



# **Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

**für die Bewertung einer  
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode  
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse  
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)**

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein**

- Campus Kiel -  
Arnold-Heller-Straße 3  
24105 Kiel

**Bezeichnung der Methode:**

**Transkranieller Magnetresonanztomographie-gesteuerter  
fokussierter Ultraschall  
(TK-MRgFUS)**

Stand: 30.10.2020

**Inhaltsverzeichnis**

Abschnitt	Allgemeine Hinweise .....	3
Abschnitt I	Administrative Informationen .....	8
Abschnitt II	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V.....	11
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen) 33	
Abschnitt III B	Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers .....	51
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	54
Abschnitt V	Unterschrift .....	58

**Abschnitt Allgemeine Hinweise**

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem (G-BA),

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (VerfO) nur mit diesem Formular zulässig ist.

**Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V**

Ungeachtet der vorgenannten weiter reichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im Einvernehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 VerfO konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus in diesem Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 VerfO entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in

Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: [www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

### Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I Administrative Informationen
- II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse  
(vom Hersteller auszufüllen)
- III B Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung  
(vom Hersteller auszufüllen)
- IV Eckpunkte einer Erprobungsstudie  
(optional auszufüllen)
- V Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Angaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte in dem im jeweils betroffenen Abschnitt dargestellten Literaturverzeichnis auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis der zugehörigen Quelle

Literaturverzeichnis eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze Zitierbezeichnung auch im jeweiligen Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.
- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Die Abschnitte III A („Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“) und III B sind auf der Internetseite des G-BA als **separate Dokumente** verfügbar.

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären. Das Krankenhaus hat die vom Hersteller jeweils ausgefüllte und unterzeichnete Erklärung des Einvernehmens unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiterzuleiten.

Wenn die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse beruht, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt die Abschnitte III A und III B auszufüllen.

### **Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?**

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten

Unterordner auf einer Digital Versatile Disc (DVD) ab, unabhängig davon, ob Sie zur elektronischen Einreichung der Unterlagen das Datenportal des G-BA oder als Datenträger eine DVD verwenden (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerFO).

### Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen

Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen.

Verwenden Sie dafür vorzugsweise das Datenportal des G-BA, sofern dieses online zur Verfügung steht. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Für die Unterschrift drucken Sie die entsprechende Seite im Formular aus und laden sie unterschrieben im Portal hoch.

Alternativ können sie als Datenträger eine DVD verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars,
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- Abschnitt III A und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zu Verfügung gestellt),
- Erklärung des betroffenen Herstellers über das Einvernehmen zur Informationsübermittlung nach Abschnitt III B
- ggf. die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten (Abschnitte II, III A und IV)
- sämtliche Volltexte entsprechend den Literaturverzeichnissen aus den Abschnitten II, III A und IV.

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:

-  Formular
-  Bevollmächtigungen
  -  Literatur  
(hier sind ggf. auch die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbare Literaturlisten abzuspeichern)
-  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
-  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Medizinproduktbezogene Unterlagen
  -  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
  -  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Abschnitt III A
-  Abschnitt III B

Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur übermitteln.

### **Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars**

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.1, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Angaben zum Medizinprodukt und über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Abschnitt III A nebst zugehöriger Anlagen,
- Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers in Abschnitt III B,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt V.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

**Abschnitt I Administrative Informationen**

<b>1. Krankenhaus</b>	
1.1	Name
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel -	
1.2	Anschrift
Arnold-Heller-Straße 3 24105 Kiel	
<b>ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*</b>	
1.3	Name
Peter Pansegrau	
1.4	Anschrift
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Arnold-Heller-Straße 3 24105 Kiel	
1.5	Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/>	Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/>	Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

\* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

<b>2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>	
2.1	Name
Alexandra Köster	
2.2	Anschrift
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel Arnold-Heller Straße 3 (Gebäude V65) 24105 Kiel	

2.3	E-Mail
alexandra.koester@uksh.de	
2.4	Telefon- und Telefaxnummer
Tel.: 0431 500-12343 Fax: 0431 500-12244	
2.5	Veröffentlichung der Angaben
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.
<b>3.</b>	<b>Medizinproduktehersteller</b>
<i>Bitte geben Sie nachfolgend den Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse an, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das im Krankenhaus zur Anwendung kommt. Bitte beachten Sie, dass der Medizinproduktehersteller das Einvernehmen im Abschnitt III B zu erklären hat. Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse, ist hier mindestens ein betroffener Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt anzugeben und von jedem das Einvernehmen in Abschnitt III B zu erklären.</i>	
3.1	Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts
a) Hersteller <sup>1</sup>	b) Produkt <sup>1</sup>
INSIGHTEC Ltd.	ExAblate® Model 4000 Type 1.0 oder „ExAblate Neuro“

<sup>1</sup> Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

<b>4.</b>	<b>Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>
4.1	Bestätigung der NUB-Anfrage
<input checked="" type="checkbox"/>	Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 22.10.2020 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.
4.2	Angaben aus der NUB-Anfrage
<b>Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in die entsprechenden Felder in Abschnitt II ein.</b>	
a)	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
transkranieller Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall	

(TK-MRgFUS)
b) Alternative Bezeichnung(en) der Methode
MRgFUS-Neuro

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

### 5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V

*Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie Beschlusstitel und –datum an.*

Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst.

Trifft zu. \*

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Beschlussdatum

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren.

Trifft zu.

Trifft nicht zu

\* Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat, sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2, 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

## Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

### 1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

*Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.*

#### 1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

##### Essentieller Tremor

Klassifikation nach ICD-10-GM: G25.0

Vorab soll an dieser Stelle auf die S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zum Essentiellen Tremor hingewiesen werden, auch wenn diese sich derzeit in Überarbeitung befindet (Deuschl et al., 2012).

Tremor entstammt dem lateinischen Wort „tremere“ und bedeutet zittern (Fahn, Tolosa, & Marin, 1988). Er gilt als die häufigste Bewegungsstörung und wird als unwillkürliche rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperabschnitte definiert (Deuschl et al., 2012; Louis & Ferreira, 2010)

Aufgrund seiner heterogenen Ätiologie unterscheidet man anhand des Klassifikationssystems der Movement Disorder Society die Tremorformen anhand folgender Kategorien:

- Aktivierungsbedingung (Ruhe, Aktion, Halten, ungerichtete Bewegung, Zielbewegung)
- Frequenz (niederfrequent: 2–4 Hz, mittelfrequent: 4–7 Hz, hochfrequent: > 7 Hz)
- Amplitude
- Dauer der Erkrankung
- Erbllichkeit
- sonstige Symptome und anamnestische Angaben, die zur Aufklärung der Ätiologie der Grunderkrankung nützlich sind (extrapyramidale Symptome wie Rigor oder Akinese oder Polyneuropathien etc.)

Bei dem klassischen Essentiellen Tremor handelt sich um eine langsame, manchmal aber auch rasch progrediente Erkrankung mit vorwiegendem Halte- und Aktionstremor (Deuschl et al., 2012; Louis, Ford, Wendt, & Cameron, 1998). Essentiell bedeutet, dass keine andere Grunderkrankung für das Auftreten des Tremors ursächlich ist, die genaueren Ursachen sind unbekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine neuronale Schädigung im Kleinhirn vorliegt.

In Abhängigkeit der betroffenen Körperregion – hauptsächlich Hände, Arme sowie Kopf – und Tremorstärke kann es zu erheblichen Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten kommen. 85 % der Patienten berichten über signifikante Veränderungen in ihrem Leben, 15 % der Betroffenen leiden unter erheblichen krankheitsbedingten Einschränkungen (Dobrakowski et al., 2014).

Dabei gehen nicht nur die körperlichen Funktionseinschränkungen, sondern insbesondere die psychosozialen Aspekte der Erkrankung mit einer signifikant geringeren Lebensqualität einher (Raethjen & Deuschl, 2011).

## 1.2 Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

Die Prävalenz des essentiellen Tremors in der Bevölkerung wird in internationalen Studien mit 0,4 % bis 0,9 % (40-90 von 10.000 Einwohnern) über alle Altersgruppen hinweg angegeben (Louis & Ferreira, 2010). Sie steigt mit zunehmendem Alter an und ist stark abhängig von geografischen Regionen, Ethnien und Demografie der untersuchten Population (Deuschl et al., 2012). So wird bei über 65-Jährigen ein Anstieg der Prävalenz auf 4,6 % bis 6,3 % angegeben und auf bis zu 21 % bei über 95-Jährigen (Louis & Ferreira, 2010).

Ausschließlich deutsche Populationen wurden bisher nicht untersucht. Die Ergebnisse von Wenning et al. aus 2005 sind jedoch auf Deutschland übertragbar, da sie in ihrer Studie eine Population in Südtirol (im Alter von 50 – 89 Jahren) untersuchten, die als *ausschließlich weiß und heterogener geografischer Herkunft mit beträchtlichen Segmenten österreichisch-deutschen oder italienischen Hintergrunds* beschrieben wird. In der untersuchten Population wurde eine Prävalenz von 3,06% (306 von 10.000 Einwohnern) ermittelt (Wenning et al., 2005).

Die Krankenhaushäufigkeit ist demgegenüber nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vergleichsweise gering: in 2018 wurden nur 1.785 Fälle mit der Hauptdiagnose G25.0 in Deutschland stationär behandelt (Vorjahr 1.741).

## 1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung *Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.*

Für die Behandlung des essentiellen Tremors stehen zahlreiche Arzneimittel zur Verfügung. Bei Handtremor gelten Propranolol (Betablocker), Primidon (Antiepileptikum) oder eine Kombination von Propranolol und Primidon als Mittel der ersten Wahl (Bötzel, Tronnier, & Gasser, 2014; Deuschl et al., 2012; Schneider & Deuschl, 2014). Weitere Medikamente, für die eine Besserung des Tremors nachgewiesen wurde, sind Gabapentin, Topiramate, Atenolol, Sotalol und Alprazolam (2. Wahl nach Expertenmeinung). In Therapiestudien wurde mit oraler Medikation eine Besserung des Handtremors zwischen 19 % und 60 % erzielt (Louis, Rios, & Henchcliffe, 2010).

Beim Kopf- und Stimmtremor ist die Ansprechrate auf eine medikamentöse Therapie insgesamt niedriger. Bei Kopftremor wird Propranolol als wirksam angesehen, hingegen zeigt Primidon ein schlechteres Ansprechen. Für Botulinum-Toxin sind die Angaben zur Wirksamkeit bei dieser Tremorform widersprüchlich. Zur oralen Pharmakotherapie des Stimmtremors liegen keine aussagekräftigen Studien vor (Deuschl et al., 2012).

Insbesondere bei sehr ausgeprägten Formen des essentiellen Tremors führt die medikamentöse Behandlung häufig nicht zu einer ausreichenden Symptomkontrolle, oder wiederkehrenden Symptomen, die bis zur Hälfte der Patienten betreffen können (Bötzel et al., 2014; Zappia et al., 2013). Darüber hinaus muss festgehalten werden, dass in einigen Patienten eine Abschwächung der Symptomkontrolle oder Wiederkehr der Symptome erwartet werden kann, da es sich beim Essentiellen Tremor um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der jede Therapie unabhängig von der Methode an ihre Grenzen stößt (Carranza, Snyder, Elble, Boutzoukas, & Zesiewicz, 2012).

Zusätzlich stellen Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung einen limitierenden Faktor dar. So können bei der Einnahme von Propranolol Bradykardie, Synkopen (plötzlich einsetzende, kurz andauernde Bewusstlosigkeit), Fatigue sowie erektile Impotenz auftreten. Unter der Gabe von Primidon wurden Benommenheit und Schwindelgefühl, Depression, Übelkeit, Sedierung, Unwohlsein, Ataxie (Störung der Bewegungskoordination) und Verwirrtheit als Nebenwirkungen berichtet (Schneider & Deuschl, 2014).

In den Leitlinien der DGN wird das Auftreten von Nebenwirkungen als „häufig“ beschrieben (Deuschl et al., 2012). In klinischen Studien führt das Auftreten der beschriebenen Nebenwirkungen sowie die fehlende Wirksamkeit der eingesetzten Medikamente zu erheblichen Abbruchraten von annähernd 30 % (Louis et al., 2010).

Kann der Tremor durch Medikamente nicht ausreichend gelindert werden, kommen als alternative Behandlungsmöglichkeiten u.a. neurochirurgische Eingriffe zum Einsatz, vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen für den Eingriff vor (Bötzel et al., 2014). Mögliche Methoden sind zum einen die Erzeugung von Läsionen im betroffenen Gewebe der Zielregion (Thalamotomie) mittels Wärme (Thermokoagulation) oder - sehr selten - mittels ionisierender Strahlen (stereotaktische Strahlentherapie, GammaKnive); am häufigsten kommt die elektrische Stimulation (tiefe Hirnstimulation oder Neurostimulation) als Therapie zum Einsatz, die Nervenzellen an und um das betreffende Zielgewebe im Gehirn beeinflusst.

Als Zielregion der neurochirurgischen Behandlung des essentiellen Tremors hat sich der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) des Thalamus etabliert, weniger häufig wird die zerebello-thalamokortikale Schleife anvisiert (Picillo & Fasano, 2016).

## 2. Angaben zur angefragten Methode

*Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:*

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

### 2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

**Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.**

#### a) Beschreibung der neuen Methode

Transkranieller Magnetresonanz(MR)-gesteuerter hoch fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) ist ein für den Bereich der interventionellen Neuromodulation neu entwickeltes Verfahren, welches die exakt gezielte, inzisionslose thermische Läsion sehr kleiner Strukturen des Zentralnervensystems bei Patienten mit essentiellen Tremor ohne operativen Eingriff ermöglicht.

