

## Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie – Addendum zum Auftrag E16-03

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across several of these blocks.

**ADDENDUM**

Projekt: E16-04

Version: 1.0

Stand: 06.04.2017

IQWiG-Berichte – Nr. 1812

DOI: 10.60584/E16-04

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

13.07.2016

**Interne Auftragsnummer:**

E16-04

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/E16-04>

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie – Addendum zum Auftrag E16-03 [online]. 2017 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E16-04>.

**Schlagwörter:** Vagusnervstimulation, Epilepsie, Potenzialbewertung

**Keywords:** Vagus Nerve Stimulation, Epilepsy, Assessment of Potential

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Lisa Schell
- Konstanze Angelescu
- Charlotte Guddat
- Stefan Sauerland
- Siw Waffenschmidt

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>4</b>
3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	4
3.2.2 Systematische Übersichten.....	4
3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen .....	5
<b>3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
4.1.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	6
4.1.2 Systematische Übersichten.....	7
4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
<b>4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien</b> .....	<b>8</b>
<b>4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen oder abgebrochenen Studien</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5 Zusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Fazit</b> .....	<b>10</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>11</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien</b> .....	<b>13</b>
A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....	13
A.2 – Suche in Studienregistern .....	16
<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen</b> .....	<b>17</b>
<b>Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten</b> .....	<b>19</b>



## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studien .....	3
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten .....	4
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente .....	7
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente.....	8

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings .....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 13.07.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag E16-03 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 bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E16-03 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise 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 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) beziehungsweise Dokumente zu RCTs eingeschlossen, die die Methode der transkutanen Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen worden waren.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche 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, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die letzte Suche fand am 30.01.2017 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

## **Ergebnisse**

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

Es wurde 1 Registereintrag zu einer abgebrochenen Studie identifiziert, zu der jedoch keine Ergebnisse vorlagen. Ferner wurden zu den in der Potenzialbewertung herangezogenen

Studien 1 zusätzliche Publikation sowie 2 Registereinträge identifiziert, die jedoch keine zusätzlichen bzw. abweichenden Daten lieferten.

### ***Fazit***

Nach systematischer Überprüfung besitzt die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten 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 13.07.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag E16-03 (Bewertung des Potenzials der transkutanen Vagusnervstimulation [t-VNS] bei pharmakoresistenter Epilepsie) beauftragt.

Gegenstand der 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,

zu überprüfen.

## 2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die t-VNS bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ungeeignet sind oder diesen ablehnen, festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E16-03 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise 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 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

Die im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Aihua 2014	[1]	RCT
Bauer 2015	[2,3]	RCT
Rong 2014	[4]	RCT
RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)		

Neben den genannten abgeschlossenen Studien wurde bereits in der Potenzialbewertung eine weitere laufende Studie unklarer Relevanz – He 2015 [5,6] – näher dargestellt, die der 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 der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob bei einer systematischen Literaturrecherche zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregistereinträge) zu den bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien oder zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden, 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.

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

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population: 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtmortalität</li> <li>▪ Anfallshäufigkeit</li> <li>▪ Morbidität, insbesondere depressive Symptomatik</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit</li> <li>▪ UE</li> </ul>
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
E7	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen
E8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup> oder laufende Studie
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht entsprechend ICH E3 [7] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [8] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; UE: unerwünschte Ereignisse</p>	

## 3.2 Informationsbeschaffung

### 3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien 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 relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database

### 3.2.2 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

### **3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

### **3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde. Auch die Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Konferenzabstracts wurden im Rahmen der Überprüfung nicht berücksichtigt.

### **3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse**

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

#### 4.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich des Literaturscreenings gemäß den oben genannten Kriterien für den Einschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. Die letzte Suche fand am 30.01.2017 statt.

