

Metodevarsel - oppdatering

1. Status og oppsummering

ID2016_007 MR veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate Neuro) i behandling av 1) essensiell tremor, 2) Parkinsons sykdom, eller 3) nevrologiske smerter

1.1 Oppsummering

Magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (forkortet MR veiledet HIFU; ofte forkortet MRgFUS på engelsk), hevdes å være en svært nøyaktig og effektiv metode for å redusere invalidiserende symptomer hos pasienter med essensiell tremor (ET), nevrologiske smerter, eller med Parkinson sykdom som ikke responderer tilfredsstillende på medikamentell behandling.

ExAblate Neuro er en hjelm-liknende enhet som plasseres over pasientens hode og som retter ultralydstråler via fokuserte transmittere til et veldefinert område i hjernen. Under MR-veiledning brukes ultralyd til å lage en permanent varmeskade i hjernevevet i thalamus.

Metoden ble varslet i 2016, med et oppdatert varsel i 2019. Dette er 2. oppdatering av varselet.

Basert på en ny henvendelse fra det kliniske fagmiljøet, er det ønskelig å vurdere om behandling med MR veiledet HIFU kan tilbys pasienter med ET i Norge. I dag får noen norske pasienter behandlingen i utlandet, og andre står på venteliste. Det er tilkommet dokumentasjon (siden 2019: minst 7 prospektive studier om ET og minst 2 RCT'er om Parkinsons sykdom; i tillegg pågår 5 kliniske studier) som gir grunnlag for en hurtigmetodevurdering av MR veiledet HIFU for ET, hvis ønskelig også for Parkinsons sykdom. Alternativt en fullstendig metodevurdering for en eller begge tilstandene dersom Insightec ikke kan levere dokumentasjonspakke. Vi kjenner ikke til andre leverandører av utstyret.

For nevrologiske smerter har vi ikke identifisert nyere studier, og vi kan derfor ikke anbefale noen form for metodevurdering av MR veiledet HIFU for denne populasjonen på nåværende tidspunkt.

Populasjon: Personer med medisinsresistent invalidiserende grad av
a) essensiell tremor; b) nevrologiske smerter, c) Parkinsons sykdom

Komparator:

- a) Dyp hjernestimulering (DBS); Annen behandling; Ingen behandling
- b) Annen behandling; Ingen behandling
- c) Annen behandling; Ingen behandling

Intervensjon: MR veiledet HIFU

Utfall:

- a) Alvorlighetsgrad av tremor; Gangfunksjon; kognitiv fungering;
 - b) Smerter
 - c) Alvorlighetsgrad av tremor og dyskinesi; Motorisk funksjon inkludert gangfunksjon; kognitiv fungering;
- For alle: Livskvalitet; Funksjon i dagliglivet; Uønskede effekter/hendelser; Langtidseffekter

Forslag til

a) Fagmedisinsk forening: Norsk nevrokirurgisk forening

b) Fageksperter: Ane Eidahl Konglund

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Nevrologi 2: Nevrokirurgi3: Velg fagområde Underområde: Velg eventuelt underområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☒ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☐ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
Kommentar: - CE Mark for Exablate Neuro for Siemens Healthineers - Insightec https://www.fusfoundation.org/diseases-and-conditions/essential-tremor/		Kommentar: Norske pasienter sendes i noen tilfeller til utlandet for MR veiledet HIFU.
1.8 Bestillingsanbefaling		
1: ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☒ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>		
Kommentar: - Det er tilkommet minst 9 prospektive studier om ET og minst 2 RCT'er om Parkinsons sykdom; i tillegg pågår 5 kliniske studier som gir grunnlag for 1) hurtigmetodevurdering eller 2) fullstendig metodevurdering for en eller begge populasjonene - Vi kjenner ikke til andre firma enn Insightec som tilbyr metoden. Dersom firmaet ikke har anledning til å levere en dokumentasjonspakke, vil det være mest hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering da metoden omfatter en permanent skade på hjernen og kan anses å være et høyrisikoinngrep. - For nevropatiske smerter har vi ikke identifisert nyere studier, og vi kan derfor ikke anbefale noen form for metodevurdering av MR veiledet HIFU for denne populasjonen på nåværende tidspunkt.		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Punktoppsummering