Durch die MRT-basierte Neuronavigation ist eine hochpräzise Lokalisation sowie das Temperaturmonitoring der Therapie in Echtzeit möglich, um die gewünschten Zielpunkte in den Basalganglien und im Thalamus in der Tiefe des Gehirns zu inaktivieren, ohne den Schädel eröffnen zu müssen. Dabei werden aus bis zu 1024 Ultraschallwandlern Ultraschallwellen gesendet, jede alleine unschädlich für das Hirngewebe, im Zielpunkt gebündelt. Dort wird die Schallenergie in einem millimetergroßen Bereich konzentriert und in thermische Energie umgewandelt. Das Volumen der durch MRgFUS gesetzten Läsionen entspricht etwa 0,2-0,4 cm<sup>3</sup> je nach Dauer und Intensität der eingestrahelten Schallwellen und Beobachtungszeitpunkt (Lipsman et al. 2013, Keil et al. 2020). Ein Vorteil des Verfahrens liegt darin, dass die eingestrahelte Energie unter der Schwelle für eine endgültige Läsion eingestellt werden kann. Das Gewebe wird dadurch zeitweise funktionell ausgeschaltet. Damit können Wirkungen und Nebenwirkungen der nachfolgenden endgültigen Läsion abgeschätzt und ggf. neu eingestellt werden. Mit diesem Verfahren ist es möglich, den

Essentiellen Tremor durch adaptive Läsion des ventromedialen Thalamuskerns (VIM) zu behandeln.
b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?
5-014.e – Stereotaktische Operationen an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten, Destruktion durch Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall 8-660.- – Dauer der Behandlung durch Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall [MRgFUS] - Zusatzcodes
c) Anmerkungen zu den Prozeduren
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
<p>2.2 Beschreibung des Wirkprinzips</p> <p><i>Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.</i></p>
<p>Technisches Prinzip und Behandlungsablauf</p> <p>Die Therapie mittels des Magnetresonanztomographie-gesteuertem fokussiertem Ultraschall (MRgFUS) wendet bildgebende Verfahren an, um das Zielgewebe im Gehirn zu identifizieren. Hierbei handelt es sich um ein in der Diagnostik regelhaft eingesetztes MRT, in dem sich der Patient während der gesamten Behandlungsdauer befindet. Die Lagerung und Fixierung des Patienten erfolgt auf einem speziellen Patiententisch in einem Rahmen, ähnlich wie bei stereotaktischen Eingriffen. Des weiteren sind ein Ultraschall-wandler, Steuerelektronik und Behandlungskonsole Teil des MRgFUS-Gesamtsystems (Schreglmann, Hägele-Link, Werner, Martin, &amp; Kägi, 2018). Die Bedienung des Systems durch die Anwender erfolgt über die Behandlungskonsole. Zunächst werden detaillierte MRT Bilder des Schädels erstellt, die der Behandlungsplanung dienen. Die Behandlung selbst wird mittels Echtzeit MRT Temperaturbildgebung überwacht (InSightec, 2018).</p> <p>Für die Behandlung wird auf dem Kopf des Patienten der Ultraschallwandler - eine Art Helm - platziert, in dem 1.024 Ultraschallsender montiert sind. Durch die Möglichkeit gezielt einzelne Elemente auszuwählen, kann die Fokustiefe bei einer variablen ellipsoiden Fokusgröße auf die zu behandelten Hirnregion angepasst werden. Bei einer Frequenz von 650 kHz erfolgt eine Applikation von Energie bis zu 1000 W. Die gebündelte Ultraschallenergie wird auf das vorab identifizierte Zielvolumen im Gehirn gerichtet. Dort wird die Schallenergie in thermische Energie umgewandelt. Mittels des zielgerichteten homogenen thermischen Ablationsprozesses erfolgt eine Proteindenaturierung und somit eine Koagulationsnekrose im Zielgebiet. Die direkt benachbarten Gewebestrukturen werden bei diesem Prozess nicht erhitzt und somit nicht geschädigt, auch Gefäße werden nicht berührt. Für die Behandlung des essentiellen Tremors berichten Lipsman et al. 2013 von einer Läsionsgröße von 6x3 mm (0,2 cm<sup>3</sup>) am Tag nach der Behandlung, welche auf 4x2 mm (0,07 cm<sup>3</sup>) nach 3 Monaten schrumpft. In einer kürzlich veröffentlichten Publikation berichten Keil et al. 2020 von 0,4±0,2 cm<sup>3</sup> Läsionsvolumen 3 Tage nach Behandlung, wobei unmittelbar nach Behandlung das Volumen lediglich 42,5±20,5% dieses Wertes betrug.</p>



Abbildung 1: Bestandteile des MRgFUS-Systems (InSightec, 2018).

Die helmartige Geometrie des Ultraschallwandlers mit 1.024 Einzelementen erlaubt die Gesamtenergie beim Eintritt in den Schädel über die den größten Teil der Schädelfläche zu verteilen und somit die lokale Energiedichte gering zu halten. Zur Schonung der Schädeldecke, die immer noch einen großen Teil der Ultraschallwellen absorbiert und dadurch erwärmt wird, wurde zusätzlich eine Wasserkühlung (15°C bis 20°C) in den Helm integriert, um Verbrennungen zu vermeiden (Schreglmann et al., 2018).

Im Vorfeld der Behandlung wird die Knochenstruktur des Schädels durch eine Computertomographie bestimmt, der Zielpunkt der Behandlung wird mittels MRT festgelegt. Mit Hilfe der beiden Verfahren wird die Abschwächung der Ultraschallwellen, bedingt durch Unterschiede in Dicke und Dichte der Schädelknochen, bestimmt und korrigiert. Diese Korrektur ermöglicht die äußerst präzise Fokussierung der Ablation auf den Zielpunkt (Hynynen & Jolesz, 1998; Hynynen et al., 2006).

Vor der Behandlung wird der Kopf des Patienten rasiert, um Hautverbrennungen durch eingeschlossene Luftbläschen zu verhindern und nicht erkennbare Narben auf der Kopfhaut zu berücksichtigen. Ein Rahmen, ähnlich wie bei stereotaktischen Eingriffen, der die vollständige mechanische Immobilisierung des Patientenkopfes gewährleistet, wird unter Lokalanästhesie und lokaler Sterilität angebracht. Der Ultraschallwandler wird über den fixierten Kopf des Patienten geschoben, sodass der akustische Fokus deckungsgleich ist mit dem späteren Behandlungsvolumen. Der Spalt zwischen Ultraschallwandler und Kopf des Patienten wird mit einer flexiblen Membran abgedichtet, so dass der Zwischenraum mit gekühltem Wasser umspült und eine optimale Einkopplung der Ultraschallwellen gewährleistet wird, sowie gleichzeitig die Schädeldecke des Patienten gekühlt werden kann.

Die Behandlung wird durch Neurologen und Neurochirurgen in Zusammenarbeit mit einem (Neuro-) Radiologen durchgeführt. Während des Eingriffs ist der Patient bei vollem Bewusstsein, die Überwachung der Vitalfunktionen erfolgt durch ein anästhesiologisches Team.

Die Beschallung (Sonifikation) wird in drei Phasen unterteilt:

- Phase 1 dient der Überprüfung der Übereinstimmung des Zielvolumens mit dem zu erwärmenden Volumen, ohne das Gewebe zu schädigen. Die Temperatur in diesem Schritt beträgt typischerweise 41 - 46°C. Dies ist eine relativ geringe Erhöhung zur Körpertemperatur, die jedoch mit den temperaturempfindlichen MRT Sequenzen sehr gut darstellbar ist.
- In Phase 2 findet eine Temperaturerhöhung auf 46 - 50°C statt, um die lokalen thermischen Effekte beobachten zu können. Ausbleiben von unerwarteten neurologischen Nebenwirkungen und Einsetzen der gewünschten Symptomkontrolle dienen als intraoperative Bestätigung, dass das Zielvolumen sowohl anatomisch als auch funktionell korrekt identifiziert wurde. Um das Einsetzen der gewünschten Symptomkontrolle zu evaluieren, wird der Patient während der Behandlung gebeten, Spiralen zu zeichnen, zu schreiben, oder andere Bewegungen auszuführen, die vor der Behandlung einen Tremor ausgelöst hatten.
- Die dritte, therapeutische Phase dient der Ablation des Gewebes. Dazu wird mittels Beschallung von 500 - 1000 W in Intervallen von 15 - 25 Sekunden eine Temperatur von 57 - 60°C erzeugt. Währenddessen erfolgt eine sorgfältige neurologische Testung des Patienten. Üblicherweise sind mehrere solcher therapeutischer Intervalle zur Erreichung eines befriedigenden Therapieergebnisses notwendig (Schlesinger, Sinai, & Zaaroor, 2017).

Durch die MRgFUS wird ein sehr präzises Energiefeld erzeugt mit einer Zielgenauigkeit zwischen 0,4 mm und 0,72 mm (SD zwischen 0,34 und 0,42 mm). 85 % der gemessenen Koordinaten liegen innerhalb einer Entfernung von 1 mm zum Zielpunkt (Baizabal Carvallo, Kagnoff, Jimenez-Shahed, Fekete, & Jankovic, 2014). Wie oben beschrieben, ist die Größe der entstehenden Läsionen von den gewählten Ultraschallparametern und Beobachtungszeitpunkt abhängig. Umliegendes Gewebe ohne therapeutische Bedeutung bleibt dadurch unversehrt.

Bei der MRgFUS-Therapie des essentiellen Tremors wird in einer Behandlungssitzung von 3-4 Stunden in der Regel das gewünschte Ergebnis erreicht: Die Therapiewirkung tritt sofort ein; der Patient ist unmittelbar nach der Behandlung mobilisierbar und kann nach klinischen und bildgebenden Kontrollen das Krankenhaus nach 2-3 Tagen wieder verlassen (Schreglmann et al., 2018).

Bei der MRgFUS-Therapie des essentiellen Tremors wird, wie bei den etablierten neurochirurgischen Verfahren, in der Regel als Zielgebiet der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) des Thalamus angesteuert, um einen vergleichbaren therapeutischen Effekt zu erzielen (J. W. Chang et al., 2018; Halpern et al., 2019; Jung, Park, Chang, Jung, & Chang, 2018; Y.-S. Park, Jung, Na, & Chang, 2019; Sinai et al., 2019).

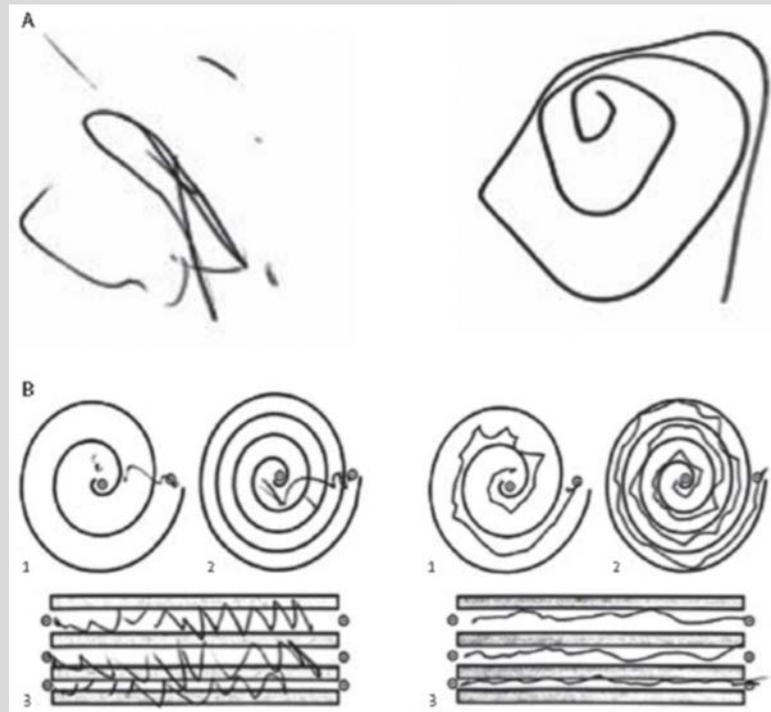


Abbildung 2: Zeichnung eines Patienten vor und nach Behandlung mit MRgFUS. Links: vor Behandlung; Rechts: unmittelbar nach Behandlung im rechten Thalamus (Lipsman et al., 2013).

Im Gegensatz zu den etablierten neurochirurgischen Verfahren, bietet die transkraniale MRgFUS Therapie des essentiellen Tremors folgende patientenrelevante Vorteile:

- Es erfolgt kein invasiver Eingriff in Form einer chirurgischen Eröffnung des Schädels (Kraniotomie). Nach aktueller Datenlage treten Blutungen oder Infektionen nicht auf (Fishman 2018) und Verletzungen des unbehandelten Gewebes werden reduziert.
- Die Wirkung der Behandlung des Tremors mittels MRgFUS tritt sofort ein.
- Die MRgFUS-Therapie wird in nur einem Behandlungsschritt bzw. einer Behandlungsepisode durchgeführt, ohne wiederholte Eingriffe oder Krankenhausaufenthalte.
- Es werden keine Implantate benötigt, so dass Probleme und Wechseleingriffe aufgrund von Batterieermüdung/Fehlfunktionen ausbleiben. Des Weiteren entfallen dadurch notwendige Überprüfungen eines implantierten Systems und die Anpassung der Stimulationsparameter.
- MRgFUS ermöglicht eine Echtzeitüberwachung der Behandlung. Durch die gezielte und langsame Energiesteigerung erfolgt eine schrittweise Evaluierung der Behandlungseffekte sowie eine patientenindividuelle Anpassung des Behandlungsplans (inklusive des Zielgebiets), auch zur Vermeidung von unerwünschten Ereignissen.
- Der Patient ist während der Behandlung bei Bewusstsein und kann dem Arzt/der Ärztin kontinuierlich Rückmeldung geben, was neben einer Therapieoptimierung auch zur Minderung von möglichen Angstgefühlen führt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018).
- Die unilaterale FUS-Thalamotomie schließt eine nachfolgende Tiefe Hirnstimulation nicht aus, wenn sich mit fortschreitender Erkrankung zusätzliche Symptome entwickeln.
- Die Verringerung oder Beseitigung des Zitterns in der dominanten Hand steigerte die Fähigkeit der Patienten, tägliche Aufgaben zu erledigen, und führt zu einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Nachteile könnten die fehlende Anpassbarkeit der Stimulation im Zeitverlauf sein, wie bei der tiefen Hirnstimulation, und die Tatsache dass für manche Patienten ein bilateraler Eingriff nötig ist. Letzteres war bei früheren läsionellen Verfahren mit hohen Nebenwirkungsraten verbunden und wird für die TK-MRgFUS zur Zeit untersucht (siehe IIIA, Tabelle 4, NCT03465761, NCT04112381, NCT0450148). Einige Patienten können wegen Undurchdringbarkeit der Schädelkalotte für den Ultraschall nicht behandelt werden.

### 2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets\*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. **Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.***

#### Essentieller Tremor

Klassifikation nach ICD-10-GM: G25.0

Patientenauswahlkriterien (InSightec, 2018):

1. Männer und Frauen ab 22 Jahren;
2. Eine bestätigte Diagnose von essentiellen Tremor, der auf eine medikamentöse Therapie wie Propranolol, Primidon oder Topiramamat nicht anspricht;
3. Patient/in passt in die MRT-Röhre;
4. Patient/in kann das Verfahren mit oder ohne irgendeine Form von Sedierung tolerieren (z. B. bewusste Sedierung);
5. Patient/in kann dem Arzt während des Eingriffs seine/ihre Empfindungen mitteilen;
6. Patient/in kann den Knopf "Beschallung stoppen" aktivieren.