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

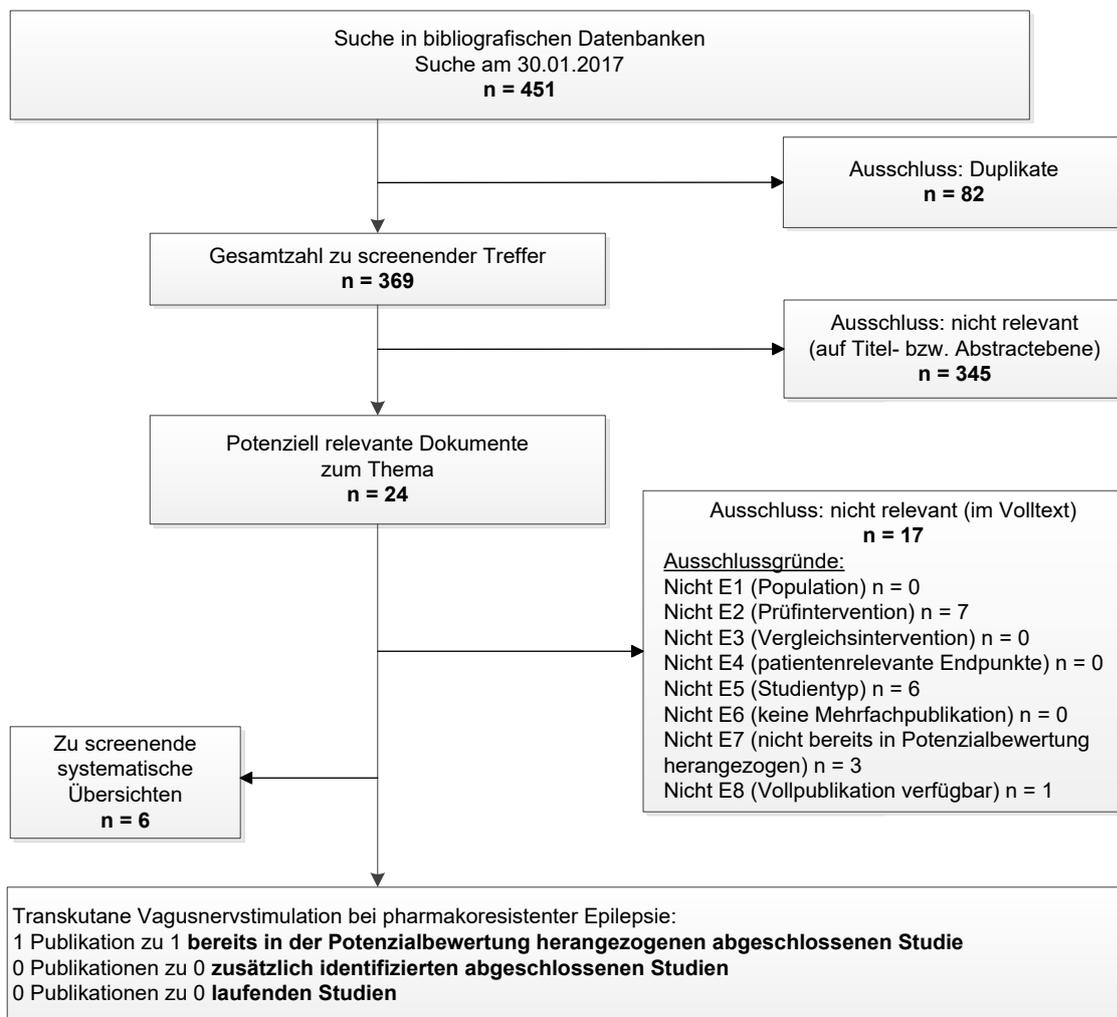


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings

#### 4.1.2 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### 4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende zusätzlich relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Status
<b>Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien</b>				
ChiCTR-TRC-10001023	Rong 2014	Chinese Clinical Trial Registry [9]	nein	abgeschlossen
DRKS00003689	Bauer 2015	Deutsches Register Klinischer Studien [10]	nein	abgeschlossen
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene oder abgebrochene Studien</b>				
NCT01910129	Neurostimulation to the Vagus Nerve for the Reduction in Frequency of Seizures Associated With Epilepsy	ClinicalTrials.gov [11]	nein	abgebrochen <sup>a</sup>
a: gemäß Angaben im Studienregistereintrag				

Die Studie NCT01910129 wurde auch vom AS im Rahmen der Studienregisterrecherche identifiziert, jedoch ausgeschlossen. Der Ausschluss der Studie ist anhand der verfügbaren Angaben nicht nachvollziehbar.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 31.01.2017 statt.