ID2016_007 MR veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate Neuro) i behandling av 1) essensiell tremor, 2) Parkinsons sykdom, eller 3) nevropatiske smerter

2.1 Om metoden

- MR veiledet HIFU ved medikament-resistent ET, Parkinsons sykdom og nevropatiske smerter, er en ikke-invasiv metode for talamotomi; dvs. med MR-veiledning brukes ultralyd til å lage en permanent varmeskade i hjernevevet i thalamus.
- ExAblate Neuro fra Insightec er CE-merket og har FDA godkjenning for ET og Parkinsons sykdom (ikke FDA-godkjent for nevropatiske smerter). Vi kjenner ikke til andre produsenter av utstyr for HIFU.
- Utstyret består først og fremst av et hjelmsystem for plassering av pasientens hode. Hjelmsystemet kobles til tilhørende moduler og kontrollsystemer, og det hele er tilkoblet MR maskin og styres fra MR-kontrollrommet.
- Vi har ikke informasjon om at metoden er i bruk i Norge, men noen norske pasienter er sendt for behandling med MR veiledet HIFU i utlandet.
- Ifølge Focused Ultrasound Foundation (<https://www.fusfoundation.org/>), utføres MR veiledet HIFU i Danmark og Finland.
- Metoden hører under funksjonell nevrokirurgi (tverrfaglig utredning og oppfølging, men med nevrokirurgisk forankring av behandling).

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Siden forrige metodevarsel (2019) er det

- tilkommet 7 prospektive studier om MR veiledet HIFU for ET, men ingen RCT'er. I tillegg pågår 1 randomisert kontrollert dobbelt-blindet cross-over studie hvor InSightec er sponsor.
- tilkommet 2 RCT'er om MR veiledet HIFU for Parkinsons sykdom. Det er også kommet til noen prospektive studier. I tillegg pågår 3-4 randomiserte kontrollerte dobbelt-blindene crossover studier hvor InSightec er sponsor av alle.
- ikke tilkommet RCT'er om MR veiledet HIFU for nevrologiske smerter. Det pågår 1 randomisert kontrollert dobbelt-blindet crossover studie hvor InSightec er sponsor.

2.3 Om helseøkonomi

I forrige metodevarsel fant vi at den svenske metodevurderingen oppga investeringskostnader på 14 millioner SEK for HIFU enheten og 20 til 25 millioner for en MR maskin. Vi har undersøkt vedrørende kompatibilitet med eksisterende MR maskiner i norske sykehus. I tillegg til investeringskostnader kommer driftskostnader til hver enkel prosedyre. Per dag koster en MR caput ca. 5600 NOK. Det er usikkert hvor store merkostnader knyttet til bruk av HIFU som vil komme i tillegg. En helseøkonomisk vurdering vil kunne avdekke disse kostnadene i lys av helseeffekter og vil kunne sammenligne disse med kostnader og gevinster knyttet til relevante komparatorer i Norsk kontekst.

Vi har også identifisert en Japansk studie som fant at metoden kunne være kostnadsbesparende i forhold til unilateral dyp hjernestimulering (1). Forfatterne av den japanske studien mente at resultatene var i tråd med økonomiske analyser av metoden ellers i verden (1).

Omfanget av pasientgrunnlaget er ikke kjent for oss. Oslo Universitetssykehus har sendt to pasienter til MR-veiledet HIFU i utlandet og ytterligere to er henvist. Vi har også fått vite at 26 pasienter står på venteliste for behandling av medisinresistent essensiell tremor. De er ikke henvist til MR-veiledet HIFU i utlandet fordi Utenlandskontoret har sagt at det er for mange pasienter.