Kontraindikationen (InSightec, 2018):

- Patienten mit Standardkontraindikationen für die MRT-Bildgebung wie nicht MRT-kompatible implantierte metallische Geräte, einschließlich Herzschrittmacher, Größenbeschränkungen, Allergien gegen MR-Kontrastmittel usw.;
- Frauen, die schwanger sind;
- Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung oder unter Dialyse;
- Patienten mit instabilem Herzstatus oder schwerer Hypertonie;
- Patienten, die Verhaltensweisen zeigen, die mit Substanzmissbrauch vereinbar sind;
- Anamnese abnormaler Blutungen, Blutungen und / oder Koagulopathien;
- Patienten mit zerebro-vaskulären Erkrankungen;
- Patienten mit (aktuellen) Hirntumoren;
- Personen, die die erforderliche längere stationäre Position auf dem Behandlungstisch während der Behandlung nicht tolerieren können oder wollen (ca. 3-4 Stunden).

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

**3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.

3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

Das unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips beruht, wie dort zweifelsfrei ersichtlich, ausschließlich auf dem oben genannten Medizinprodukt ExAblate Neuro. Ohne dieses ist die Methode nicht darstellbar.

3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

Einordnung des Medizinprodukts

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG (weiter mit 4.)

Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Das Medizinprodukt greift mittels Aussendung von Energie in Form von hochintensivem Ultraschall gezielt in Funktionen des zentralen Nervensystems ein.

Für die Behandlung wird auf dem Kopf des Patienten der Ultraschallwandler - eine Art Helm - platziert, in dem 1.024 Ultraschallsender montiert sind. Durch die Möglichkeit, gezielt einzelne Elemente auszuwählen, kann die Fokustiefe bei einer variablen ellipsoiden Fokusgröße auf die zu behandelten Hirnregion angepasst werden. Bei einer Frequenz von 650 kHz erfolgt eine Applikation von Energie von 500 - 1000 W in Intervallen von 15 - 25 Sekunden, die eine Temperatur von 57 - 60°C und somit eine Koagulationsnekrose im Zielgebiet erzeugen. Währenddessen erfolgt eine sorgfältige neurologische Testung des Patienten. Üblicherweise sind mehrere solcher therapeutischer Intervalle zur Erreichung eines befriedigenden Therapieergebnisses notwendig (Schlesinger et al., 2017).

Bei der MRgFUS-Therapie des essentiellen Tremors wird in der Regel als Zielgebiet der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) des Thalamus angesteuert (J. W. Chang et al., 2018; Halpern et al., 2019; Jung et al., 2018; Y. S. Park, Jung, Na, & Chang, 2019; Sinai et al., 2019). Umliegendes Gewebe ohne therapeutische Bedeutung bleibt dadurch unversehrt.

Während der Behandlung wird der Patient gebeten Spiralen zu zeichnen, um die Wirksamkeit der Therapie anhand der Linienführung zu überprüfen. Außerdem werden neurologische Untersuchungen bezüglich Empfindens, Sprache und Motorik durchgeführt. Während und nach jeder Schallabgabe werden die Änderungen im Tremor überprüft. Die Beschallung wird so lange fortgeführt, bis das Verschwinden des Tremors beobachtet wird.

Durch diese Maßnahme kann der Tremor der dominanten Hand signifikant verringert oder ganz beseitigt werden. Abbildung 2 oben zeigt aus der Machbarkeitsstudie von Lipsman et al. aus 2013 die veränderte Fähigkeit eines Patienten, vor und nach der Behandlung mit MRgFUS, Spiralen bzw. Linien zu zeichnen (Lipsman et al., 2013). Während der Patient vor der Behandlung die gestellten Aufgaben aufgrund der Symptomschwere nicht erfüllen kann, gelingt ihm dies unmittelbar nach Ende der Ablationsbehandlung.

Der therapeutische Effekt der Methode sowie die Langzeitergebnisse konnten in mehreren, zum Teil randomisierten Studien nachgewiesen werden (W. S. Chang et al., 2015; Elias et al., 2013; Lipsman et al., 2013; Sinai et al., 2019). Eine Klasse I Studie liegt vor (Elias 2016)

Exemplarisch soll hier auf die Studie von Elias et al. aus 2016 näher eingegangen werden (Elias et al., 2016). In dieser prospektiven, multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem essentiellen Tremor, definiert durch einen Score  $\geq 2$  in den entsprechenden Bereichen des Clinical Rating Scale Tremor (CRST), im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit TK-MRgFUS oder einer Scheinbehandlung

(Sham) zugeführt. Sowohl Untersucher als auch Patienten waren verblindet. Zwischen August 2013 und September 2014 wurden 76 Patienten eingeschlossen (56 TK-MRgFUS, 20 Sham), bei denen mindestens zwei Medikamente, davon eines der ersten Wahl gemäß Leitlinien (Propranolol Primidon oder Topiramate) keine Wirksamkeit zeigten.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des Schweregrades des Tremors nach drei Monaten im Vergleich zum Ausgangszustand vor der Behandlung. Sekundäre Endpunkte der Studie waren funktionelle Einschränkungen in Alltagsaktivitäten gemessen mittels der CRST-Skala, die Lebensqualität, welche über den QUEST-Fragebogen ermittelt wurde, sowie die anhaltende Verbesserung des Tremors nach 12 Monaten.

Im Sinne eines Cross-over Designs war es den Patienten möglich, nach drei Monaten von der Kontrollgruppe (Sham = Scheinbehandlung) in die Interventionsgruppe zu wechseln.

Die Bewertung erfolgte mittels Videoaufnahmen durch verblindete Untersucher vor der Behandlung, nach einem, drei, sechs und 12 Monaten. Messinstrumente waren die Teile A und Teil B der CRST-Skala.

Elias und Kollegen (Elias et al., 2016) kamen in ihrer Studie zu folgenden wesentlichen Ergebnissen (alle Angaben Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung):

- Der **Handtremor** verbesserte sich in der Interventionsgruppe nach 3 Monaten signifikant um 47 % von  $18,1 \pm 4,8$  auf  $9,6 \pm 5,1$  Punkte auf der CRST-Skala im Vergleich zur Shamgruppe (Verbesserung um 0,1 % von  $16,0 \pm 4,4$  auf  $15,8 \pm 4,9$ ) – der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant (95 % CI 5,9-10,7,  $p < 0,001$ ).
- Die **Besserung des Handtremors** war nach 12 Monaten anhaltend - mit einer Änderung des Tremor-Scores vom Ausgangszustand um 7,2 Punkte auf der CRST-Skala, (von  $18,1 \pm 4,8$  auf  $10,9 \pm 4,5$ ;  $p < 0,001$ ).
- Die **körperlichen Einschränkungen** verringerten sich in der Interventionsgruppe nach drei Monaten um 62 % (von  $16,5 \pm 4,6$  auf  $6,2 \pm 5,6$  Punkte auf der CRST-Skala) gegenüber einer Reduktion von 3 % (von  $16,0 \pm 4,3$  auf  $15,6 \pm 4,6$ ) in der Kontrollgruppe – die Besserung in der MRgFUS-Gruppe war auch nach 12 Monaten anhaltend ( $6,3 \pm 6,2$  Punkte).
- Ebenso zeigte die **Lebensqualität** der mit MRgFUS behandelten Patienten nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung durch eine Reduktion des QUEST-Scores um 46 % (von  $42,6 \pm 18,3$  auf  $23,1 \pm 16,9$ ) gegenüber der Kontrollgruppe mit einer Reduktion um 3 % (von  $42,8 \pm 19,5$  auf  $41,4 \pm 19,4$ ).
- Es traten folgende **unerwünschten Ereignisse** in der MRgFUS-Gruppe auf (Anteil der behandelten Patienten total/nach 12 Monaten): Gangstörungen (36 %/ 9 %), Parästhesien (38 %/ 14 %), kurzfristig anhaltende Kopfschmerzen (14 %/ 0 %), Dysmetrie der Gliedmaßen (12 %/ 4 %), Gleichgewichtsstörungen (9 %/ 2 %), Geschmacksstörungen (5 %/ 4 %), Fatigue (5 %/ 0 %), Tinnitus (5 %/ 0 %), kontralaterale Schwäche (4 %/ 2 %), Dysarthrie (2 %/ 0 %), Dysphagie (2 %/ 0 %) (Elias et al., 2016).

**Fishman et al.** analysierten 2018 die Komplikationen und Nebenwirkungen bei 186 Patienten aus fünf Studien, die in 14 Zentren behandelt wurden (Fishman et al., 2018). Schwerwiegende, im Zusammenhang mit der MRgFUS Prozedur stehende Komplikationen waren demnach mit 1,6% äußerst selten und es ist insbesondere festzustellen, dass keine intrazerebralen Blutungen oder Infektionen auftraten. Alle übrigen Nebenwirkungen wurden überwiegend als leicht eingestuft (79%), selten als schwerwiegend (1%). Anomalien, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen waren die häufigsten Begleiterscheinungen und diese waren meist vorübergehend.

#### 4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerfO.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

##### 4.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode

**Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.**

##### a) Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die Intervention mittels TK-MRgFUS ersetzt bei Betroffenen mit essentiellen Tremor im fortgeschrittenen Stadium die medikamentöse Therapie bzw. die THS bei Patienten, bei denen eine einseitige Behandlung ausreicht.

##### b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die TK-MRgFUS ist eine vollständig neue Behandlungsmethode. Das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip beruht ausschließlich auf dem oben genannten Medizinprodukt ExAblate Neuro. Ohne dieses ist die Methode nicht darstellbar.

Das Wirkprinzip der TK-MRgFUS unterscheidet sich gravierend von denen in 4.2 a) unten beschriebenen Verfahren in vielfältiger Weise:

- **Ultraschall:** Die transkraniale MRgFUS benutzt hochenergetischen, fokussierten Ultraschall als Energie zur gezielten Beeinflussung von Funktionen des zentralen Nervensystems. Die THS und die Radiofrequenz Thalamotomie benutzen hierfür elektrische Energie/ Strom, die Thalamotomie mittels Stereotaktischer Strahlentherapie benutzt ionisierende Strahlung.
- **Inzisionslos:** Bei der transkraniale MRgFUS erfolgt kein invasiver Eingriff in Form einer chirurgischen Eröffnung des Schädels (Kraniotomie), wie dies bei der THS oder der Radiofrequenz Thalamotomie nötig ist. Die Energieeinbringung erfolgt durch die geschlossene Schädeldecke. Somit können Blutungen oder Infektionen vermieden und Verletzungen des unbehandelten Gewebes reduziert werden,

<p>welche bei den etablierten Verfahren nicht unübliche Risiken für Komplikationen darstellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Eine Behandlung</u>: Die transkraniale MRgFUS-Therapie wird in nur einem Behandlungsschritt bzw. einer Behandlungsepisode durchgeführt, ohne wiederholte Eingriffe oder Krankenhausaufenthalte, etwa zur Einstellung/ Kontrolle des Pulsgenerators bei der THS.</li> <li>• <u>Keine Implantate</u>: Bei der transkraniellen MRgFUS werden keine Implantate benötigt, so dass Probleme und Wechseleingriffe aufgrund von Batterieermüdung oder Fehlfunktionen ausbleiben. Des Weiteren entfallen dadurch notwendige Überprüfungen eines implantierten Systems und die Anpassung der Stimulationsparameter (und es fallen keine diesbezüglichen Kosten an).</li> </ul>
<p>c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?</p>
<p>Die Methode verringert nach den bisher vorliegenden Erfahrungswerten sowie Daten aus Registerstudien die Verweildauer der besagten Patienten im Krankenhaus von 8,1 auf 3 Tage Verweildauer (-5,1 Tage).</p>
<p>d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?</p>
<p>Die TK-MRgFUS wurde in Deutschland erstmals 2018 am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt.</p>
<p>4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode</p> <p>a) <i>Benennen und beschreiben Sie <u>in einem ersten Schritt</u> welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?</i></p>
<p>Für Patienten mit Essentiellem Tremor, die nicht (mehr/ausreichend) auf Medikamente ansprechen, stehen zur Zeit v.a. neurochirurgische Verfahren zur Verfügung, vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen für einen solchen Eingriff vor (Bötzel et al., 2014). Mögliche Methoden sind zum einen die Erzeugung von Läsionen im betroffenen Gewebe der Zielregion (Thalamotomie) mittels Wärme (Thermokoagulation) oder, sehr selten mittels ionisierender Strahlen (stereotaktische Strahlentherapie, GammaKnive), zum anderen die Beeinflussung von Nervenzellen an und um das betreffende Zielgewebe im Gehirn durch elektrische Stimulation (tiefe Hirnstimulation oder Neurostimulation). In Deutschland wird derzeit fast ausschließlich die tiefe Hirnstimulation eingesetzt. Dies wird auch in der S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zum Essentiellen Tremor diskutiert (Deuschl et al., 2012).</p> <p>Als Zielregion der neurochirurgischen Behandlung des essentiellen Tremors hat sich der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) des Thalamus etabliert, weniger häufig wird die zerebello-thalamokortikale Schleife anvisiert (Hopfner &amp; Deuschl, 2020; Picillo &amp; Fasano, 2016).</p> <p>Tiefe Hirnstimulation THS</p> <p>Die tiefe Hirnstimulation (THS) des VIM des Thalamus ist eine etablierte Therapie bei essentiellen Tremor und Parkinson-Tremor, Epilepsie und einigen psychiatrischen Erkrankungen (Coenen, Amtage, Volkmann, &amp; Schläpfer, 2015).</p> <p>Die THS wird mit folgenden OPS kodiert:</p> <p>5-014.94: Implantation oder Wechsel von intrazerebralen Elektroden.</p>

5-028.92/1: Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Hirnstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode; Mehrkanalstimulator, vollimplantierbar, mit wiederaufladbarem Akkumulator/ ... nicht wiederaufladbar.

