Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie

2. Addendum zum Auftrag E16-03

ADDENDUM

Projekt: E20-06 Version: 1.0 Stand: 05.10.2020 IQWiG-Berichte – Nr. 1813

DOI: 10.60584/E20-06

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie – 2. Addendum zum Auftrag E16-03

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
27.02.2020

Interne Auftragsnummer
E20-06

DOI-URL
https://doi.org/10.60584/E20-06

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie; 2. Addendum zum Auftrag E16-03 [online]. 2020 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/E20-06.

Schlagwörter: Vagusnervstimulation, Epilepsie, Potenzialbewertung

Keywords: Vagus Nerve Stimulation, Epilepsy, Assessment of Potential

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Lietz
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Julia Kreis
- Daniela Rüttgers

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **v**
Abbildungsverzeichnis ... **v**
Abkürzungsverzeichnis ... **vi**
Kurzfassung ... **vii**
1 Hintergrund ... **1**
2 Fragestellung ... **2**
3 Methoden ... **3**
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung ... **3**
3.2 Informationsbeschaffung ... **4**
3.2.1 Bibliografische Datenbanken ... 4
3.2.2 Studienregister ... 4
3.2.3 Systematische Übersichten ... 4
3.2.4 Selektion relevanter Studien ... 4
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse ... **4**
4 Ergebnisse ... **5**
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... **5**
4.1.1 Bibliografische Datenbanken ... 5
4.1.2 Studienregister ... 6
4.1.3 Systematische Übersichten ... 6
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 6
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien ... **7**
4.3 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum berücksichtigten abgebrochenen Studien ... **7**
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien ... **8**
4.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien ... **8**
4.6 Zusammenfassung ... **8**
5 Fazit ... **9**
6 Literatur ... **10**
Anhang A – Studienlisten ... **12**
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten ... **12**
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen ... **12**
Anhang B – Suchstrategien ... **14**
B.1 – Bibliografische Recherche ... **14**
B.2 – Suche in Studienregistern ... **17**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung sowie des 1. Addendums herangezogene abgeschlossene Studien 1
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 3
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente 6
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente 7

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
t-VNS	transkutane Vagusnervstimulation
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 27.02.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung der Aufträge E16-03 und E16-04 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e SGB V) der Methode transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) bei pharmakoresistenter Epilepsie zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E16-03 und im 1. Addendum E16-04 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien bzw. weitere Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung und im 1. Addendum berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung und des 1. Addendums herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Die letzte Suche fand am 07.07.2020 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde keine zusätzliche relevante abgeschlossene Studie identifiziert.

Es wurde zu einer bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studie 1 zusätzliche Publikation identifiziert, die jedoch für die Bewertung des Potenzials keine

relevanten zusätzlichen Daten lieferte. Ferner wurden zu einer bereits im 1. Addendum berücksichtigten abgebrochenen Studie Studienergebnisse im Registereintrag identifiziert. Auch diese zusätzlichen Informationen des Registereintrags führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung und im 1. Addendum herangezogenen Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.02.2020 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E16-03 (Bewertung des Potenzials der transkutanen Vagusnervstimulation [t-VNS] bei pharmakoresistenter Epilepsie) und E16-04 (1. Addendum) beauftragt.

In der Potenzialbewertung E16-03 wurde auf Basis der randomisierten kontrollierten Studien Aihua 2014 [1], Bauer 2015 [2-5] und Rong 2014 [6,7] das Potenzial der transkutanen Vagusnervstimulation als eine erforderliche Behandlungsalternative bei pharmakoresistenter Epilepsie abgeleitet.

Neben diesen abgeschlossenen Studien wurde bereits in der Potenzialbewertung eine weitere laufende Studie unklarer Relevanz – He 2015 [8,9] – näher dargestellt, die der Antragsteller (AS) zwar im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert, jedoch ausgeschlossen hatte (vergleiche Abschnitte 2.4.1 und 2.4.2 in der Potenzialbewertung E16-03).

Im Rahmen des 1. Addendums E16-04 erfolgte die Überprüfung des Potenzials auf Basis einer systematischen Recherche. Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Es wurde 1 Registereintrag zu einer abgebrochenen Studie identifiziert (NCT01910129 [10]), zu der jedoch keine Ergebnisse vorlagen. Ferner wurden zu den in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien 1 zusätzliche Publikation [2] sowie 2 Registereinträge [4,6] identifiziert, die jedoch keine zusätzlichen bzw. abweichenden Daten lieferten. Das 1. Addendum führte somit nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials der Methode.