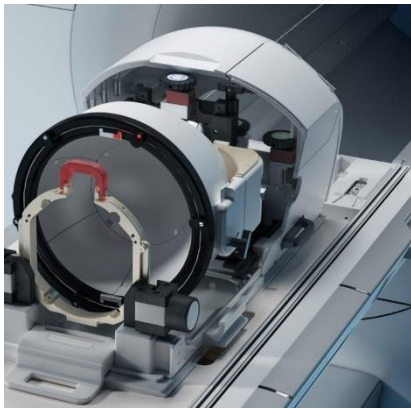
2.4 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er tidligere varslet to ganger, men det er ikke tidligere gjennomført metodevurdering i Nye Metoder systemet på grunn av for lite dokumentasjonsgrunnlag. Nå har fagmiljøet indikert at grunnlaget har økt og at det er ønskelig å vurdere om behandlingen kan tilbys i Norge.
- Det er dokumentasjon på effekt av MR veiledet HIFU ved medisinresistent essensiell tremor, og det er tilkommet nye studier som indikerer at effekten vedvarer over tid. Det er også tilkommet 2 RCT'er av metoden benyttet for Parkinsons sykdom.
- For metoden kan det gjennomføres 1) en hurtig metodevurdering dersom InSightec kan levere dokumentasjonspakke, eller 2) en fullstendig metodevurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi – rettet mot behandling av invalidiserende, medisinresistent ET. Hvis ønskelig kan det for Parkinsons sykdom eventuelt gjennomføres en separat metodevurdering.

3. Beskrivelse av metoden

ID2016_007 MR veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate Neuro) i behandling av 1) essensiell tremor, 2) Parkinsons sykdom, eller 3) nevrologiske smerter

Generisk navn	MR veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd
Produktnavn	Exablate Neuro (https://insightec.com/exablate-neuro/)
Produsenter	Insightec (Insightec Receives FDA Approval to Treat Essential Tremor Patients' Second Side, Expanding Total Available Market in United States - Insightec)

3.1 Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	Metoden omhandler magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (MR veiledet HIFU) for å utføre talamotomi for behandling av medisin-resistent ET, nevrologiske smerter, eller Parkinsons sykdom. Behandlingen kan skje poliklinisk. Utstyret består av 1) et hjelmsystem (se bilder under), med transduser 2) en oppbevaringsvogn med «docking», når hjelmen ikke er i bruk 3) en «front end unit» som monteres ved siden av MR maskinen og som former og driver de akustiske strålene. Den har også et system for å kjøle ned pasientens skalle under prosedyren 4) arbeidsstasjon med operatørkonsoll som installeres i MRI kontrollrommet Se: https://dwdntcdfip7dx.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/08/Exablate-Neuro-Platform-Datasheet-PUB41004616-NA-Rev1.pdf  
Potensiell nytte	Hensikten er å redusere invalidiserende symptomer hos pasienter som har utilstrekkelig virkning av medikamentell behandling, annen behandling. Metoden er ikke-invasiv, og kan utføres poliklinisk.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ulempen er at pasientene blir påført en permanent hjerneskade. Skade av tilgrensende vev kan gi varige nevrologiske utfall. Ifølge Insightech (Safety, Precautions, and Warning Information Insightec) er følgende uønskede virkninger vanligst under og etter behandlingen: • For ET: balanse- og gangvansker (26 %), nummenhet og prikking i huden (33 %), hodepine og/eller smerter i hodet (51 %). Tre år etter behandlingen: nummenhet og prikking i huden hos 9 % av pasientene, balanse, ustabilitet, gangvansker og muskelsvakhet med forekomst på 2-4 % av pasientene. • For Parkinsons sykdom: hodepine (32 %), kvalme/oppkast (7 %), hypertensjon (6 %), fall (6 %). Alle var milde eller moderate og forsvant innen 72 timer, bortsett fra fallene relatert til Parkinsons sykdom. Komplikasjoner som vedvarte etter ett år inkluderte: nummenhet/prikking (1,5 %), dysartri (1,5 %), økt salivasjon (1,5 %). Én alvorlig lungeemboli ble rapportert som prosedyrerelatert pga. flere stillesittende timer før og under prosedyren, samt flyreiser innen 24 timer etter prosedyren.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	<i>Essensiell tremor</i> er blant de vanligste nevrologiske sykdommene (2). Tilstanden rammer begge kjønn, og anslått prevalens er ifølge en ny systematisk oversikt: 1,33 % (95 % KI 0,88 %, 2,02 %) og økende med alder (3). Vi har ikke undersøkt om det finnes data for forekomst i Norge. Debutalder varierer fra spedbarnsalder til over 80 år. ET med høy arvelighet (familiær essensiell tremor) synes å ha lavere debutalder. ET kjennetegnes av bilateral aksjonstremor der posisjonstremor er mest uttalt. ET debuterer vanligvis i armene, men kan siden inkludere hodetremor hos en tredel av pasientene (2).