Die Behandlung basiert auf der Implantation von Stimulationselektroden, die die neuronale Aktivität in der entsprechenden Hirnregion mittels Stromimpulsen (Hochfrequenzstimulation bei 100–180 Hz) modulieren. Die Elektroden werden während eines stereotaktisch (Anwendung bildgesteuerter und computerassistierter Zielführungssysteme) geführten neurochirurgischen Eingriffs implantiert. Bei dem Patienten wird während des Eingriffs zumeist eine Analgo-Sedierung angewendet, sodass dieser auf äußere Reize reagieren kann (Coenen et al., 2015). Während der Operation wird der Kopf des Patienten in einem fest verschraubten Rahmen fixiert. Zusammen mit präoperativ aufgenommenen Datensätzen bildgebender Verfahren wie CT oder MRT wird dadurch eine präzise Navigation zu dem Zielpunkt im Gehirn und eine genaue Implantation der Elektroden ermöglicht (Israel, 2003). Die Elektroden werden über den Schrittmacher (Implantierbarer PulsGenerator - IPG) mit Strom versorgt, der wiederaufladbar oder nicht wiederaufladbar sein kann. Der Schrittmacher wird in einem zweiten Teil des Eingriffes unter Vollnarkose pectoral oder abdominal unter die Haut implantiert und ist über je ein Kabel pro Elektrode, das an der Halsseite unter der Haut verläuft, mit den Elektroden verbunden (Coenen et al., 2015). Die THS kann unilateral oder bilateral durchgeführt werden (Baizabal Carvallo et al., 2014).

Bei Patienten mit Handtremor (Extremitätentremor) gilt die Wirksamkeit der THS als erwiesen (Flora, Perera, Cameron, & Maddern, 2010). Hingegen sprechen der Kopf-, Stimm- oder Zungentremor nur auf die bilaterale Stimulation an (Deuschl et al., 2012).

Als Zielgebiet der THS zur Behandlung des essentiellen Tremors ist der VIM etabliert (Coenen et al., 2015).

#### THS Langzeitergebnisse

Der langfristige Erfolg der tiefen Hirnstimulation wird häufig durch ein Nachlassen der Wirksamkeit geschmälert, so dass es notwendig wird, das Stimulationsfeld anzupassen. Ob das Nachlassen des klinischen Effektes nach einigen Jahren durch die Progression der Erkrankung oder durch eine Toleranzentwicklung bedingt ist, ist bislang nicht abschließend geklärt (Børretzen et al., 2014).

#### THS Komplikationen und Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen des chirurgischen Eingriffs treten intrakranielle Blutungen (3 % der Fälle), fehlerhafte Lage der Elektroden (bis zu 2 %), Migration der Elektroden (bis zu 1,7 %) und Infektionen bedingt durch die Elektrodenkabel (1 % bis 8 %) auf (Suchorska & Ruge, 2015). Zudem verursacht die Stimulation mitunter neurologische Nebenwirkungen. Am häufigsten wurden Dysarthrie (Sprachstörungen), Kopfschmerzen, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Schwindel, Beschwerden an der Zunge, Gleichgewichtsstörungen und Störungen der Bewegungskoordination beschrieben (Baizabal Carvallo et al., 2014; Børretzen et al., 2014).

#### Thalamotomie

Die einseitige Thalamotomie ist ebenfalls eine stereotaktisch durchgeführte Gehirnoperation, bei der Neuronen im Thalamus auf einer Seite des Gehirns zerstört werden (Bötzel et al., 2014). Dabei gibt es verschiedene Wirkmechanismen

#### Thalamotomie – Radiofrequenzablation

#### OPS 5-013.72 Inzision von Gehirn und Hirnhäuten - Thalamotomie

Mit Hilfe von hochfrequentem elektrischem Strom (450 – 750 kHz) wird hier das vorab festgelegte Zielgewebe durch Hitze zerstört. Dabei erfolgt die Applikation des Hochfrequenzstroms mittels spezieller Elektrodennadeln, die gezielt in das zu zerstörende

Gewebe eingebracht werden (Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, 2018).

Dieses Verfahren wurde in der Vergangenheit mittels Kraniotomie (Öffnen des Schädels) durchgeführt. Der Patient wird während der Operation wachgehalten, so dass das klinische Team die Genauigkeit der Sondenpositionierung am Zielort beurteilen kann, bevor eine dauerhafte Läsion erzeugt wird. Die Radiofrequenz-Thalamotomie ist seit der Mitte des 20. Jahrhunderts in Anwendung und war vor Einführung der THS die wichtigste chirurgische Option bei essentiellen Tremor (Picillo & Fasano, 2016).

Die Thalamotomie ist ungeeignet für Patienten mit chirurgischen Kontraindikationen (z. B. instabile Herzerkrankungen) und birgt Risiken wie Blutungen, Infektionen und Krampfanfälle (Picillo & Fasano, 2016).

#### Thalamotomie – Stereotaktische Strahlentherapie

Auch die radiochirurgische Ablation als eine Form der stereotaktischen Strahlentherapie, bei der ein kleines Zielvolumen durch einseitige, hoch dosierte Bestrahlung unmittelbar zerstört wird (Gamma-Knife), stellt eine Behandlungsoption dar (Haase, 2017). Die Auswirkungen der Gamma-Knife-Thalamotomie, Tremorkontrolle und etwaige Nebenwirkungen treten erst Wochen oder Monate nach der Behandlung ein. Wichtig ist, dass Patienten, die sich dem Verfahren unterziehen, unterschiedlich auf die Strahlung reagieren, und es besteht die Gefahr von strahlungsbedingten fortschreitenden neurologischen Defiziten (Campbell, Glover, Chiang, Gerrard, & Yu, 2015; Frighetto, Bizzi, Annes, Silva Rdos, & Oppitz, 2012).

Die Thalamotomie mit dem Gamma-Knife beruht vollständig auf anatomischen Bildern, um den Zielbereich im Gehirn zu identifizieren. Im Gegensatz zu allen anderen Operationen bei essentiellen Zittern lässt sich hier aber die korrekte Zielposition vor der Ablation nicht testen, verfeinern oder bestätigen (Frighetto et al., 2012).

#### Thalamotomie – Klinische Relevanz in Deutschland

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie weist darauf hin, dass die Überlegenheit der tiefen Hirnstimulation gegenüber der Radiofrequenzablation Thalamotomie in Bezug auf eine größere funktionelle Verbesserung und geringere unerwünschte Wirkungen bei der Behandlung des essentiellen Tremors in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden konnte (Schuurman et al., 2000). Daraufhin wird die Radiofrequenzablation Thalamotomie für die Therapie des essentiellen Tremors lediglich als Reservemaßnahme erwähnt mit der Anmerkung, dass sie praktisch nicht mehr durchgeführt wird (Deuschl et al., 2012).

Daten des statistischen Bundesamts zeigen, dass eine praktische Relevanz der Thalamotomie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vorhanden ist. Im Jahr 2018 wurde der zugehörige, bei stationären Fällen anzugebende Prozedurenkode (OPS 5-013.72) insgesamt lediglich fünfmal kodiert (in 2016 keine kodierten Fälle, in 2017 ein Fall) (Statistisches Bundesamt, 2018).

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

Das Wirkprinzip der transkraniellen MRgFUS unterscheidet sich gravierend von denen in 4.2 a) beschriebenen Verfahren in vielfältiger Weise:

- **Ultraschall:** Die transkranielle MRgFUS benutzt hochenergetischen, fokussierten Ultraschall als Energie zur gezielten Beeinflussung von Funktionen des zentralen Nervensystems. Die THS und die Radiofrequenz Thalamotomie benutzen hierfür

elektrische Energie/ Strom, die Thalamotomie mittels Stereotaktischer Strahlentherapie benutzt ionisierende Strahlung.

- Inzisionslos: Bei der transkraniellen MRgFUS erfolgt kein invasiver Eingriff in Form einer chirurgischen Eröffnung des Schädels (Kraniotomie), wie dies bei der THS oder der Radiofrequenz Thalamotomie nötig ist. Die Energieeinbringung erfolgt durch die geschlossene Schädeldecke. Somit können Blutungen oder Infektionen vermieden und Verletzungen des unbehandelten Gewebes reduziert werden, welche bei den etablierten Verfahren nicht unübliche Risiken für Komplikationen darstellen.
- Eine Behandlung: Die transkranielle MRgFUS-Therapie in nur einem Behandlungsschritt bzw. einer Behandlungsepisode durchgeführt, ohne wiederholte Eingriffe oder Krankenhausaufenthalte, etwa zur Einstellung/ Kontrolle des Pulsgenerators bei der THS.
- Keine Implantate: Bei der transkraniellen MRgFUS werden keine Implantate benötigt, so dass Probleme und Wechseleingriffe aufgrund von Batterieermüdung oder Fehlfunktionen ausbleiben. Des Weiteren entfallen dadurch notwendige Überprüfungen eines implantierten Systems und die Anpassung der Stimulationsparameter (und es fallen keine diesbezüglichen Kosten an).

#### 4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.

Die transkranielle MRgFUS wie in 2.2 beschrieben ist als Behandlungsmethode für die hier in Frage stehende Indikation Essentieller Tremor einzigartig und wird in Deutschland noch nicht für andere Indikationen in der Regelversorgung eingesetzt.

Mit "Magnetresonanz-gesteuertem, hochfokussiertem Ultraschall zur Behandlung des Uterusmyom" oder synonym MRgFUS-TUF (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound for Treatment of Uterine Fibroids) (ICD-10-GM 2014 D25.- Leiomyom des Uterus) gibt es ein dem Namen nach ähnliches Wirkprinzip in einer anderen Anwendung, die nach einer Feststellung des Potenzials eines Nutzens durch den G-BA gegenwärtig mittels einer Erprobung nach §137e SGB V weiter bewertet werden soll. Die entsprechende Richtlinie wurde am 15. Dezember 2016 vom G-BA beschlossen (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF)) (Gemeinsamer-Bundesausschuss, 2017).

Grundsätzlich geeignet ist das Verfahren MRgFUS-TUF für Frauen im prä- oder perimenopausalen Stadium mit hinreichend myombedingter Symptomatik (Schmerzen, vermehrter Harndrang, Blutungen). Eine Kontraindikation existiert für Frauen in der Schwangerschaft (mit Test), bei Gebärmutterhalskrebs und anderen gynäkologischen Erkrankungen, sowie für Patientinnen mit Kontraindikation für die MRT.

Die Wirkprinzipien MRgFUS-TUF und TK-MRgFUS unterscheiden sich in vielfältiger Weise. Die unterschiedlichen Zielgebiete Gehirn und Uterus mit unterschiedlichem Risiko und daraus resultierend unterschiedlichen Sicherheitsanforderungen sowie die unterschiedlichen Zugangswege transkraniell und transperitoneal mit wesentlich verschiedenen physikalischen Eigenschaften von Knochen bzw. Weichteilgewebe erfordern unterschiedliche Prinzipien und Lösungen zur Realisierung der Aufgabe „Erzeuge eine

Läsion mit fokussiertem Ultraschall“. So unterscheiden sich beispielsweise in den beiden Verfahren die Geometrie und Anordnung des Ultraschallwandlers. Während bei der transkraniellen MRgFUS der Ultraschallwandler in Helmform über den Kopf des Patienten positioniert wird, ist der Ultraschallwandler bei der MRgFUS-TUF in der Patientenliege integriert und die Patientin wird in Bauchlage über dem den Ultraschallwandler abgrenzenden Fenster positioniert. Um den Schädel durchdringen zu können und noch eine intrakranielle Läsion erzeugen zu können, ist die abgegebene Leistung im Falle der transkraniellen MRgFUS mit bis zu 1000 Watt um ein Vielfaches höher als bei der MRgFUS-TUF. Dies zusammen mit dem Hochrisiko-Zielgebiet Gehirn macht ein speziell entwickeltes Sicherheitskonzept bestehend aus effizienter Kühlung der Kopfhaut, Schädeldecke und Meningen, die präoperative Computertomographie des Schädelknochens und die Beschallung in drei Phasen, wie jeweils in Abschnitt II 2.2 erläutert notwendig. Diese Elemente sind wesentliche Bestandteile des Wirkprinzips intrakranielle MRgFUS, die bei der MRgFUS-TUF nicht zur Anwendung kommen.

b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.

Die transkranielle MRgFUS wird in 2.3 für die neurologische Indikation Essentieller Tremor beschrieben, für Männer und Frauen ab 22 Jahren mit einer bestätigten Diagnose von essentiellen Tremor, der auf eine medikamentöse Therapie wie Propranolol, Primidon oder Topiramamat nicht ausreichend anspricht.

Die MRgFUS-TUF für das Leiomyom des Uterus ist ein Verfahren für eine gynäkologische Indikation, geeignet für Frauen im prä- oder peri-menopausalen Stadium mit hinreichend myombedingter Symptomatik.

## 5. Zusammenfassende Darstellung der Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode.

Beschreiben Sie nachstehend möglichst kurz und präzise, welche Vorteile die Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode bietet.

Diese/r postulierte/n Vorteil/e kann/können sich ggü. der in Nummer 4.2 genannten angemessenen Vergleichsintervention(en) etwa durch folgende Eigenschaften ergeben:

- Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und/oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- weniger invasiv oder weniger Nebenwirkungen
- Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich anwendbar sind

Sofern die postulierten Vorteile sich zwischen einzelnen Teilindikationen unterscheiden, stellen Sie die jeweiligen Vorteile bitte separat je Teilindikation dar.

Aus den in 4.2 beschriebenen Unterschieden im Wirkprinzip der transkraniellen MRgFUS zu den anderen Verfahren ergeben sich unmittelbar auch deren patientenrelevanten Vorteile:

- Keine ionisierenden Strahlen: Die transkranielle MRgFUS benutzt hochenergetischen, fokussierten Ultraschall als Energie zur gezielten Beeinflussung von Funktionen des zentralen Nervensystems, die Thalamotomie mittels stereotaktischer Strahlentherapie benutzt ionisierende Strahlung. Neben

dem Verzicht auf ionisierende Strahlung mit den bekannten Risiken tritt die Wirkung der Behandlung des Tremors mittels TK-MRgFUS tritt sofort ein und nicht erst im Laufe von Wochen oder Monaten wie bei der stereotaktischen Strahlentherapie.