Die im Rahmen der zugrunde liegenden Potenzialbewertung sowie des 1. Addendums für die hier vorliegende Fragestellung herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung sowie des 1. Addendums herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	**Referenzen**	**Studientyp**
Aihua 2014	[1]	RCT
Bauer 2015	[2-5]	RCT
Rong 2014	[6,7]	RCT
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gegenstand der vorliegenden Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial des gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands

- t-VNS zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen,

mittels systematischer Evidenzrecherche erneut zu überprüfen.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die t-VNS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E16-03 und im 1. Addendum E16-04 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien bzw. weitere Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung und im 1. Addendum berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregistereinträge) zu den bereits in der Potenzialbewertung und im 1. Addendum herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Da die Ableitung des Potenzials im Rahmen der Potenzialbewertung E16-03 auf Basis von RCTs erfolgte (Evidenzstufe Ib gemäß VerfO [11]), sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob neben den vom AS eingereichten weitere RCTs identifiziert werden, die die in der Potenzialbewertung E16-03 und im 1. Addendum E16-04 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder diesen ablehnen
E2	Prüfintervention: transkutane Vagusnervstimulation
E3	Vergleichsintervention: alleinige Pharmakotherapie
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere ▪ Gesamtmortalität ▪ Anfallshäufigkeit ▪ Morbidität, insbesondere depressive Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit ▪ UE
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung oder im Rahmen des 1. Addendums herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar[a] oder laufende Studie
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [12] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [13] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; UE: unerwünschte Ereignisse	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [14] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt B.1. Die letzte Suche fand am 07.07.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