	Tradisjonelt ble ET oppfattet som en monosymptomatisk sykdom med aksjonstremor. Nå vet man at tilstanden kan være mer kompleks, med flere motoriske og ikke-motoriske symptomer. Tremor i kjeve, stemme, bein og truncus kan forekomme (2). Blant tilleggssymptomer kan følgende forekomme: postural ustabilitet, mild ataktisk gange, oppstykkede følgebevegelser med øynene og unormal motorisk timing samt sensoriske forandringer, kognitiv svikt og psykiatriske plager som symptomer på angst, depresjon og søvnproblemer (4). Mange har lite plager, og diagnosen blir ofte ikke stilt (2). Bare en mindre andel (uvisst hvor mange) av pasientene har intensjonstremor. Disse pasientene er ofte mest plaget og tilstanden kan da representere et betydelig handikap som medfører uleselig håndskrift og problemer med å spise, drikke, kle på seg og andre daglige aktiviteter. Enkelte pasienter med medikamentresistent og invalidiserende ET tilbyr nevrokirurgisk behandling med dyp hjernestimulering (2). <i>Nevropatiske smerter</i> oppstår på grunn av skade eller sykdom i nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystemet (5). Vanlige årsaker til nevropatisk smerte er avklemming av (entrapment) eller skader på perifere nerver, smertefulle nevropatier, infeksjoner i nervesystemet (f.eks. postherpetisk nevralgi), ryggmargsskader, multippel sklerose og cerebrale infarkter (5). Vi har ikke undersøkt om det finnes data for forekomst i Norge. Den identifiserte metodevurderingen i FHI's forrige metodevarsel oppgir at forekomst er usikker (6). <i>Parkinsons sykdom</i> er en degenerativ neurologisk sykdom karakterisert ved blant annet nedsatt bevegelighet (bradykinesi), stivhet i kroppen (rigiditet) og skjelving. Den finnes ulike kliniske former med et variabelt, men vanligvis forverrende (progressivt) forløp. Forekomst (prevalens) er ca 0,12 % (7). Forekomsten øker med alder og er antatt å være ca. 1 % for personer mellom 50 og 70 år og noe høyere for personer over 70 år. En antar at det finnes mellom 6000 og 8000 pasienter med parkinsonismesymptomer i Norge (8).
Dagens behandling	- Invalidiserende ET: I dag behandles for eksempel pasienter med invalidiserende ET med dyp hjernestimulering; et kirurgisk inngrep, noen i full narkose, og utført av nevrokirurg. Dette krever innleggelse i sykehuset. <u>Dyp hjernestimulering for bevegelsesforstyrrelser - operasjon - Oslo universitetssykehus (oslo-universitetssykehus.no)</u>. - Invalidiserende nevropatiske smerter: Legemiddelbehandling av nevropatiske smerter er bare delvis effektiv. Vanlige svake og middels sterke analgetika har liten eller ingen effekt, mens noen antidepressiva (trisykliske og SNRI), antikonvulsiva og opioide analgetika kan gi lindring hos enkelte. Hos noen er kombinasjonsbehandling med disse legemidlene nødvendig. Transkutan elektrisk nerverestimulering (TENS) eller epidural ryggmargsstimulering/»spinal cord stimulation» (SCS) kan være aktuelt. Imidlertid er det usikkerhet omkring effekten av både TENS og SCS (9). - Invalidiserende Parkinsons sykdom: Antiparkinsonmidler, initialt Levodopa, som alltid gis i kombinasjon med dekarboksylasehemmer, er standardbehandling i alle aldersgrupper. Siden avtar effekten, og det er også problem med en del langtidsbivirkninger (10). Kirurgi vurderes hos pasienter med legemiddelrefraktær tremor. Det er også et alternativ hos pasienter med god effekt av legemidler, men med hyppige og uforutsigbare svingninger mellom gode og dårlige perioder (10).