#### 4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die systematischen Recherchen im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien beziehungsweise Dokumente sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden 4 Dokumente herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
<b>Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien</b>		
Rong 2014	Registereintrag [9]	RCT
Bauer 2015	Vollpublikation [12] Registereintrag [10]	RCT
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene oder abgebrochene Studien</b>		
NCT01910129	Registereintrag [11]	RCT

#### 4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierten Dokumente zu abgeschlossenen Studien werden im Folgenden dargestellt.

Zur Studie Bauer 2015 konnte die publizierte Version [12] des in der Potenzialbewertung herangezogenen Manuskripts [2], sowie ein Studienregistereintrag [10] identifiziert werden. Hieraus ergaben sich jedoch keine zusätzlichen bzw. abweichenden Daten zur Studie.

Zur Studie Rong 2014 konnte ebenfalls ein zusätzlicher Studienregistereintrag [9] gefunden werden. Da der Studienregistereintrag keine Studienergebnisse berichtete und die Angaben zum Studiendesign nicht von der Publikation abwichen, ergaben sich auch für diese Studie keine zusätzlichen bzw. abweichenden Daten im Vergleich zur im Antrag herangezogenen Publikation [4].

Somit führten die zusätzlich identifizierten Dokumente nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

#### 4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen oder abgebrochenen Studien

Die zusätzlich identifizierte abgebrochene Studie wird im Folgenden dargestellt.

Durch die Studienregisterrecherche konnte die abgebrochene Studie NCT01910129 [11] identifiziert werden.

Die Studie war als doppelt verblindete RCT angelegt und schloss erwachsene, therapieresistente Epilepsiepatienten ein. Nach einer 4-wöchigen Run-In-Phase sollten die Teilnehmer randomisiert werden und für 4 Wochen entweder eine aktive nicht invasive Vagusnervstimulation oder eine Sham-Behandlung mit einem inaktiven Gerät erhalten. Daran anschließend war eine „aktive Intervention“ für weitere 4 Wochen geplant, vermutlich wurden also in beiden Gruppen die Geräte aktiviert. Die beiden Behandlungsgruppen sollten u. a. im Hinblick auf Anfallsfrequenz und -schwere, unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität verglichen werden. Die geplante Fallzahl betrug 30 Patienten, es konnten

jedoch offenbar nur 13 Patienten rekrutiert werden. Entsprechend ist als Abbruchgrund laut Registereintrag eine langsame Rekrutierung angegeben.

Zur Studie liegen keine Ergebnisse vor. Aufgrund des kurzen Zeitraums des randomisierten Vergleichs (4 Wochen) und der geringen Teilnehmerzahl ist jedoch ohnehin fraglich, ob die Studie aussagekräftige Daten zum Effekt der t-VNS hätte liefern können. Die zusätzliche identifizierte Studie führte nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

#### **4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien**

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

#### **4.5 Zusammenfassung**

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

Es wurde 1 Registereintrag zu einer abgebrochenen Studie [11] identifiziert, zu der jedoch keine Ergebnisse vorlagen. Ferner wurden zu den in der Potenzialbewertung herangezogenen Studien 1 zusätzliche Publikation [12] sowie 2 Registereinträge [9,10] identifiziert, die jedoch keine zusätzlichen bzw. keine abweichenden Daten lieferten.

## 5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt die transkutane Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten 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 pharmakoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 105-110.
2. 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.
3. 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.
4. 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].
5. 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>.
6. 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.
7. 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: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
8. 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.
9. 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>.
10. 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: 16.03.2017]. URL: [http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00003689](http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00003689).
11. ElectroCore. Neurostimulation to the vagus nerve for the reduction in frequency of seizures associated with epilepsy: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.10.2014 [Zugriff: 17.03.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910129>.