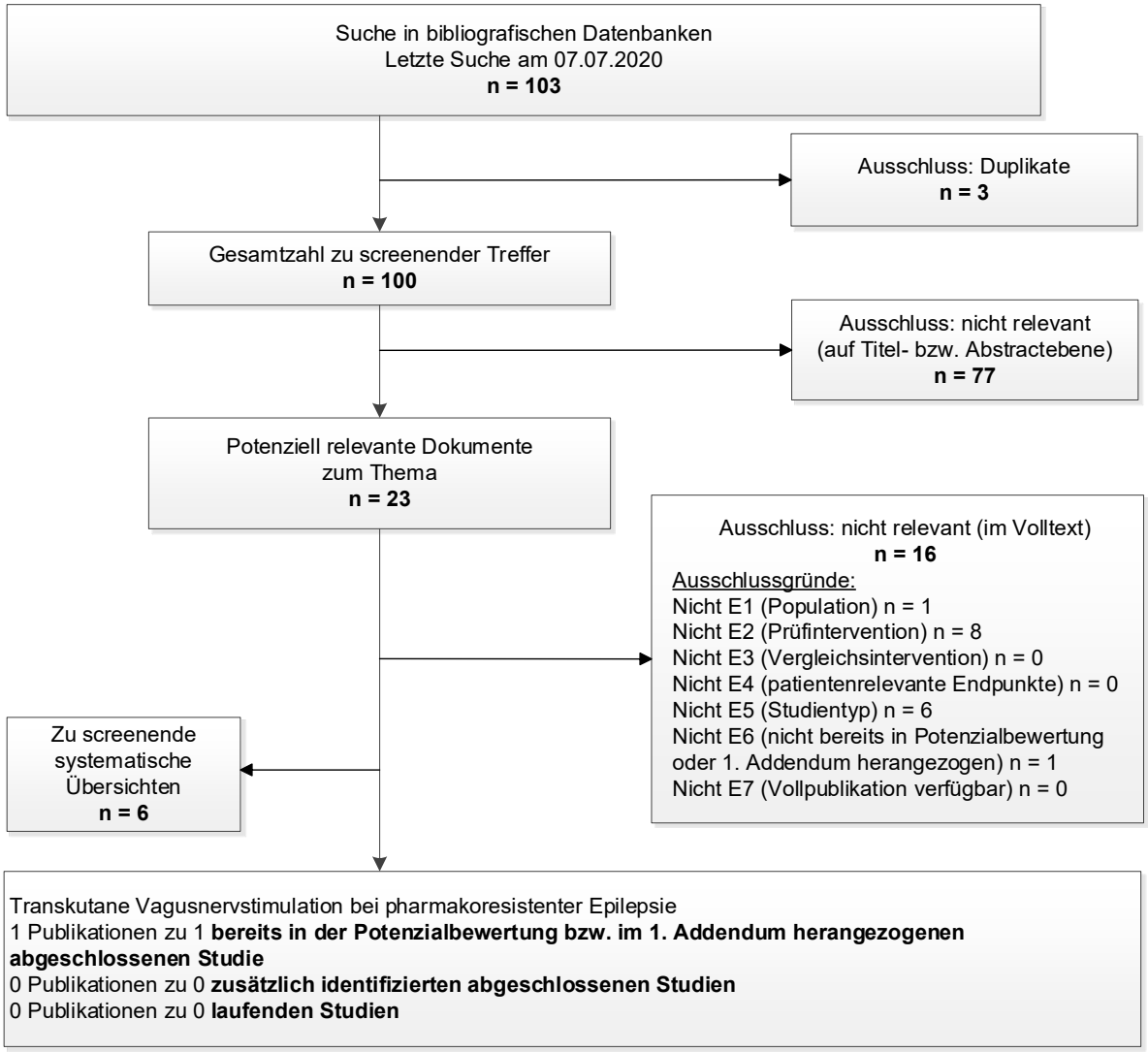

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder im 1. Addendum herangezogenen bzw. berücksichtigten abgeschlossenen oder abgebrochenen Studien			
NCT01910129[a]	Neurostimulation to the Vagus Nerve for the Reduction in Frequency of Seizures Associated with Epilepsy	ClinicalTrials.gov [10]	ja [15]
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien			
–			
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder im 1. Addendum herangezogenen laufenden Studien			
–			
Zusätzlich identifizierte laufende Studien			
–			

a. Diese gemäß Registereintrag abgebrochene Studie wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung zum 1. Addendum (E16-04) identifiziert, zu diesem Zeitpunkt lagen noch keine Ergebnisse vor. Die für die jetzige Bewertung vorliegenden Ergebnisse wurden im April 2019 dem Registereintrag hinzugefügt.

Zur laufenden Studie unklarer Relevanz He 2015 [9] (Designpublikation) aus der Potenzialbewertung E16-03 lagen im dazugehörigen Registereintrag (NCT02004340 [8]) keine neuen Informationen vor; der Registereintrag wurde seit Februar 2015 nicht aktualisiert. Die Studie sollte laut Eintrag im Dezember 2016 beendet werden.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 07.07.2020 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des 2. Addendums wurden keine zusätzlichen abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Insgesamt wurden 2 Dokumente zu 2 Studien (1 abgeschlossenen, 1 abgebrochenen) identifiziert; diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Dokumente folgt in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien		
Bauer 2015	Vollpublikation [16]	RCT
Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum berücksichtigten abgebrochenen Studien		
NCT01910129	Ergebnisbericht aus Studienregister [15]	RCT
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
–		
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
–		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien

Das zusätzlich identifizierte Dokument zur abgeschlossenen Studie wird im Folgenden dargestellt.

Die zusätzlich identifizierte Publikation Hamer 2019 [16] gehört zur Studie Bauer 2015 [3], die schon zur Potenzialbewertung E16-03 herangezogen wurde. Das Dokument enthält keine zusätzlichen Daten, die für die vorliegende Bewertung relevant wären. Es ergibt sich keine Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

4.3 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung oder dem 1. Addendum berücksichtigten abgebrochenen Studien

Für die abgebrochene Studie NCT01910129 [10] wurden Ergebnisse identifiziert [15], die im April 2019 dem Registereintrag hinzugefügt worden waren. Die zusätzlichen Informationen des aktualisierten Registereintrags werden im Folgenden dargestellt.

Die doppelt verblindete, aufgrund langsamer Rekrutierung 2014 abgebrochene Studie war im Rahmen des 1. Addendums E16-04 identifiziert worden. Sie war laut Registereintrag ursprünglich als RCT mit 30 Patientinnen und Patienten im Paralleldesign geplant und wurde erst zu einem späteren Zeitpunkt als Cross-over-Studie konzipiert. Hierzu erfolgte nach randomisierter Zuteilung der 13 Patientinnen und Patienten zu einer aktiven nicht invasiven Vagusnervstimulations-Behandlung bzw. zur Sham-Behandlung mit einem inaktiven Gerät für je 8 Wochen ein Wechsel (Cross-over) zur jeweils anderen Behandlung für ebenfalls je 8 Wochen. Der Behandlungswechsel erfolgte ohne Auswaschphase. Im Registereintrag liegen deskriptive Ergebnisse zum primären Endpunkt Anfallsfrequenz sowie zu den sekundären

Endpunkten Gesamtmortalität, Anfallsdauer, Anfallsschwere, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Anzahl anfallsfreier Tage und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor; Ergebnisse statistischer Tests zum Vergleich der Gruppen liegen nicht vor. Allgemein ist schon wegen der geringen Teilnehmerzahl aufgrund des Studienabbruchs die Aussagekraft der Studie fraglich. Die berichteten Ergebnisse stellen die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, nicht infrage. Insgesamt ergibt sich daher keine Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.6 Zusammenfassung

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde keine zusätzliche relevante abgeschlossene Studie identifiziert.