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2016_007 MR veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate Neuro) i behandling av 1) essensiell tremor, 2) Parkinsons sykdom, eller 3) nevropatiske smerter

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Basert på funn i de nyeste systematiske oversiktene vi identifiserte (11-15), er det siden forrige metodevarsel (sept. 2019) tilkommet for

- **ET:** vi har identifisert 7 systematiske oversikter med betydelig overlapp i inkluderte studier. De tre nyeste oversiktene (11-13) hadde til sammen inkludert 7 prospektive studier om pasienter behandlet med MRgFUS fra 2019 og 2 fra 2020 og ingen RCT'er (kun en fra 2013)
- **Parkinsons sykdom:** vi har identifisert 5 systematiske oversikter: De tre nyeste (14-16) inkluderte 2 studier fra 2019 og 2 fra 2020; hvorav to RCT'er (1 RCT fra 2020 (17); 1 RCT fra 2019 (18))
- **Nevropatiske smerter:** vi har ikke identifisert noen systematiske oversikter eller nye RCT studier i det orienterende søket.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Medication-refractory tremor in subjects with essential tremor (ET). (n=72) Sponsore: InSightec	ExAblate	Sham	Tremor control	NCT01827904	Oppgitt des. 2022
Medication refractory, advanced idiopathic Parkinson's disease (n=92) Sponsor: InSightec	Unilateral focused ultrasound pallidotomy using the ExAblate 4000 System	Sham	Dyskinesia symptoms or motor fluctuations	NCT03319485	Jan. 2025
Medication refractory, advanced idiopathic tremor-dominant Parkinson's disease (n=27) Sponsor: InSightec	ExAblate Transcranial MRgFUS	Sham	Evaluate of adverse events (AEs) associated with the ExAblate Transcranial thalamotomy	NCT01772693	Publisert i 2017, og flere resultater foreligger på trials.gov.
Medication refractory, advanced idiopathic tremor-dominant Parkinson's disease (n=40) Sponsor: InSightec	ExAblate Model 4000 Type 1 System	Sham	Motor MDS-UPDRS score for the side contralateral to subthalamotomy (in the treated group) as compared with mean change in the MDS-UPDRS score for the side contralateral to the alleged subthalamotomy (in the sham-procedure group) in the off-medication condition	NCT03454425	Mars 2023
Feasibility Clinical Trial of the Management of the Medically-Refractory	ExAblate Model 4000 Type 1 System	Sham	Incidence and severity of adverse event	NCT02246374	Juni 2023

Motor Symptoms of Advanced Idiopathic Parkinson's (n=7) Sponsor: InSightec					
Severe chronic, trigeminal neuropathic pain of ≥6 months duration (n=10) Sponsor: InSightec	ExAblate Model 4000 Type 1 System	Sham	Severity of adverse events associated with ExAblate Numeric pain rating scale	NCT03309813	Oktober 2023

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- I 2016 identifiserte vi en relevant svensk metodevurdering fra 2015 (6). - I 2019 identifiserte vi flere systematiske oversikter (19-22) og metodevurderinger (HTA) (23;24), inkludert tre NICE-rapporter (25-27) som omhandler fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor. 2023: (tilkommet siden forrige metodevarsel 2019-23): se punkt 4.1
Metodevarsel	Nasjonale metodevarsler: Første metodevarsel i 2016 med oppdatering i 2019: Beslutning i Bestillerforum RHF møte 14.03.2016. Det ble der avgjort at det var for tidlig å igangsette en metodevurdering på daværende tidspunkt, og at metoden kunne tas opp igjen om et år med oppdatert metodevarsel. Beslutning i Bestillerforum RHF (27.01.2020): Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. FHI kan melde inn saken på nytt dersom ytterligere dokumentasjon viser at metoden kan være aktuell å vurdere. https://nyemetoder.no/metoder/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultral lyd Internasjonale metodevarsler: - I 2016 identifiserte vi et engelsk metodevarsel fra 2013 (28). - I 2019 oppdateringen identifiserte vi at referansen til det engelske metodevarslet ikke lenger var aktiv. - Pr. 15.03.2023: - National Institute For Health And Care Excellence Interventional Procedures Programme Interventional procedure overview of transcranial MRIguided focused ultrasound thalamotomy for neuropathic pain 1 (nice.org.uk)

Referanselisten inkluderer også noen referanser fra de to foregående metodevarslene (2016 og 2019)

