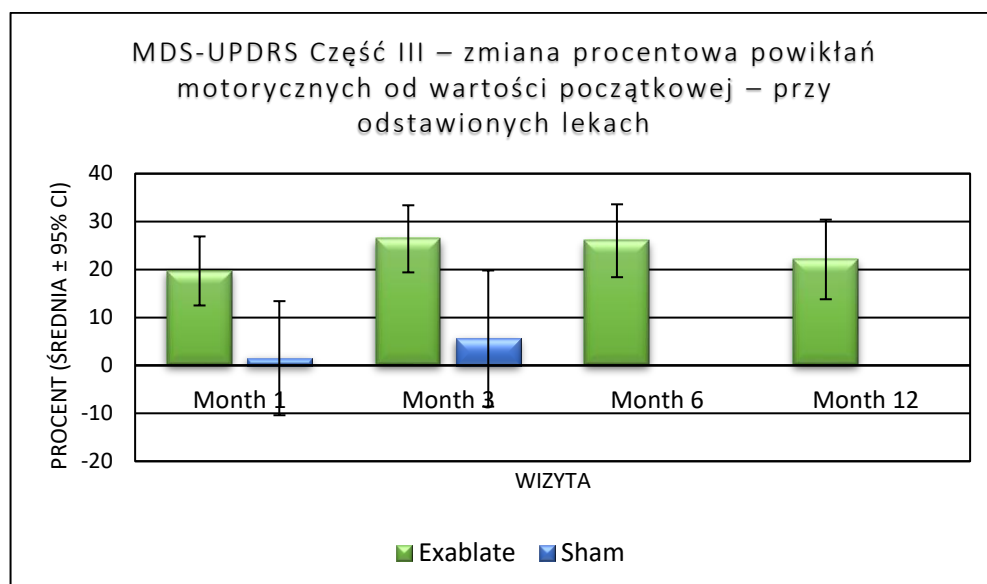
Związek z urządzeniem	Układ organizmu	Termin: zdarzenie niepożądane	EXABLATE GRUPA (N=68)	
			N	%
		Nierównowaga chodu	1	1,5%
		Czkawka	2	2,9%
		Zaburzenia równowagi	1	1,5%
		Zwiększone ślinienie/ślinotok	1	1,5%
		Drętwienie/mrowienie	1	1,5%
		Parestezja	1	1,5%
	Wzrok	Widzenie niewyraźne	1	1,5%

Tabela 6: zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu

Wszystkie zdarzenia związane z opisywaną procedurą ustąpiły w ciągu 12-miesięcznej obserwacji. Spośród zdarzeń związanych z pallidotomią, trzy łagodne/umiarkowane zdarzenia nadal trwały w ciągu 12 miesięcy: 1 umiarkowana dyzartria, 1 łagodnie zwiększone ślinienie się/ślinotok, 1 łagodny przypadek drętwienia/mrowienia

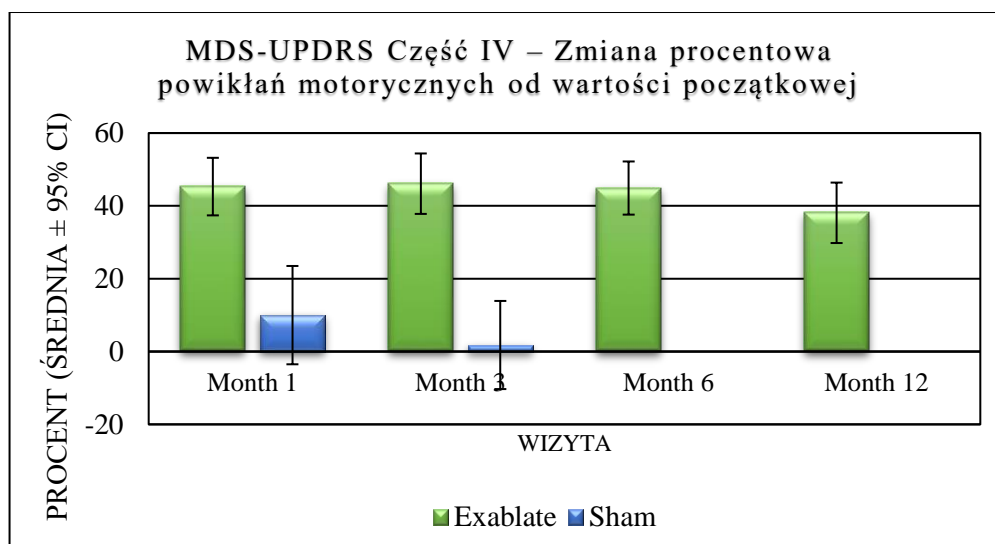
Wyniki dotyczące skuteczności: Spośród 67 pacjentów przydzielonych losowo do grupy stosującej terapię Exablate 46 (69%) było Respondentami, podczas gdy odsetek Respondentów w grupie pozorowanej wynosił 33,3%. (OR = 4,4, P=0,005).