- Geringeres Risiko schwerwiegender Komplikationen: Bei der transkranialen MRgFUS erfolgt kein invasiver Eingriff in Form einer chirurgischen Eröffnung des Schädels (Kraniotomie), wie dies bei der THS oder der Radiofrequenz Thalamotomie nötig ist. Die Energieeinbringung erfolgt durch die geschlossene Schädeldecke. Somit können Blutungen oder Infektionen vermieden und Verletzungen des unbehandelten Gewebes reduziert werden, welche bei den etablierten Verfahren nicht unübliche Risiken für Komplikationen darstellen.
- Keine Folgebehandlungen: Die transkraniale MRgFUS-Therapie in nur einem Behandlungsschritt bzw. einer Behandlungsepisode durchgeführt, ohne wiederholte Eingriffe oder Krankenhausaufenthalte, etwa zur Einstellung/ Kontrolle des Pulsgenerators bei der THS. Dies ist für Patienten, die nicht in der Nähe eines THS Behandlungszentrums leben eine erhebliche Erleichterung hinsichtlich Zeit- und Kostenaufwand für solche Nachbehandlungen.
- Keine Implantate: Bei der transkranialen MRgFUS werden keine Implantate benötigt, so dass Probleme und Wechseleingriffe aufgrund von Batterieermüdung oder Fehlfunktionen ausbleiben. Des Weiteren entfallen dadurch notwendige Überprüfungen eines implantierten Systems und die Anpassung der Stimulationsparameter (und es fallen keine diesbezüglichen Kosten an).
- Breiteres Patientenspektrum: Die TK-MRgFUS ist auch für Patienten geeignet bei denen eine THS als chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist, etwa wegen Co-Morbiditäten, allgemeiner Gebrechlichkeit oder hohem Alter.
- Patientenpräferenz: Einige Patienten verweigern sich grundsätzlich einem chirurgischen Eingriff im Schädel mit dauerhaftem Implantat oder stehen einem solchen Eingriff äußerste skeptisch gegenüber und würden einen inzisionslosen Eingriff bevorzugen.

## 6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts

*Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des in Abschnitt I Nummer 3 genannten Medizinprodukts gesammelt haben.*

*a) Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?*

Die TK-MRgFUS wird am UKSH Kiel seit Januar 2020 durchgeführt und bislang wurden acht Patienten behandelt. Diese Behandlungen wurden von Spezialisten des Herstellers begleitet/ unterstützt und verliefen ohne nennenswerte Probleme, wobei die Dauer der Behandlung mit anfänglich etwa 4 Stunden der Unerfahrenheit des Teams geschuldet ist. Hier sehen wir im Verlauf der acht Patienten bereits Fortschritte.

Bemerkenswert ist die Begeisterung der Patienten über die sofortige Linderung der Symptome und die kurze Verweildauer in unserem Haus.

*b) Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)Maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich (optionale Angabe)*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## 7. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

Baizabal Carvallo, J., Kagnoff, M., Jimenez-Shahed, J., Fekete, R., & Jankovic, J. (2014). The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *85*(5), 567–572.

Børretzen, M., Bjerknes, S., Sæhle, T., Skjelland, M., Skogseid, I., Toft, M., & Al., E. (2014). Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor – patient satisfaction and mortality. *BMC Neurology*, *14*(1), 120.

Bötzel, K., Tronnier, V., & Gasser, T. (2014). Differenzialdiagnose und therapie des tremors. *Deutsches Arzteblatt International*, *111*(13), 225–235. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0225>

Campbell, A., Glover, J., Chiang, V., Gerrard, J., & Yu, J. (2015). Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol*, *114*(3), 296–301.

Carranza, M., Snyder, M., Elble, R., Boutzoukas, A., & Zesiewicz, T. (2012). Methodological issues in clinical drug development for essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, *2*.

Chang, J. W., Park, C. K., Lipsman, N., Schwartz, M. L., Ghanouni, P., Henderson, J. M., ... Elias, W. J. (2018). A Prospective Trial of Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor: Results at the 2-year Follow-up. *Annals of Neurology*, *83*, 107–114. <https://doi.org/10.1002/ana.25126>

Chang, W. S., Jung, H. H., Kweon, E. J., Zadicario, E., Rachmilevitch, I., & Chang, J. W. (2015). Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinoradiological outcomes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *86*(3), 257–264. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307642>

Coenen, V. A., Amtage, F., Volkmann, J., & Schläpfer, T. E. (2015). Tiefe hirnstimulation bei neurologischen und psychiatrischen erkrankungen. *Deutsches Arzteblatt International*, *112*(31–32), 519–526. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0519>

Deuschl et al. (2012): Tremor. in: Diener und Weimar (Hrg.), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, Stuttgart.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2018). Änderungsvorschlag für den OPS 2019. MR-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie für intrakranielle Neuromodulation. Retrieved from <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorschlaege/vorschlaege2019/230-mrgfus-gehirn.pdf>

Diener, H.-J., & Weimar, C. (2012). Extrapiramidalmotorische Störungen - Tremor. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.

- Dobrakowski, P. P., Machowska-Majchrzak, A. K., Labuz-Roszak, B., Majchrzak, K. G., Kluczevska, E., & Pierzchała, K. B. (2014). MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. *Interventional Neuroradiology : Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences*, 20(3), 275–282. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976088>
- Elias, W. J., Huss, D., Voss, T., Loomba, J., Khaled, M., Zadicario, E., ... Wintermark, M. (2013). A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *The New England Journal of Medicine*, 369(7), 640–648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300962>
- Elias, W. J., Lipsman, N., Ondo, W. G., Ghanouni, P., Kim, Y. G., Lee, W., ... Chang, J. W. (2016). A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 730–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>
- Fahn, S., Tolosa, E., & Marin, C. (1988). Clinical rating scale for tremor. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (pp. 225–234). Baltimore MD, Munich Germany: Urban & Schwarzenberg.
- Fishman, P. S., Elias, W. J., Ghanouni, P., Gwinn, R., Lipsman, N., Schwartz, M., ... Eisenberg, H. M. (2018). Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. <https://doi.org/10.1002/mds.27401>
- Flora, E., Perera, C., Cameron, A., & Maddern, G. (2010). Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(11), 1550–1559.
- Frighetto, L., Bizzi, J., Annes, R., Silva Rdos, S., & Oppitz, P. (2012). Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surg Neurol Int*, 3((Suppl 1)), S10-6.
- Gemeinsamer-Bundesausschuss. (2017). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF). *Bundesanzeiger AT 8.03.2017 B1*. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2015-004>
- Haase, K. (2017). Radiochirurgie. Retrieved December 29, 2019, from Pschyrembel Redaktion website: [www.pschyrembel.de/Radiochirurgie/KOPTO](http://www.pschyrembel.de/Radiochirurgie/KOPTO)
- Halpern, C. H., Santini, V., Lipsman, N., Lozano, A. M., Schwartz, M. L., Shah, B. B., ... Ghanouni, P. (2019). Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008561>
- Hopfner, F., & Deuschl, G. (2020). Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00899-2>
- Hynynen, K., & Jolesz, F. A. (1998). Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 24(2), 275–283. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(97\)00269-X](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(97)00269-X)
- Hynynen, K., McDannold, N., Clement, G., Jolesz, F. A., Zadicario, E., Killiany, R., ... Rosen, D.

- (2006). Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain-A primate study. *European Journal of Radiology*, 59(2), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.04.007>
- InSightec. (2018). *EXABLATE MODEL 4000 - Information for Prescribers; Application: Brain Essential Tremor & Tremor Dominated Parkinson's Disease*. Retrieved from <https://insightec.azurewebsites.net/media/1107/exablateneuroinformationforprescribers0usa.pdf>
- Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. (2018). Radiofrequenzablation. Informationen zur Behandlung und Hintergrundinformationen. Retrieved from <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/rad/leistungen/behandlungsschwerpunkte/rfa>
- Israel, Z. (2003). Surgery for tremor. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 5(10), 727–730.
- Jung, N. Y., Park, C. K., Chang, W. S., Jung, H. H., & Chang, J. W. (2018). Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurgical Focus*, 44(2), E8. <https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17625>
- Lipsman, N., Schwartz, M. L., Huang, Y., Lee, L., Sankar, T., Chapman, M., ... Tasker, R. (2013). MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 462–468. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70048-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70048-6)
- Louis, E., & Ferreira, J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(5), 534–541.
- Louis, E., Ford, B., Wendt, K., & Cameron, G. (1998). Clinical characteristics of essential tremor: Data from a community-based study. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 13, 803–808. <https://doi.org/10.1002/mds.870130508>
- Louis, E., Rios, E., & Henchcliffe, C. (2010). How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings. *Eur J Neurol*, 17(6), 882–884.
- Park, Y.-S., Jung, N. Y., Na, Y. C., & Chang, J. W. (2019). Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(5), 727–734. <https://doi.org/10.1002/mds.27637>
- Park, Y. S., Jung, N. Y., Na, Y. C., & Chang, J. W. (2019). Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Movement Disorders*, 34(5), 727–734. <https://doi.org/10.1002/mds.27637>
- Picillo, M., & Fasano, A. (2016). Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22 Suppl 1, S171-5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.012>
- Raethjen, J., & Deuschl, G. (2011). Tremor. In W. Oertel, G. Deuschl, & W. Poewe (Eds.),

*Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen* (pp. 191–203). Stuttgart: Thieme Verlag.

Schlesinger, I., Sinai, A., & Zaaroor, M. (2017). MRI-Guided Focused Ultrasound in Parkinson's Disease: A Review. *Parkinson's Disease*, 2017, 8124624. <https://doi.org/10.1155/2017/8124624>

Schneider, S., & Deuschl, G. (2014). The treatment of tremor. *Neurotherapeutics*, 11(1), 128–138.

Schreglmann, S. R., Hägele-Link, S., Werner, B., Martin, E., & Kägi, G. (2018). Fokussierter Ultraschall in der Behandlung von Tremor. *Nervenarzt*, 89(6), 674–681. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0470-4>

Schuurman, P. R., Bosch, D. A., Bossuyt, P. M., Bonsel, G. J., van Someren, E. J., de Bie, R. M., ... Speelman, J. D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England Journal of Medicine*, 342(7), 461–468. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420703>

Sinai, A., Nassar, M., Eran, A., Constantinescu, M., Zaaroor, M., Sprecher, E., & Schlesinger, I. (2019). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *Journal of Neurosurgery*, 1–8. <https://doi.org/10.3171/2019.3.JNS19466>

Statistisches Bundesamt. (2018). *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*.

Suchorska, B., & Ruge, M. (2015). Deep brain stimulation: current applications and future prospects. *Discovery Medicine*, 20(112), 403–411.

Wenning, G. K., Kiechl, S., Seppi, K., Müller, J., Högl, B., Saletu, M., ... Poewe, W. (2005). Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): A population-based study. *Lancet Neurology*, 4(12), 815–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70226-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70226-X)

Zappia, M., Albanese, A., Bruno, E., Colosimo, C., Filippini, G., Martinelli, P., & et al. (2013). Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol*, 260(3), 714–740.

## Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

### Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, ist das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h SGB V verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt, sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Einvernehmen mit dem Hersteller derjenigen Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.

Dieser Abschnitt III A des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V dient der Erfassung der für den G-BA relevanten Angaben und Informationen zur Anwendung des Medizinprodukts, die dem Hersteller des Produkts, nicht jedoch dem anfragenden Krankenhaus bekannt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden. Sofern dem Krankenhaus vom Hersteller im Rahmen der Einvernehmensherstellung der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leitet das Krankenhaus die Unterlagen im Rahmen der Informationsübermittlung an den G-BA weiter. Alternativ können Sie die Unterlagen auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übersenden. Stellen Sie den Abschnitt III A auch in elektronischer Form zur Verfügung.

Die vollständigen Angaben in diesem Abschnitt sind für den G-BA relevant, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sind und um vollumfängliche Informationen zur Bewertung nach § 137h SGB V der angefragten Methode vorliegen zu haben. Die Angaben des Abschnitts III A werden auf der Internetseite des G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen**. Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben in Nummer 5 (Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) sowie die übermittelten Anlagen.

#### Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

*Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf.*

*Ansonsten gilt, dass Unterlagen, die dem G-BA zusammen mit dem ausgefüllten Abschnitt III A zugehen, dem Verwaltungsgeheimnis unterliegen. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]).*

*Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen*

*gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).*

*Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, können Sie auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übermitteln.*

*Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.*

*Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten**.*

<b>1. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
1.1 Name des Herstellers
INSIGHTEC Ltd.
1.2 Anschrift
5 Nachum Heth St. POB 2059 Tirat Carmel, Israel
1.3 Name des Medizinprodukts
ExAblate® Model 4000 Type 1.0 oder „ExAblate Neuro“
1.4 Informationen zum Inverkehrbringen
<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.</i>
a) Gültigkeitsdauer
1. Januar 2023
b) Benannte Stelle
DEKRA Certification B.V., ID Nr. 0344
c) Zweckbestimmung
<i>Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
Der transkraniale MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall ExAblate 4000 kann zur Behandlung von neurologischen Störungen (Essential Tremors, Tremor Dominant Idiopathic Parkinson-Krankheit - einseitig) und neuropathischen Schmerzen im Gehirn durch wärmeinduzierte Fokussierung unter Verwendung von Ultraschallenergie unter vollständiger MR-Planung und thermischer Bildgebungskontrolle verwendet werden.
1.5 Zulassungsstatus international
<i>Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).</i>
Europa, CE Zeichen: 2013
Der transkraniale MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall ExAblate 4000 kann zur Behandlung von neurologischen Störungen (Essential Tremors, Tremor Dominant Idiopathic Parkinson-Krankheit - einseitig) und neuropathischen Schmerzen im Gehirn durch wärmeinduzierte Fokussierung unter Verwendung von Ultraschallenergie unter vollständiger MR-Planung und thermischer Bildgebungskontrolle verwendet werden.
U.S.A., FDA Zulassung: 2016
1. Das Exablate Neuro ist zur einseitigen Thalamotomie-Behandlung von Patienten mit idiopathischem essentiellen Tremor mit medikamentenrefraktärem Tremor vorgesehen. Die Patienten müssen mindestens 22 Jahre alt sein. Der für die Bewegungsstörungen-symptome verantwortliche Bereich im Gehirn (ventralis

<p>intermedius) muss identifiziert und für eine gezielte thermische Ablation durch das Exablate-Gerät zugänglich sein.</p> <p>2. Das Exablate Model 4000 („Neuro“) ist zur einseitigen Behandlung der Temor-dominanten Parkinson-Krankheit mit medikamentenrefraktärem Tremor durch Thalamotomie (ventralis intermedius) vorgesehen. Die Patienten müssen mindestens 30 Jahre alt sein.</p> <p>Republik Korea, KFDA Zulassung: 2015</p> <p>Japan, PAL Zulassung: 2016</p>
---

<b>2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1 Name
Prof. Dr. Thomas Kersting
2.2 Anschrift
Institut TakeCare GmbH Suarezstr. 42 14057 Berlin
2.3 E-Mail
t.kersting@institut-takecare.de
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
Telefon: +49 (30) 31 999 430 Telefon: +49 (172) 390 50 80 Telefax: +49 (30) 827 05 441