- Igarashi A, Tanaka M, Abe K, Richard L, Peirce V, Yamada K. Cost-minimisation model of magnetic resonance-guided focussed ultrasound therapy compared to unilateral deep brain stimulation for essential tremor treatment in Japan. Plos One 2019;14(7):e0219929.
- Flengsrud K, Toft M, Dietrichs E. [Essential tremor]. Tidsskr Nor Lægeforen 2019;139(8). DOI: 10.4045/tidsskr.18.0904
- Louis ED, McCreary M. How Common is Essential Tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2021;11:28. DOI: 10.5334/tohm.632
- Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. Neurological Sciences 2016;37(4):495-502. DOI: 10.1007/s10072-015-2380-1
- Jørum E. Utredning av nevrologisk smerte. Tidsskrift for Den norske legeforening 2005.
- Corneliusson O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Persson J, Petterson J, Sjögren P, et al. Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease [Health Technology Assessment].

2015. 82. Tilgjengelig fra: https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/workspace/SpacesStore/96614af0-9950-4faf-9892-0fc528b06148/2015_82%20HTA-rapport%20MRgFUS.pdf?a=false&quest=true
7. Norsk legemiddelhåndbok. T6.4.1 Essensiell tremor. I: Norsk legemiddelhåndbok [Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok [oppdatert 29.04.2016; lest]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T6.4.1/Essensiell_tremor
8. Norsk legemiddelhåndbok. T6.3.1 Parkinsons sykdom (paralysis agitans) og parkinsonisme. I: Norsk legemiddelhåndbok [Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok [oppdatert 29.04.2016; lest]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_\(paralysis_agitans\)_og_parkinsonisme](https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_(paralysis_agitans)_og_parkinsonisme)
9. legemiddelhåndbok N. Nevropatiske smerter[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.2/Nevropatiske_smerter
10. legemiddelhåndbok N. T6.3.1 Parkinsons sykdom (paralysis agitans) og parkinsonisme[lest]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_\(paralysis_agitans\)_og_parkinsonisme](https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_(paralysis_agitans)_og_parkinsonisme)
11. Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(12):1270-8. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323216
12. Miller WK, Becker KN, Caras AJ, Mansour TR, Mays MT, Rashid M, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis. Neurosurgical Review 2022;45(1):533-44. DOI: 10.1007/s10143-021-01562-w
13. Agrawal M, Garg K, Samala R, Rajan R, Naik V, Singh M. Outcome and Complications of MR Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol 2021;12:654711. DOI: 10.3389/fneur.2021.654711
14. Lennon JC, Hassan I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for Parkinson's disease since ExAblate, 2016-2019: a systematic review. Neurol Sci 2021;42(2):553-63. DOI: 10.1007/s10072-020-05020-1
15. Ge Y, Wang Z, Gu F, Yang X, Chen Z, Dong W, et al. Clinical application of magnetic resonance-guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. Neurol Sci 2021;42(9):3595-604. DOI: 10.1007/s10072-021-05443-4
16. Lin F, Wu D, Yu J, Weng H, Chen L, Meng F, et al. Comparison of efficacy of deep brain stimulation and focused ultrasound in parkinsonian tremor: a systematic review and network meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323656
17. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. New England Journal of Medicine 2020;383(26):2501-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2016311
18. Sperling SA, Shah BB, Barrett MJ, Bond AE, Huss DS, Gonzalez Mejia JA, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease. Nonmotor outcomes and quality of life 2018;91(14):e1275-e84. DOI: 10.1212/wnl.00000000000006279
19. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-Leon J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2019;34(7):950-8. DOI: 10.1002/mds.27700
20. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kagi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2018;89(7):717-26. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316302
21. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. Expert review of neurotherapeutics 2018;18(4):303-21. DOI: 10.1080/14737175.2018.1445526
22. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. Neurosurg Focus 2018;44(2):E4. DOI: 10.3171/2017.11.FOCUS17628
23. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series 2018;18(4):1-141.
24. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ, Richard L. 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 2018;21(10):1168-75. DOI: 10.1016/j.jval.2018.03.015
25. National Institute for Health and Care Excellence. Transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for neuropathic pain [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG632. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg632>
26. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for moderate to severe tremor in Parkinson's disease [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG606. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg606/evidence>
27. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG617. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617/evidence>
28. The NIHR Horizon Scanning and Intelligence Centre. ExAblate® Neuro MR guided focused ultrasound for Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. UK: University of Birmingham; 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000560>