Po 3 miesiącach grupa leczona systemem Exablate wykazała 26% poprawę w badaniu MDS-UPDRS część III (badanie motoryczne – OFF meds) dla kończyn po stronie leczonej w porównaniu z grupą leczoną pozornie (6%). Dodatkowo poprawa w ramieniu z wdrożoną terapią systemem Exablate była stabilna przez 12 miesięcy.



Rysunek 5: Badanie kliniczne MDS-UPDRS GPi do 1 roku – przy wyłączonym leczeniu farmakologicznym

Po 3 miesiącach grupa leczona przy użyciu systemu Exablate wykazała 46% poprawę w skali MDS-UPDRS Część IV – skala powikłań motorycznych w porównaniu z grupą leczoną pozornie (2%):



Rysunek 6: Badanie kliniczne MDS-UPDRS GPi do 1 roku

4.5. Ból neuropatyczny

4.5.1. Podsumowanie studium klinicznego

Konstrukcja studium klinicznego ^[7] –

Dwunastu pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym opornym na leczenie zostało przewidzianych do centralnej bocznej talamotomii (CLT) MRgFUS.

Oceny bólu przed operacją i po niej dokonano za pomocą szczegółowego kwestionariusza. Ocena intensywności bólu w skali VAS została odnotowana dla najłagodniejszej i najmocniejszej intensywności bólu w skali od 1 do 100. Ponadto pacjenci podali ogólną wartość procentową uśmierzenia bólu pooperacyjnego w porównaniu ze stanem przedoperacyjnym.

Wyniki badania –

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: Jeden pacjent (8%) doświadczył prawostronnego motorycznego „zaniedbywania” (zespołu nieuwagi stronnej) i dysmetrii ręki i nogi, a także dyzartrii wtórnej, aż po 8-10 mm krwawienie w obszarze docelowym CLT ze zmianami niedokrwiennymi sięgającymi do wimentyny. Po 24 godzinach 70-80% objawów motorycznych zmniejszyło się, a z czasem wszystkie objawy dysmetryczne ustąpiły, z wyjątkiem sytuacji, gdy osoba badana próbowała pisać lub mówić. Rok po leczeniu, osoba badana nadal borykała się z trudnościami podczas wymagających i stresujących interakcji.

Wyniki dotyczące skuteczności: U 9 pacjentów przeprowadzono analizę ogólnego procentu ulgi w bólu zgłaszanej przez pacjentów oraz wartości VAS.

W trakcie i pod koniec zabiegu odnotowano znaczną ulgę w bólu (średnia wartość grupy 55%). Bardziej wiarygodne wartości procentowej ulgi w bólu zebrano po 2 dniach (średnia grupy 71,1%, 9 pacjentów), 3 miesiącach (średnia grupy 49,4%, 9 pacjentów) i 1 roku (średnia grupy 56,9%, 8 pacjentów) po ukończeniu leczenia.

Pooperacyjny średni wynik VAS wyniósł 34,3/100 po 3 miesiącach i 35,3/100 po 1 roku, co stanowiło odpowiednio 42,3% i 40,7% poprawę po operacji.

ROZDZIAŁ 5: OBSERWACJE PO WPROWADZENIU DO OBROTU – ZGROMADZONE DOŚWIADCZENIA

Firma INSIGHTEC zobowiązuje się do zbierania raportów dotyczących zdarzeń bezpieczeństwa z komercyjnych zabiegów wykonywanych przy użyciu systemu MRgFUS. W ramach tego procesu zbierania danych zidentyfikowano kilka czynników mogących mieć potencjalny wpływ na profil bezpieczeństwa leczenia (te mające zastosowanie zawarto w rozdziale 2):