12. 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.
13. 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.
14. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 17.02.2017 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2017 January 26

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [13] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [13] – 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
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	4 and 10 and (13 or 14)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
17	16 not medline*.cr.
18	exp animal/ not exp human/
19	17 not 18
20	remove duplicates from 19

#### 2. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 27, 2017

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 27, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [13] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [14] – 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.ab.
12	placebo.ab.
13	drug therapy.fs.
14	randomly.ab.
15	trial.ab.
16	groups.ab.
17	or/9-16
18	exp animals/ not humans.sh.
19	17 not 18
20	cochrane database of systematic reviews.jn.
21	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
22	meta analysis.pt.
23	or/20-22
24	and/4,8,19
25	and/4,8,23

#	Searches
26	or/24-25
27	remove duplicates from 26

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (epileps* [TIAB] OR seizure* [TIAB])
#2	Search ((transcutaneous* [TIAB] OR auricular* [TIAB] or vagus[tiab]) AND nerve* [TIAB] AND stimulat* [TIAB])
#3	Search #1 and #2
#4	Search #3 NOT Medline[sb]
#6	Search (clinical trial*[tiab] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[ti])
#7	Search (search[tiab] OR meta analysis[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab])
#8	Search #4 AND (#6 OR #7)

### 4. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 1 of 12, January 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh Epilepsy ]
#2	[mh Seizure ]
#3	(epileps* or seizure*)
#4	(epileps* or seizure*):ti,ab
#5	{or #1-#3}
#6	{or #1-#2, #4}

ID	Search
#7	[mh "Vagus Nerve Stimulation "]
#8	[mh "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation "]
#9	((transcutaneous* or auricular*) near/3 nerve* near/1 stimulat*)
#10	((transcutaneous* or auricular*) near/3 nerve* near/1 stimulat*):ti,ab
#11	{or #7-#9}
#12	{or #7-#8, #10}
#13	{and #5, #11} in Other Reviews, Trials and Technology Assessments
#14	{and #6, #12} in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)

## A.2 – Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic 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
---

**Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen****Nicht E2 – Prüfintervention**

1. Aalbers MW, Klinkenberg S, Rijkers K, Verschuure P, Kessels A, Aldenkamp A et al. The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in children with refractory epilepsy: an exploratory study. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19(6): 352-358.
2. Bunch S, DeGiorgio CM, Krahl S, Britton J, Green P, Lancman M et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand* 2007; 116(4): 217-220.
3. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005; 65(2): 317-319.
4. Klinkenberg S, Van den Bosch CNCJ, Majoie HJM, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen J et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(1): 82-90.
5. Lötvall J, Lunde H, Augustinson LE, Hedner T, Svedmyr N, Ben-Menachem E. Airway effects of direct left-sided cervical vagal stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsy Res* 1994; 18(2): 149-154.
6. Robinson R. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(2): 195.
7. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, Colicchio G, Iudice A, Tinuper P et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the pulse (open prospective randomized long-term effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55(6): 893-900.

**Nicht E5 – Studientyp**

1. DeGiorgio CM, Krahl SE. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(3): 743-755.
2. Grazi L. Non invasive neurostimulation. *J Headache Pain* 2015; 16(Suppl 1): A18.
3. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Estimulación del nervio vago para epilepsia refractaria: vagus nerve stimulation for refractory epilepsy; documentos de evaluación de tecnologías sanitarias, informe de respuesta rápida n° 227. Buenos Aires: IECS; 2011.
4. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* 2014; 55(1): 26-37.
5. Ogbonnaya S, Kaliaperumal C. Vagal nerve stimulator: evolving trends. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4(1): 8-13.

6. Rong P, Liu A, Zhang J, Wang Y, Yang A, Li L et al. An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127(2): 300-304.

**Nicht E7 – Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen**

1. 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.

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

3. 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].

**Nicht E8 – Vollpublikation verfügbar oder laufende Studie**

1. Emergency Care Research Institute. Vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy (structured abstract). Plymouth Meeting: ECRI; 1998.

**Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13(18): 1-37.
2. Cukiert A. Vagus nerve stimulation for epilepsy: an evidence-based approach. *Prog Neurol Surg* 2015; 29: 39-52.
3. Ghani S, Vilensky J, Turner B, Tubbs RS, Loukas M. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acuteresponse. *Childs Nerv Syst* 2015; 31(12): 2291-2304.
4. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53(2): 272-282.
5. Shiozawa P, Da Silva ME, De Carvalho TC, Cordeiro Q, Brunoni AR, Fregni F. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72(7): 542-547.
6. Wijnen BFM, Van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, Gershuni O, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM et al. A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. *Epilepsia* 18.01.2017 [Epub ahead of print].