<b>3. Liste aller nach § 3 MPSV gemeldeten und dem Hersteller bekannten Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</b>	
<i>Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend § 2 MPSV) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.</i>	
Vorkommnis (inklusive Bewertung [z. B. Anwender- oder Produktionsfehler]) / unerwünschtes Ereignis, Grund für präventive Maßnahme	Art der Maßnahme entsprechend der MEDDEV 2.12-1 rev 6 (einschließlich Einordnung korrektiv/präventiv)
In Deutschland hat es nach Kenntnis des Herstellers bisher keine unerwünschten Ereignisse oder Vorkommnisse des unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt gegeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Unerwünschte Ereignisse, die während der multizentrischen Pivotstudie (Elias et al.,	

2016) aufgetreten waren, sind in den Nutzerinformationen Kapitel 3.2 ausführlich dargestellt (InSightec, 2018).	
<p>Unerwünschte Ereignisse, die sich nach Inverkehrbringen des unter Nummer 1 genannten Medizinprodukts <b>außerhalb Deutschlands</b> ereignet haben, lassen sich hier aufgrund der unterschiedlichen Meldestandards in den verschiedenen Ländern nur wie folgt zusammenfassen:</p> <p>In 2017 wurden 3 unerwünschte Ereignisse aus 278 Behandlungen gemeldet (1,1%), wovon 2 als schwerwiegend kategorisiert wurden (Schwäche) und 1 als leicht (Taubheit). Vor der globalen Markteinführung des ExAblate 4000 am 1.1.2017 wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.</p> <p>In 2018 wurden 20 unerwünschte Ereignisse aus 512 Behandlungen gemeldet (3,9%), wovon 12 als schwerwiegend kategorisiert wurden (Schwäche, Gleichgewichtsstörungen, Dystonie) und 8 als leicht (Taubheit, Geschmacksirritationen).</p> <p>In 2019 wurden 25 unerwünschte Ereignisse aus 1185 Behandlungen gemeldet (2,1%), wovon 12 als schwerwiegend kategorisiert wurden (Schwäche, Gleichgewichtsstörungen, Dystonia) und 14 als leicht (Taubheit).</p> <p>Von Januar bis April 2020 wurden 10 unerwünschte Ereignisse aus 379 Behandlungen gemeldet (2,6%), wovon 7 als schwerwiegend kategorisiert wurden (Schwäche, Gleichgewichtsstörungen) und 3 als leicht (Taubheit, Geschmacksirritationen).</p>	

#### 4. Angaben zur klinischen Bewertung

*Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.*

4.1 Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt [Literaturbewertung] entsprechend § 3 Nummer 25 MPG stammen)

Diese Aspekte werden ausführlich in den Nutzerinformationen dargestellt (InSightec, 2018). Kapitel 1 beschreibt das System ExAblate Model 4000 und seine Zweckbestimmung

Kapitel 2 legt die Einschluss- und Ausschlusskriterien für eine Behandlung dar

Kapitel 3 ist eine umfangreiche Zusammenfassung der klinischen Studie „ExAblate Transcranial MR Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Essential Tremors“, ClinicalTrial.gov Register Nr.: NCT01827904 und publiziert von Elias et al. in 2016 (Elias et al., 2016).

Kapitel 5 ist eine Zusammenfassung der Langzeitergebnisse mit 2 und 3 Jahren Nachverfolgungsdauer. Die 2-Jahresdaten wurden von Chang et al. (J. W. Chang et al., 2018) und die 3-Jahresdaten von Halpern et al. (Halpern et al., 2019) publiziert.

#### 4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach § 19 MPG

Zur Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses wird hier zunächst der patientenrelevante Nutzen der Methode TK-MRgFUS und die damit einhergehenden Risiken für Komplikationen und Nebenwirkungen betrachtet wie sie in der veröffentlichten Literatur dargestellt werden. In einem zweiten Schritt werden Arbeiten herangezogen, die sich um einen Vergleich der transkranialen MRgFUS mit den anderen neurochirurgischen Verfahren bemühen bevor eine Bewertung vorgenommen wird.

##### **Die TK-MRgFUS bewirkt eine sofortige und lange anhaltende Reduktion des Tremors**

Die Methode TK-MRgFUS zur Behandlung des Essentiellen Tremors ist wirksam. Mit Elias 2016 liegt mit einer randomisierte, kontrollierten multi-zentrischen Studie klinische Evidenz ersten Grades vor, die die klinische Wirksamkeit, Sicherheit sowie den Nutzen des Verfahrens mit einer signifikanten Verringerung des Tremors und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nachgewiesen hat (Elias et al., 2016). Zudem haben eine ganze Reihe einarmiger Studien diese Wirksamkeit – Reduktion des Tremors im Vergleich zum Ausgangswert – sowie eine Verbesserung der Lebensqualität mit hoher statistischer Signifikanz gezeigt. Zudem liegen statistisch signifikante Daten für 3 Jahr Nachverfolgung (Halpern et al., 2019) und von einzelnen Zentren auch vier (Y.-S. Park et al., 2019) und fünf Jahresdaten (Sinai et al., 2019) vor. Vier Jahre nach Behandlung mit TK-MRgFUS berichten die Autoren eine Verbesserung des Handtremor um 56% (ähnlich wie nach 2 Jahren) und eine anhaltende Verbesserung der Werte für Behinderung (63%), Haltungstremor (70%) und Aktionstremor (63%). Alle Verbesserungen waren im Vergleich zu den Ausgangswerten statistisch signifikant (Y.-S. Park et al., 2019). Über vier Jahre hinaus lässt sich bislang keine statistisch relevante Aussage über die Wirksamkeit der TK-MRgFUS Thalamotomie treffen.

##### **Risiken für Komplikationen und Nebenwirkungen der transkranialen MRgFUS**

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse stellten Mohammed et al 2018 in ihrer Metaanalyse fest, dass während der Behandlung 45,5 % der Patienten über Schwindel, gefolgt von Übelkeit und Erbrechen (26,85 %) klagten (Mohammed, Patra, & Nanda, 2018a).

Nach drei Monaten war die am häufigsten berichtete Komplikation die Ataxie, welche bei 32,8 % auftrat. Parästhesien berichtete 25,1 % der Patienten nach drei Monaten. Die Langzeitergebnisse nach 12 Monaten zeigen, dass die Ataxie sich signifikant zurückbildete und die Parästhesie die am häufigsten angezeigte Komplikation, mit einem Anteil von 15,3 % der behandelten Patienten, darstellt.

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Fazit, dass die MRgFUS-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung des Tremors und der Lebensqualität führt und ein vertretbare Komplikationsrate aufweist (Mohammed et al., 2018a).

Fishman et al. analysierten 2018 die Komplikationen und Nebenwirkungen bei 186 Patienten aus fünf Studien, die in 14 Zentren behandelt wurden, wobei nur eine geringe Überlappung mit den von Mohammed et al. betrachteten Studien besteht (Fishman et al., 2018).

Unter diesen 186 Patienten gab es 3 SAEs - Serious Adverse Events - d.h. schwere Komplikationen nach FDA Definition (lebensbedrohlich, permanente Beeinträchtigung oder Schädigung oder Notwendigkeit eines medizinischen Eingriffs, um solche zu verhindern oder Tod), die in Zusammenhang mit der Behandlung standen:

- Ein Patient mit Parästhesie in Zunge, Lippen und Fingern. Auch wenn dies als geringfügig eingestuft wurde, erfüllt es als permanente Beeinträchtigung ein Kriterium für ein SAE. Das Gefühl war unangenehm, brachte aber keine funktionelle Beeinträchtigung, war jedoch auch nach 6 Jahren noch präsent.
- Ein Patient hatte moderate Taubheit und Kribbeln in der Hand, die als permanente Beeinträchtigung ebenfalls als SAE bewertet wurde.
- Ein Patient hatte kurz nach dem Eingriff Schmerzen in der Brust und wurde mit Herzinfarkt diagnostiziert, der als im Zusammenhang mit dem Eingriff stehend bewertet wurde.

Schwerwiegende, im Zusammenhang mit der MRgFUS Prozedur stehende Komplikationen waren demnach mit 1,6% äußerst selten und es ist festzustellen, dass keine intrazerebralen Blutungen oder Infektionen auftraten.

Alle übrigen Nebenwirkungen, die nicht ein Kriterium für Serious Adverse Event erfüllen, werden als Adverse Event beschrieben, wobei diese als leicht, moderat oder schwerwiegend klassifiziert werden. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden überwiegend als leicht eingestuft (79%), selten als schwerwiegend (1%). Anomalien, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen waren die häufigsten Begleiterscheinungen und diese waren meist vorübergehend.

Von den 5 schwerwiegenden Nebenwirkungen waren 2 direkt mit der Ultraschallapplikation in Verbindung zu bringen, die aber beide nur vorübergehend waren – 1x starke Kopfschmerzen, die noch am selben Tag vorüber gingen und 1x starke Müdigkeit für ein paar Tage. Die übrigen 3 waren Fälle von stärkeren Gleichgewichtsstörungen, die auch über 12 Monate hinaus anhielten.

### **Vergleich von MRgFUS, THS und Ablationsverfahren**

Franzini et al. diskutieren in ihrer Übersichtsarbeit verschiedene minimal- und nicht-invasive Ablationsverfahren in der Neurochirurgie (Franzini et al., 2019).

Die Vorteile dieser weniger invasiven Techniken gegenüber offenen Operationen seien die Verkürzung des Krankenhausaufenthalts, die Verringerung der Morbidität des Patienten, verbesserte kosmetische Ergebnisse und die Fähigkeit, Patienten zu behandeln, die sich keiner umfassenderen Operation unterziehen können.

<b>TABLE. Advantages and Disadvantages of the Ablative Techniques Currently Used in Brain Surgery</b>				
	<b>RF thermoablation</b>	<b>Radiosurgery</b>	<b>LITT</b>	<b>MRgFUS</b>
<b>Advantages</b>	-Distinct lesion borders  -Intraoperative physiological confirmation -No limitation of the region of treatment -Immediate results	-Incisionless and transcranial -No limitation of the region of treatment -Ablation of a large tissue volume -Conformation of the lesion to complex geometries -Radiobiologic effect is slower and may allow for more plasticity	-Distinct lesion borders  -No limitation of the region of treatment -Ablation of a large tissue volume -Real-time monitoring of lesioning process with MRI and thermometry -Immediate results	-Distinct lesion borders  -Intraoperative physiological confirmation -Incisionless  -Real-time monitoring of lesion process with MRI and thermometry -Immediate results
<b>Disadvantages</b>	-Surgical risk (intracerebral hemorrhage, loss of accuracy) -Less predictability of lesion size and shape  -Requires multiple passes for the ablation of large volumes	-Delayed effect  -Graduated dose falloff and less demarcated lesion borders -Exposure to ionizing radiation  -No intraoperative feedback	-Surgical risk (intracerebral hemorrhage, loss of accuracy) -Requires multiple passes for the ablation of large volumes  -MRI environment	-Limited "treatment envelope"  -Head must be shaved  -Uncomfortable for claustrophobic patients  -Increased operative times  -MRI environment

RF, radiofrequency; LITT, laser interstitial thermal therapy; MRgFUS, magnetic resonance-guided focused ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging.

Abbildung 1: Vor- und Nachteile verschiedener minimal- und nicht-invasive Ablationsverfahren in der Neurochirurgie (Franzini, Moosa, Prada, & Elias, 2019).

Die tiefe Hirnstimulation (THS) des VIM des Thalamus ist zweifellos die Standardtherapie bei den hier betrachteten medikamentös nicht, oder nicht (mehr) ausreichend ansprechenden essentiellen Tremor (oder auch Parkinson-Tremor Patienten) (Coenen, Amtage, Volkmann, & Schläpfer, 2015). Auch wenn bislang kein direkter Vergleich von MRgFUS zur THS oder der in Deutschland kaum noch gebräuchlichen RF Thalamotomie in Form einer randomisierten, kontrollierten Studie vorliegt (sondern „nur“ Vergleiche mit Sham/Placebo-Interventionen) erlaubt die umfangreiche Datenlage und eine Reihe von Metaanalysen durchaus einen indirekten Vergleich dieser Methoden.

Die *MDS Task Force on Tremor der International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) hat eine groß angelegte, evidenzbasierte Metaanalyse zu medikamentösen und chirurgischen Therapien von Essentiellen Tremor herausgegeben. (Ferreira et al., 2019) Es wurden Studien bis Dezember 2016 berücksichtigt und Methoden, für die mindestens eine randomisiert kontrollierte Studie vorlag, im Ganzen 64 Publikationen. MRgFUS wurde erstmals in eine solche Untersuchung einbezogen und - gleichwertig mit THS und RF Thalamotomie - als „possibly useful“ charakterisiert. Dies basierte auf der Studie von Elias et al. aus 2016 (Elias et al., 2016).

Schuurman et al. haben in einer randomisierten Studie mit 68 Patienten mit unilateralem oder bilateralem Tremor die THS und RF Thalamotomie verglichen (Schuurman et al., 2000). Dabei war das Patientenkollektiv mit 45 Morbus Parkinson-, 13 Essentiellen Tremor- und 10 Multiple Sklerose-Patienten recht heterogen, wobei die Zuteilung zur THS bzw. RFT in den Gruppen ausgeglichen war. Dabei waren beide Verfahren gleichwertig hinsichtlich der Tremorunterdrückung, die THS hatte aber weniger unerwünschte Ereignisse (AEs – Adverse Events). Dieser Aspekt wird vielfach und auch in den Leitlinien der DGN als Begründung für den Vorzug der THS gegeben (Alterman, 2016; Dallapiazza et al., 2019; Deuschl et al., 2012).

Bei einer genaueren Betrachtung der Adverse Events lässt sich folgendes feststellen (einige Patienten hatten mehr als einen Adverse Event):

- Direkt nach der Operation traten in der RFT Gruppe bei 28 Patienten AEs auf, von denen 9 als schwerwiegend eingestuft wurden, jedoch keine Todesfälle oder Komplikationen mit den Gerätschaften.

- Direkt nach der Operation traten in der THS Gruppe bei 7 Patienten AEs auf, von denen 6 als schwerwiegend eingestuft wurden. Von diesen war 1 peri-operativer Todesfall, 1 Hämatom nahe des Pulsgenerators und 1 Infektion am Pulsgenerator.
- Nach 6 Monaten gab es in der RFT Gruppe noch bei 16 Patienten mit AEs, von denen 9 als schwerwiegend eingestuft wurden.
- Nach 6 Monaten gab es in der THS Gruppe noch bei 7 Patienten mit AEs, von denen 3 als schwerwiegend eingestuft wurden.

In dieser Studie traten demnach bei knapp 8,8% der Patienten der THS Gruppe (3 von 34) schwerwiegende, direkt mit der Operation zusammenhängende Komplikationen auf.