Es wurde zu einer bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studie 1 zusätzliche Publikation identifiziert, die jedoch für die Bewertung des Potenzials keine relevanten zusätzlichen Daten lieferte. Ferner wurden zu einer bereits im 1. Addendum berücksichtigten abgebrochenen Studie Studienergebnisse im Registereintrag identifiziert. Auch diese zusätzlichen Informationen des Registereintrags führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung und im 1. Addendum herangezogenen Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 Literatur

1. Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Behav 2014; 39: 105-110.

2. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). Brain Stimul 2016; 9(3): 356-363.

3. Bauer S, Baier H, Baumgartner K, Bohlmann K, Fauser S, Graf W et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02) [eingereichtes Manuskript]. 2015.

4. Cerbomed. Transkutane Vagusnervstimulation (t-VNS) zur Therapie der pharmakoresistenten Epilepsie: multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie bei Patienten, 2-armig [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 21.10.2016 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00003689.

5. Cerbomed. A randomized, controlled, double-blind, two-arm clinical trial to assess safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in patients with drug-resistant epilepsy: study cMPsE02, clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

6. China Academy of Traditional Chinese Medicine. Ear-acupuncture therapy for epilepsy [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 27.06.2015 [Zugriff: 17.03.2017]. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8515.

7. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, He W, Yang A et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. Clin Sci (Lond) 01.04.2014 [Epub ahead of print].

8. China Academy of Chinese Medical Sciences. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.02.2015 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004340.

9. He W, Wang XY, Zhou L, Li ZM, Jing XH, Lv ZL et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 16: 371.

10. ElectroCore. Neurostimulation to the vagus nerve for the reduction in frequency of seizures associated with epilepsy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.04.2019 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910129.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

12. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.

13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

15. ElectroCore. Neurostimulation to the vagus nerve for the reduction in frequency of seizures associated with epilepsy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.04.2019 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01910129.

16. Hamer HM, Bauer S. Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). Epilepsy Research 2019; 153: 83-84.

17. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

18. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl.

Anhang A – Studienlisten

A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Assenza G, Tombini M, Lanzone J, Ricci L, Di Lazzaro V, Casciato S et al. Antidepressant effect of vagal nerve stimulation in epilepsy patients: a systematic review. Neurol Sci 10.06.2020 [Epu ahead of Print].

2. Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. Curr Opin Neurol 2018; 31(2): 198-210.

3. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev 2015; (4): CD002896.

4. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans: a systematic review. Brain Stimulation 2018; 11(6): 1225-1238.

5. Sourbron J, Klinkenberg S, Kessels A, Schelhaas HJ, Lagae L, Majoie M. Vagus Nerve Stimulation in children: a focus on intellectual disability. Eur J Paediatr Neurol 2017; 21(3): 427-440.

6. Wu K, Wang Z, Zhang Y, Yao J, Zhang Z. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis and systematic review. ANZ J Surg 2020; 90(4): 467-471.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Jongkees BJ, Immink MA, Finisguerra A, Colzato LS. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) enhances response selection during sequential action. Front Psychol 2018; 9: 1159.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Non-pharmacological interventions for people with epilepsy and intellectual disabilities. Cochrane Database Syst Rev 2015; 2015(9): CD005502.

2. Ji T, Yang Z, Liu Q, Liao J, Yin F, Chen Y et al. Vagus nerve stimulation for pediatric patients with intractable epilepsy between 3 and 6 years of age: study protocol for a double-blind, randomized control trial. Trials 2019; 20(1): 44.

3. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JSH, Cornips EMJ, Rijkers K, Leenen L et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol 2012; 54(9): 855-861.

4. Klinkenberg S, Van den Borne CJH, Aalbers MW, Verschuure P, Kessels AG, Leenen L et al. The effects of vagus nerve stimulation on tryptophan metabolites in children with intractable epilepsy. Epilepsy Behav 2014; 37: 133-138.

5. Romero-Osorio O, Gil-Tamayo S, Narino D, Rosselli D. Changes in sleep patterns after vagus nerve stimulation, deep brain stimulation or epilepsy surgery: systematic review of the literature. Seizure 2018; 56: 4-8.

6. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7(7): CD008497.

7. Wang HJ, Tan G, Zhu LN, Chen D, Xu D, Chu SS et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. Seizure 2019; 66: 53-60.

8. Xiong J, Cao Y, Yang W, Chen Z, Yu Q. Can we predict response to vagus nerve stimulation in intractable epilepsy. Int J Neurosci 2020; 5: 1-8.

Nicht E5 – Studientyp

1. Broncel A, Bocian R, Klos-Wojtczak P, Kulbat-Warycha K, Konopacki J. Vagal nerve stimulation as a promising tool in the improvement of cognitive disorders. Brain Res Bull 2020; 155: 37-47.

2. Dibue-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, Vonck K, Trinka E. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus: a systematic review. Brain Stimul 2019; 12(5): 1101-1110.

3. French JA, Wechsler RT. Have new antiseizure medications improved clinical care over the past 30 years? Lancet Neurol 2020; 19(6): 476-478.

4. Grioni D, Landi A. Does vagal nerve stimulation treat drug-resistant epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex? World Neurosurg 2019; 121: 251-253.

5. Kwon CS, Ripa V, Al-Awar O, Panov F, Ghatan S, Jette N. Epilepsy and neuromodulation: randomized controlled trials. Brain Sci 2018; 8(4): 69.

6. Ye VC, Mansouri A, Warsi NM, Ibrahim GM. Atonic seizures in children: a meta-analysis comparing corpus callosotomy to vagus nerve stimulation. Childs Nerv Syst 11.06.2020 [Epub ahead of print].

Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung oder des 1. Addendums herangezogen

1. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, He W, Yang A. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. Clin Sci (Lond) 01.04.2014 [Epub ahead of print].

Anhang B – Suchstrategien

B.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 4 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 06, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [17] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [18] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	**Searches**
1	exp Epilepsy/
2	Seizure/
3	(epileps* or seizure*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Vagus Nerve Stimulation/
6	Transcutaneous Electric Nerve Stimulation/
7	((transcutaneous* or auricular*) adj3 nerve* adj1 stimulat*).ti,ab.
8	or/5-7
9	randomized controlled trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	cochrane database of systematic reviews.jn.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	meta analysis.pt.
18	or/15-17
19	or/14,18
20	and/4,8,19
21	20 not (comment or editorial).pt.
22	21 and 20170120:3000.(dt).
23	remove duplicates from 22

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to July 06, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 06, 2020

#	**Searches**
1	(epileps* or seizure*).ti,ab.
2	((transcutaneous* or auricular*) adj3 nerve* adj1 stimulat*).ti,ab.
3	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
4	trial.ti.
5	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
6	or/3-5
7	and/1-2,6
8	7 not (comment or editorial).pt.
9	8 and 20170120:3000.(dt).
10	remove duplicates from 9

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 July 06

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [17] – High specificity strategy
- RCT: Wong [17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Epilepsy/
2	Seizure/
3	(epileps* or seizure*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Vagus Nerve Stimulation/
6	Transcutaneous Nerve Stimulation/
7	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator/
8	Vagus Nerve/
9	((transcutaneous* or auricular*) adj3 nerve* adj1 stimulat*).ti,ab.
10	or/5-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12 [Wong opt]
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	4 and 10 and (13 or 14)
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp human/)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
19	18 and 20170120:3000.(dc).
20	remove duplicates from 19

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 7 of 12, March 2020
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 7 of 12, March 2020

#	Searches
#1	[mh Epilepsy]
#2	[mh Seizure]
#3	(epileps* or seizure*):ti,ab
#4	{or #1-#3}
#5	[mh "Vagus Nerve Stimulation"]
#6	[mh "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"]
#7	((transcutaneous* or auricular*) near/3 nerve* near/1 stimulat*):ti,ab
#8	{or #5-#7}
#9	#4 and #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and May 2020

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	epileps* OR seizure*
2	("Epilepsy")[mh]
3	("Seizure")[mh]
4	#3 OR #2 OR #1
5	("Vagus Nerve Stimulation")[mh]
6	("Transcutaneous Electric Nerve Stimulation")[mh]
7	((transcutaneous* OR auricular*) AND nerve* AND stimulat*)
8	#7 OR #6 OR #5
9	#8 AND #4

B.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(transcutaneous OR auricular OR vagus) AND (epilepsy OR seizure)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
transcutaneous AND epilepsy OR transcutaneous AND seizure OR auricular AND epilepsy OR auricular AND seizure OR vagus AND epilepsy OR vagus AND seizure