- Określenie lokalizacji docelowej – określenie obszaru docelowego jest zadaniem krytycznym dla powodzenia leczenia i uniknięcia skutków ubocznych. Z tego względu to zadanie powinno być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza z wymaganą wiedzą i doświadczeniem oraz w oparciu o lokalne standardy opieki neurochirurgicznej. Ponadto ważne jest monitorowanie w czasie rzeczywistym informacji zwrotnych od pacjenta i z systemu przez cały czas leczenia, aby potwierdzić lokalizację docelową i w razie potrzeby dostosować ją.
- Kształt plamki termicznej – ciepło termiczne powinno być ograniczone do obszaru docelowego. Przetwornik układu antenowego fazowanego Exablate Phased Array wykorzystuje dedykowany algorytm do korekcji zniekształceń termicznych spowodowanych przez czaszkę. W niektórych przypadkach różnorodność struktur czaszki i tkanek może nadal wpływać na kształt plamki. Dlatego wymagane jest dokładne badanie obrazów termicznych w czasie rzeczywistym podczas leczenia i identyfikacja zmian kształtu plamki termicznej, takich jak np. jej wydłużenie. W razie potrzeby operator powinien zastosować dostępne narzędzia, aby ograniczyć kształt plamki do obszaru docelowego.
- Wyrównanie punktów termicznych – prawidłowe ustawienie przetwornika ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego ukierunkowania na tkankę. Proces weryfikacji geometrycznej należy przeprowadzić na początku leczenia (z subletalnym poziomem energii), aby zapewnić prawidłowe wyrównanie we wszystkich 3 osiach. W przypadku, gdy punkt termiczny odbiega od pożądanej lokalizacji, należy odpowiednio dostosować punkt termiczny.
- Fiksacja pacjenta w trakcie leczenia – wyznaczenie obszaru docelowego odbywa się na obrazach anatomicznych MR wykonanych na początku zabiegu. Dlatego tak ważne jest, aby od tego momentu głowa pacjenta była unieruchomiona przez cały

czas trwania zabiegu. Jest to osiągnięte poprzez przymocowanie specjalnej ramy do głowy pacjenta przez zespół leczący i potwierdzenie przez nich, że rama jest zamocowana na właściwym miejscu. Następnie specjaliści łączą ramę nagłówną ze stołem zabiegowym i sprawdzają jej właściwe zablokowanie (patrz sekcja 2.3). Ponadto funkcja automatycznego wykrywania ruchu na podstawie obrazu ostrzega w przypadku ruchu pacjenta przed każdą transmisją energii; w takich przypadkach zespół leczący powinien zbadać dostępne informacje i w razie potrzeby postępować zgodnie z instrukcją użytkowania. Co więcej, w każdej sonikacji ważne jest, aby wizualnie sprawdzić obrazy w czasie rzeczywistym i porównać je z planowanymi obrazami, aby uchwycić przypadki poruszenia się pacjenta.

- Obrzęk objawowy – podobnie jak w przypadku innych interwencji klinicznych, możliwe jest wystąpienie reakcji tkanek na ablację, która wiąże się z obrzękiem indukowanym. Obrzęk otaczającej tkanki może być związany z deficytami neurologicznymi i zwykle powoduje przemijające objawy, od łagodnych do umiarkowanych. Aby zminimalizować niepożądane skutki, zespół leczący musi w takich przypadkach postępować zgodnie ze standardami opieki szpitalnej/klinicznej, co może również obejmować podawanie sterydów w dniach po zabiegu.
- Rzadko może wystąpić nieprawidłowa reakcja pacjenta na leczenie, prowadząca do przewidywanych przemijających lub trwałych deficytów neurologicznych. Takie rzadkie zdarzenia nie mogą być wyjaśnione przez żaden z powyższych czynników i mogą być związane z anatomią lub fizjologią pacjenta. Aby zminimalizować takie ryzyko, ważna jest ocena historii medycznej i stanu pacjenta oraz stałe monitorowanie danych otrzymywanych od pacjenta przez cały okres leczenia.

W celu osiągnięcia trwałego i pełnego efektu tłumienia drżenia, w niektórych przypadkach podejście terapeutyczne może być skupione bardziej na skuteczności niż bezpieczeństwie, w oparciu o ocenę kliniczną wydaną przez lekarza. Takie przypadki mogą zakończyć się wywołaniem łagodnego efektu ubocznego. Zespół leczący musi dokładnie rozumieć możliwe zagrożenia i powikłania związane z wykonaniem zabiegu, określić oczekiwania pacjenta oraz zapewnić odpowiednią kontrolę i opiekę.

ROZDZIAŁ 6: Źródła

- [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