Harary et al. führten einen indirekten Vergleich zwischen THS und MRgFUS anhand zweier randomisiert kontrollierten Studien zur einseitigen Behandlung von refraktärem essentiellen Tremor durch (Harary, Segar, Hayes, & Cosgrove, 2019). Hierbei handelt es sich für die THS um eine Studie die die unilaterale mit der bilateralen THS in 127 Patienten analysiert (NCT02087046, (Wharen et al., 2017)) und für MRgFUS um die in Elias et al. 2016 berichtete Studie (NCT01827904), von der die 56 Patienten im intent-to-treat Arm in diesen Vergleich eingeschlossen wurden (Elias et al., 2016). Analysiert wurden Ergebnisse zum posturalen Tremor-Score, zur Lebensqualität sowie die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (AEs).

*Tremor Score:* CRTS Part A diente als Maß für den Tremor. Die THS Gruppe hatte einen signifikant höheren Tremor als die MRgFUS Gruppe zu Beginn der Studie:  $3,1 \pm 0,62$  vs.  $2,1 \pm 1,15$  ( $p < 0.001$ ). Nach der Behandlung waren die Scores für beide Gruppen mit einer Verbesserung von 80% für THS und 68% für MRgFUS nach 1 Jahr signifikant geringer. Die Tremor Scores nach der Behandlung waren für die beiden Gruppen zu jedem Nachverfolgungszeitpunkt (3, 6 und 12 Monate) vergleichbar.

*Lebensqualität:* Die Patienten beider Gruppen haben eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erfahren. Die THS Gruppe verbesserte sich von 49,1 auf 30,9 oder 37% nach 1 Jahr, die MRgFUS Gruppe von 42,6 auf 21,7 oder 49%. (Über den Unterschied zu Beginn der Studie kann keine statistische Aussage getroffen werden.)

#### *Unerwünschter Ereignisse (AEs):*

- Die AEs in der THS-Gruppe können weitgehend in drei Unterkategorien unterteilt werden, die sich auf Stimulation, Operation oder Hardware beziehen. In den ersten 6 Monaten nach der DBS-Implantation betrug die Rate der mit der neurologischen Stimulation in Zusammenhang stehenden AEs, die nicht vorübergehend war und sich mit der Neuprogrammierung nicht lösen lies, 14,2%, von denen keine als schwerwiegend eingestuft wurde. Betrachtet man nur die Patienten, die eine einseitige THS erhielten, so betrug die Rate der schwerwiegenden AEs 17,5%, einschließlich Infektion (3 Fälle), intrakranielle Blutung (3 Fälle), Wunddehiszenz (2 Fälle), Krampfanfall, Schlaganfall, Parese und intrakranielles Ödem (je 1 Fall). In der gesamten THS-Kohorte lag die Re-Operationsrate aufgrund von chirurgischen Eingriffen oder Hardware-Komplikationen bei 8,7%.
- In der MRgFUS-Gruppe betrug die Rate neurologischer AEs, die 3 Monate nach der Behandlung anhielt, 66%, von denen eine als schwerwiegend eingestuft wurde. Bei der 1 Jahres Nachverfolgung verringerte sich die Rate auf 34%. Mit Ausnahme der schwerwiegenden Parästhesie wurden in der MRgFUS-Kohorte keine anderen Fälle von schwerwiegender AEs sowie keine erneuten Operationen gemeldet.

Kim et al. analysierten retrospektiv Daten von 59 Patienten, die einer unilateralen Thalamotomie bei medikamentös nicht ansprechendem essentiellen Tremor unterzogen wurden, 17 RF Thalamotomie, 19 THS und 23 MRgFUS. (Kim et al., 2017)

*Klinischer Erfolg:* Das Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung war ein vollständig verschwundener oder nur noch leichter Tremor. Nach 1 Monat hatte 100% der RF

Thalamotomie, 89,5% der THS und 91,3% der MRgFUS Patienten ein erfolgreiches Ergebnis. Nach 12 Monaten waren es noch 70,6% (RFT), 84,2% (THS) und 78,3% (MRgFUS) der Patienten. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Bei allen Behandlungsgruppen liess der Erfolg nach 1 Jahr im Vergleich zu 1 Monat nach, aber auch hier ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen.

*Unerwünschter Ereignisse (AEs):* 1 Monat nach der Behandlung hatten 58,8% (RFT), 5,3% (THS) und 13,0% (MRgFUS) der Patienten unerwünschte Ereignisse erfahren. Nach 12 Monaten waren es noch 11,8% (RFT), 21,1% (THS) und 4,4% (MRgFUS) der Patienten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden hinsichtlich AE Rate waren statistisch signifikant, wobei MRgFUS die niedrigste Komplikationsrate aufwies. Bei 3 THS Patienten entwickelten sich Gleichgewichtsstörungen, die mit einer Nachjustierung der Stimulation behoben werden konnten. Werden diese Patienten nicht wie ursprünglich in die AE Rate für 12 Monate einbezogen, ist der Unterschied von THS zu MRgFUS nicht mehr statistisch signifikant.

Park et al. (2019) schildern die Ergebnisse nach vier Jahren Nachverfolgung für die 15 Patienten der Elias Kohorte aus 2016 (Elias et al., 2016), die in ihrem Zentrum in Korea behandelt wurden und vergleichen diese mit ungefähr 4-jährigen, in der Literatur berichteten klinische Ergebnissen von Tiefenhirnstimulation, RF-Ablation und GammaKnife-Radiochirurgie bei essentiellen Tremor. Während die Verbesserungen des Tremors bei der THS und MRgFUS in etwa vergleichbar waren, zeigten die RF-Ablation und GammaKnife-Radiochirurgie etwas niedrigere Verbesserungen. Während die THS im Vergleich zur MRgFUS eine gewisse Flexibilität der Parameter und somit Nachjustierbarkeit bietet, werden innerhalb von 4 Jahren für die THS nichttriviale Probleme einschließlich Verlust der Wirksamkeit und gerätebedingte Komplikationen, die weitere chirurgische Eingriffe notwendig machten. In ihrer Analyse, ob die anfängliche Wirksamkeit bei der MRgFUS-Thalamotomie mit der Zeit abnahm, wurde der Ergebnisvergleich zwischen 6 Monaten und 4 Jahren, zwischen 1 und 4 Jahren, zwischen 2 und 4 Jahren und zwischen 3 und 4 Jahren durchgeführt und es fanden sich keine signifikante Verschlechterung des Tremors von 6 Monaten bis 4 Jahren.

### **Diskussion und Bewertung**

Alle drei Verfahren, RF Thalamotomie RFT, Tiefe Hirnstimulation THS und MRgFUS Thalamotomie zeigen eine signifikante Reduktion des Tremors im CRST Score in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten unmittelbar nach der Prozedur und über einen längeren Zeitraum. Der Effekt der Behandlung nimmt bei allen Verfahren über die Zeit hin ab, wobei dies auch mit der natürlichen Progression der ursächlichen Krankheit erklärt wird. Für die RFT und THS liegen langfristige Daten vor, für MRgFUS liegen statistisch signifikante Daten für 3 Jahr Nachverfolgung (Halpern et al., 2019) und von einzelnen Zentren auch 4 (Y. S. Park, Jung, Na, & Chang, 2019) und 5 Jahresdaten (Sinai et al., 2019) vor. Über diesen Zeitraum sind die drei Verfahren von ihrer Wirksamkeit her vergleichbar, die Unterschiede sind allenfalls marginal. Über 3 Jahre hinaus lässt sich bislang keine statistisch relevante Aussage für die MRgFUS Thalamotomie geben.

Der in Harary et al. 2019 beschriebene Unterschied in der Verringerung des Tremors in den beiden Gruppen kann in zwei Richtungen interpretiert werden. Zwar hatte die THS Kohorte eine größere prozentuale Verbesserung und die THS wäre demnach im Ergebnis besser als MRgFUS zu bewerten. Andererseits aber startete die THS Gruppe von einem deutlich höheren Tremor Niveau; nach der Behandlung waren alle Tremor Scores in beiden Gruppen aber statistisch vergleichbar. Dies legt die Vermutung nahe, dass die beiden Methoden wohl den Tremor nur bis zu einem gewissen Grad reduzieren können. Die Ergebnisse von Kim et al. 2017 scheinen die letztere Überlegung zu unterstützen (Harary et al., 2019).

Betrachtet man die Komplikationsraten, so ist das Hauptmanko der RF-Thalamotomie eine relativ häufige prozedurale Komplikation wie Blutung, Schlaganfall, und Mortalität im Krankenhaus. Nebenwirkungen von THS umfassen eine Vielzahl von akuten und chronischen neurologischen und neuropsychologischen Komplikationen im Zusammenhang mit der Operation selbst, der Hardware-Implantation und der elektrischen Stimulation (z. B.

Muskelzuckungen, Dysarthrie, Augenabweichungen, Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und Parästhesien). Die Rate für intrakranielle Blutungen liegt in Bereich von 0,5% - 4% und die Infektionsrate reicht von 1% bis 5% (Fishman et al., 2018). In der oben beschriebenen THS Studie (Wharen et al., 2017) war die Rate der schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse (SAEs) 8,7%, bei Schuurman 2000 waren es 8,8% (Schuurman et al., 2000). Für MRgFUS hatten Fishman et al. eine entsprechende Rate von 1,6% festgestellt (Fishman et al., 2018). Trotz dieser Risiken wird die THS aufgrund ihrer Reversibilität und Steuerbarkeit heute weitgehend gegenüber der RFT bevorzugt.

Die MRgFUS hat einen klaren Vorteil im Risikoprofil gegenüber der RF-Thalamotomie, zeigt aber in vielen Studien eine leicht höhere Anzahl von leichten Nebenwirkungen als die THS. Dies kann allerdings auch mit der Neuheit des Verfahrens und der Unerfahrenheit mancher Zentren zu tun haben. So kommentieren Schlesinger und Zaaroor die Studie von Elias et al. 2016 wie folgt (Schlesinger & Zaaroor, 2016):

„In ihrem Bericht über die fokussierte Ultraschall-Thalamotomie zur Behandlung von Patienten mit essentiellen Tremor geben Elias und Kollegen an, 76 Patienten in acht Zentren rekrutiert zu haben. Daher wurde in jedem Zentrum nur eine kleine Anzahl von Patienten behandelt, was sich möglicherweise auf die Ergebnisse ausgewirkt hat. ... Nach unserer Erfahrung waren sensorische und Gangstörungen vorübergehend, und keiner unserer Patienten hatte ein unerwünschtes Ereignis, das länger als 3 Monate anhielt. Wir empfehlen daher, die fokussierte Ultraschall-Thalamotomie in spezialisierten Zentren durchzuführen, die Erfahrung mit dem Verfahren haben.“

Keiner dieser unerwünschten Ereignisse hatte allerdings etwas mit intrakraniellen Blutungen oder Infektionen zu tun, so dass man sagen kann, die Anzahl der auftretenden Nebenwirkungen mag zwar leicht erhöht gegenüber der THS sein, sie sind aber sicher in ihrer Gesamtheit leichter zu tolerieren und bergen keine operationsbedingte Risiken.

Die MRgFUS Thalamotomie ist wie die RF Thalamotomie ein irreversibles Ablationsverfahren. Die beobachteten transienten neurologischen Nebenwirkungen der MRgFUS werden in direktem Zusammenhang gebracht mit dem vorübergehenden Ödem, das durch die Gewebeablation verursacht wird.

Es ist anzunehmen, dass die hohe Komplikationsrate bei der RF Thalamotomie durch ungenaue Lokalisation und mehr noch, der Variabilität in der Größe der Läsion verursacht wird. Die in der Literatur angegebenen Operationstechniken sind nicht konsistent, einmal ist von einer Temperatur von 80°C für 60 Sekunden (Schuurman et al., 2000), an anderer Stelle ist von 65°C für 60 Sekunden die Rede (Kim et al., 2017). Dazu ist eine genaue Temperaturmessung nur an der Spitze der RF Nadel gewährleistet. Das Volumen der Läsion kann allenfalls anhand von Erfahrungswerten abgeschätzt werden. Auch wenn es heute genauere Verfahren geben mag, so war dies der Stand der Technik vor mehr als 20 Jahren, als die Patienten für diese Studien behandelt wurden.

Dagegen wird die MRgFUS Ablation in Echtzeit mittels MRT Bildgebung direkt gesteuert und das Volumen der Läsion wird während der Prozedur kontrolliert. Damit lässt sich das günstigere Risikoprofil der MRgFUS Thalamotomie erklären und sollte die zweifellos existierenden Vorbehalte gegenüber dieser irreversiblen Technik ausräumen (Alterman, 2016).

Die aktuelle Literatur unterstützt die Wirksamkeit, Sicherheit und Langlebigkeit der Wirkung einer transkraniellen MRgFUS Behandlung des Essentiellen Tremors (Pouratian, Baltuch, Elias, & Gross, 2019). Die Wirksamkeit ist offensichtlich den neurochirurgischen Standardverfahren, und hier insbesondere der THS nicht unterlegen (non-inferior), wohingegen die MRgFUS Thalamotomie das zweifellos günstigere Risikoprofil aufweist, auch wenn hier keine direkten vergleichenden Studien vorliegen.

## 6. Anlagen

Führen Sie nachfolgend sämtliche in diesem Abschnitt zitierten Quellen sowie mögliche weitere Anlagen (z. B. technische Gebrauchsanweisung, Benutzerhandbuch, unveröffentlichte Studienergebnisse) in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (z. B. Vancouver Style) auf. Alle hier genannten Quellen sind als Anlagen zu übermitteln.

### Gerätespezifische Anlagen:

- CE Zertifikat – InSightec ExAblate CE 2018.pdf
- USA FDA Premarket Authorization, PMA – PMA-Neuro\_P150038a.pdf
- Bedienungsanleitung – Exablate 4000 Bedienungsanleitung 2020.pdf
- Applikationshinweise – InSightec\_2018\_exablateneuroinformationforprescribers0usa.pdf

### Dateien zur Literaturrecherche:

- Ergebnisse PubMed Suche – pubmed\_result.ris
- Ergebnisse Cochrane Suche – cochrane-export.ris

### Dateien zur Suche in Studienregistern:

- Ergebnisse ClinicalTrials.gov Suche – SearchResults\_clinicaltrials.gov\_25092020.pdf
  - Die Datei enthält neben Registernummer und Studiennamen alle wesentlichen Details zu Status, Indikation, Intervention und ggf. Vergleichsintervention, Studiendesign und -population sowie Studienzentren.
  - Die Datei enthält ebenfalls zu jeder Studie einen direkten Link zur entsprechenden Seite bei ClinicalTrials.gov
- Ergebnisse WHO Suchstrategie 1 – WHO-Studienregister-Essential tremor + focused ultrasound.docx
- Ergebnisse WHO Suchstrategie 2 – WHO-Studienregister-Essential tremor + MRgFUS.docx

### Literaturverzeichnis:

Alterman, R. L. (2016, December 1). A trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor - To the Editor. *New England Journal of Medicine*, Vol. 375, pp. 2201–2202. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1612210>

Altinel, Y., Alkhalfan, F., Qiao, N., & Velimirovic, M. (2019, March 1). Outcomes in Lesion Surgery versus Deep Brain Stimulation in Patients with Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, Vol. 123, pp. 443-452.e8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.175>

- Chang, J. W., Park, C. K., Lipsman, N., Schwartz, M. L., Ghanouni, P., Henderson, J. M., ... Elias, W. J. (2018). A Prospective Trial of Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor: Results at the 2-year Follow-up. *Annals of Neurology*, *83*, 107–114. <https://doi.org/10.1002/ana.25126>
- Chang, W. S., Jung, H. H., Kweon, E. J., Zadicario, E., Rachmilevitch, I., & Chang, J. W. (2015). Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinoradiological outcomes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *86*(3), 257–264. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307642>
- Coenen, V. A., Amtage, F., Volkmann, J., & Schläpfer, T. E. (2015). Tiefe hirnstimulation bei neurologischen und psychiatrischen erkrankungen. *Deutsches Arzteblatt International*, *112*(31–32), 519–526. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0519>
- Dallapiazza, R. F., Lee, D. J., De Vloo, P., Fomenko, A., Hamani, C., Hodaie, M., ... Lozano, A. M. (2019). Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(4), 474–482. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318240>
- Deuschl et al. (2012): Tremor. in: Diener und Weimar (Hrg.), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, Stuttgart.
- Diener, H.-J., & Weimar, C. (2012). Extrapiramidalmotorische Störungen - Tremor. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Elble, R. J., Shih, L., & Cozzens, J. W. (2018). Surgical treatments for essential tremor. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *18*(4), 303–321. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1445526>
- Elias, W. J., Huss, D., Voss, T., Loomba, J., Khaled, M., Zadicario, E., ... Wintermark, M. (2013). A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *The New England Journal of Medicine*, *369*(7), 640–648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300962>
- Elias, W. J., Lipsman, N., Ondo, W. G., Ghanouni, P., Kim, Y. G., Lee, W., ... Chang, J. W. (2016). A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *The New England Journal of Medicine*, *375*(8), 730–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>
- Fernandez-Garcia, C., Alonso-Frech, F., Monje, M. H. G., & Matias-Guiu, J. (2020). Role of deep brain stimulation therapy in the magnetic resonance-guided high-frequency focused ultrasound era: current situation and future prospects. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *20*(1), 7–21. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1677465>
- Ferreira, J. J., Mestre, T. A., Lyons, K. E., Benito-León, J., Tan, E.-K., Abbruzzese, G., ... MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. (2019). MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *34*(7), 950–958. <https://doi.org/10.1002/mds.27700>

- Fishman, P. S., Elias, W. J., Ghanouni, P., Gwinn, R., Lipsman, N., Schwartz, M., ... Eisenberg, H. M. (2018). Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. <https://doi.org/10.1002/mds.27401>
- Franzini, A., Moosa, S., Prada, F., & Elias, W. J. (2019). Ultrasound Ablation in Neurosurgery: Current Clinical Applications and Future Perspectives. *Neurosurgery*, *0*(0), 1–10. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz407>
- Fukutome, K., Kuga, Y., Ohnishi, H., Hirabayashi, H., & Nakase, H. (2020). What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor? *Journal of Neurosurgery*, 1–6. <https://doi.org/10.3171/2020.2.JNS192814>
- Gallay, M. N., Moser, D., & Jeanmonod, D. (2020). MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. *Journal of Neurosurgery*, 1–10. <https://doi.org/10.3171/2019.12.JNS192219>
- Gallay, M. N., Moser, D., Rossi, F., Pourtehrani, P., Magara, A. E., Kowalski, M., ... Jeanmonod, D. (2016). Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, *4*(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40349-016-0049-8>
- Halpern, C. H., Santini, V., Lipsman, N., Lozano, A. M., Schwartz, M. L., Shah, B. B., ... Ghanouni, P. (2019). Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008561>
- Harary, M., Segar, D. J., Hayes, M. T., & Cosgrove, G. R. (2019). Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurgery*, *126*, e144–e152. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.281>
- Health Quality Ontario. (2018). Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, *18*(4), 1–141.
- Hori, H., Yamaguchi, T., Konishi, Y., Taira, T., & Muragaki, Y. (2019). Correlation between fractional anisotropy changes in the targeted ventral intermediate nucleus and clinical outcome after transcranial MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results of a pilot study. *Journal of Neurosurgery*, *132*(2), 568–573. <https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS18993>
- Huss, D. S., Dallapiazza, R. F., Shah, B. B., Harrison, M. B., Diamond, J., & Elias, W. J. (2015). Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(14), 1937–1943. <https://doi.org/10.1002/mds.26455>

- Iacopino, D. G., Gagliardo, C., Giugno, A., Giammalva, G. R., Napoli, A., Maugeri, R., ... Lagalla, R. (2018). Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurgical Focus*, 44(2), E7. <https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17614>
- InSightec. (2018). *EXABLATE MODEL 4000 - Information for Prescribers; Application: Brain Essential Tremor & Tremor Dominated Parkinson's Disease*. Retrieved from <https://insightec.azurewebsites.net/media/1107/exablateneuroinformationforprescribers0usa.pdf>
- JPRN-UMIN000009613 siehe [JPRN-UMIN000009613--25-09-2020.pdf](#)
- JPRN-UMIN000010714 siehe [JPRN-UMIN000010714--25-09-2020.pdf](#)
- PRN-UMIN000015800 siehe [JPRN-UMIN000015800--25-09-2020.pdf](#)
- JPRN-UMIN000019498 siehe [JPRN-UMIN000019498--25-09-2020.pdf](#)
- JPRN-UMIN000023639 siehe [JPRN-UMIN000023639--25-09-2020.pdf](#)
- JPRN-UMIN000026952 siehe [JPRN-UMIN000026952--25-09-2020.pdf](#)
- JPRN-UMIN000033752 siehe [JPRN-UMIN000033752--25-09-2020.pdf](#)
- Jung, N. Y., Park, C. K., Chang, W. S., Jung, H. H., & Chang, J. W. (2018). Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurgical Focus*, 44(2), E8. <https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17625>
- Kim, M., Jung, N. Y., Park, C. K., Chang, W. S., Jung, H. H., & Chang, J. W. (2017). Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 95(4), 279–286. <https://doi.org/10.1159/000478866>
- Krishna, V., Sammartino, F., Cosgrove, R., Ghanouni, P., Schwartz, M., Gwinn, R., ... Halpern, C. (2020). Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. *Neurosurgery*, 87(2), 229–237. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz417>
- Langford, B. E., Ridley, C. J. A., Beale, R. C., Caseby, S. C. L., Marsh, W. J., & Richard, L. (2018). Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(10), 1168–1175. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.015>
- Lipsman, N., Schwartz, M. L., Huang, Y., Lee, L., Sankar, T., Chapman, M., ... Tasker, R. (2013). MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 462–468. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70048-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70048-6)

- Manez-Miro, J., Vela, L., Alonso-Frech, F., Di Leone, M., Hernandez-Fernandez, F., Del Alamo, M., ... Martinez-Fernandez, R. (2018). Magnetic resonance-guided focused ultrasound unilateral thalamotomy for the treatment of essential tremor: outcomes and complications after 1 year of follow-up in 21 patients. *Movement Disorders*, 33, S549-S550. Retrieved from <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01654740/full>
- Meng, Y., Solomon, B., Boutet, A., Llinas, M., Scantlebury, N., Huang, Y., ... Schwartz, M. L. (2018). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Movement Disorders*, 33(10), 1647–1650. <https://doi.org/10.1002/mds.99>
- Mohammed, N., Patra, D., & Nanda, A. (2018a). A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurgical Focus*, 44(2), E4. <https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17628>
- Mohammed, N., Patra, D., & Nanda, A. (2018b). Erratum. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurgical Focus*, 45(1), E16. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS17628a>
- NCT0xxxxxxx: siehe details und link zu ClinicalTrial.gov Seite in *SearchResults\_clintrialsgov\_25092020.pdf*
- Park, Y.-S., Jung, N. Y., Na, Y. C., & Chang, J. W. (2019). Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(5), 727–734. <https://doi.org/10.1002/mds.27637>
- Park, Y. S., Jung, N. Y., Na, Y. C., & Chang, J. W. (2019). Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Movement Disorders*, 34(5), 727–734. <https://doi.org/10.1002/mds.27637>
- Pineda-Pardo, J. A., Urso, D., Martínez-Fernández, R., Rodríguez-Rojas, R., Del-Alamo, M., Millar Verneti, P., ... Obeso, J. A. (2020). Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Comprehensive Lesion Characterization. *Neurosurgery*, 87(2), 256–265. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz395>
- Pouratian, N., Baltuch, G., Elias, W. J., & Gross, R. (2019). American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor. *Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz510>
- Schlesinger, I., & Zaaroor, M. (2016, December 1). A trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor - To the Editor. *New England Journal of Medicine*, Vol. 375, pp. 2201–2202. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1612210>
- Schreglmann, S. R., Krauss, J. K., Chang, J. W., Bhatia, K. P., & Kagi, G. (2018). Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review

and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(7), 717–726. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316302>

Schuurman, P. R., Bosch, D. A., Bossuyt, P. M., Bonsel, G. J., van Someren, E. J., de Bie, R. M., ... Speelman, J. D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England Journal of Medicine*, 342(7), 461–468. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420703>

Sinai, A., Nassar, M., Eran, A., Constantinescu, M., Zaaroor, M., Sprecher, E., & Schlesinger, I. (2019). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *Journal of Neurosurgery*, 1–8. <https://doi.org/10.3171/2019.3.JNS19466>

Wharen, R. E., Okun, M. S., Guthrie, B. L., Uitti, R. J., Larson, P., Foote, K., ... Ostrem, J. L. (2017). Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. *Parkinsonism and Related Disorders*, 40, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.03.017>

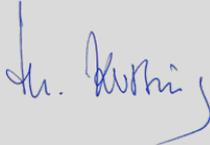
Zaaroor, M, Sinai, A., Goldsher, D., Eran, A., Nassar, M., & Schlesinger, I. (2016). Treatment of essential tremor and Parkinson's disease tremor by MRI guided focused ultrasound: a report of 38 consecutive cases in a single center. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 4(1 CC-Complementary Medicine). <https://doi.org/10.1186/s40349-016-0076-5>

Zaaroor, Menashe, Sinai, A., Goldsher, D., Eran, A., Nassar, M., & Schlesinger, I. (2018). Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *Journal of Neurosurgery*, 128(1), 202–210. <https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS16758>

**7. Unterschrift**

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift</b>
31. Oktober 2020	Prof. Dr. Thomas Kersting	

## Formular zur Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V Abschnitt III B

### Abschnitt III B Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Die Angaben unter den Nummern 1 und 2 sind von dem anfragenden Krankenhaus, das eine erstmalige NUB-Anfrage zu der unter 3.2 genannten Methode gestellt hat (im Folgenden: Krankenhaus), zu machen.

Die Angaben unter den Nummern 3 bis 5 in diesem Abschnitt sind **vom Hersteller** desjenigen Medizinprodukts hoher Risikoklasse zu machen, auf dem die technische Anwendung der unter 3.2. genannten Methode (im Folgenden: Methode) maßgeblich beruht und welches bei dieser Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll.

*Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz **verschiedenartiger Medizinprodukte** hoher Risikoklasse, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigen Medizinprodukt sein Einvernehmen nach diesem Formular zu erteilen.*

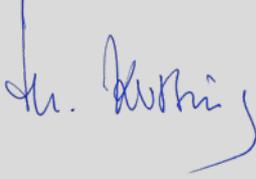
<b>1.</b>	<b>Krankenhaus</b>
1.1	Name
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel -
1.2	Anschrift
	Arnold-Heller-Straße 3 24105 Kiel
<b>2.</b>	<b>Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>
	<i>Beachten Sie bitte, dass die folgenden Angaben mit denen im Abschnitt I Nummer 4.2 a) und b) übereinstimmen sollen.</i>
2.1	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
	transkranieller Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS)
2.2	Alternative Bezeichnung(en) der Methode
	MRgFUS-Neuro

Die folgenden Nummern 3 bis 5 sind vom Hersteller auszufüllen.

<b>3.</b>	<b>Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
3.1	Name des Herstellers
	INSIGHTEC Ltd.
3.2	Anschrift
	5 Nachum Heth St. POB 2059 Tirat Carmel, Israel
3.3	Name des Medizinprodukts
	<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>
	ExAblate® Model 4000 Type 1.0 oder „ExAblate Neuro“

<b>4.</b>	<b>Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
4.1	Name
	Prof. Dr. Thomas Kersting
4.2	Anschrift
	Institut TakeCare GmbH Suarezstr. 42 14057 Berlin
4.3	E-Mail
	t.kersting@institut-takecare.de
4.4	Telefon- und Telefaxnummer
	Telefon: +49 (30) 31 999 430 Telefon: +49 (172) 390 50 80 Telefax: +49 (30) 827 05 441

<b>5.</b>	<b>Erklärung des Einvernehmens</b>
	Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.
	Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller
	<input type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.
	<input checked="" type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift
31. Oktober 2020	Prof. Dr. Thomas Kersting	
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		

**Abschnitt IV Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen)**

*Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.*

*In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.*

*Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.*

*Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:*

- *Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.*
- *Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.*

*Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.*

**A. Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll****1. Fragestellung**

*Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**2.. Studienpopulation**

*Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem Anwendungsgebiet in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)**

*Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**4. Endpunkte**

*Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**5. Studientyp**

Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.

Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.

Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.

Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.

Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**7. Fallzahlabschätzung und Studiendauer**

Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlabschätzung vor.

Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**8. Studienkosten**

Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung

der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

### **9. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

Klicken Sie hier, um das Literaturverzeichnis einzugeben.

**Abschnitt V    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der CD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfoO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift*</b>
3. November 2020	Peter Pansegrau	

\* *Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.*

**Abschnitt V    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der CD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
3. November 2020	Peter Pansegrau	

\* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

**Peter Pansegrau**  
Kaufmännischer Vorstand

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Brunswiker Straße 10  
24105 Kiel