



**Heds FR**  
Haute école de santé Fribourg  
Hochschule für Gesundheit Freiburg

**Hes·SO**

Haute Ecole Spécialisée  
de Suisse occidentale  
Fachhochschule Westschweiz  
University of Applied Sciences and Arts  
Western Switzerland

# **Wie beeinflusst die Vagusnervstimulation – invasiv und nicht-invasiv – die Entzündungsaktivität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - ein systematischer Review**

Bachelorarbeit

**Céline ZEITER**

21-2774-21

**Fabienne REINL**

20-6620-29

**Sara BAUMANN**

21-2773-89

**Noëlle HUSER**

09-7468-84

Studiengang Osteopathie | Hochschule für Gesundheit Freiburg

Fachhochschule Westschweiz (HES-SO)

Bachelor of Science in Osteopathie (BSc Ost)

**Unter der Leitung von:** Manon DOBLER, Stéphane KAZOROWSKI

**Version des Manuskripts:** V. 1.0

**Abgabedatum:** 10.05.2024

**Plagiatserklärung**

Die vorliegende Arbeit wurde selbstständig von uns in unseren eigenen Worten verfasst, mit Ausnahme sämtlicher Zitate aus veröffentlichten Quellen, die als solche deutlich kenntlich gemacht worden sind. Wir sind uns bewusst, dass die Übernahme von Wörtern und Abschnitten ohne Angabe der entsprechenden Quelle als Plagiat und damit als Verstoß gegen die Vorschriften der HES-SO gewertet wird. Die Arbeit wurde nicht bereits an einer anderen Stelle zur Prüfung eingereicht und gilt lediglich als Bachelorarbeit des Studiengangs Osteopathie.

Céline Zeiter	Grenziols, 09.05.2024	Unterschrift 
Fabienne Reinl	Bergdietikon, 09.05.2024	Unterschrift 
Sara Baumann	Schattdorf, 09.05.2024	Unterschrift 
Noëlle Huser	Givisiez, 09.05.2024	Unterschrift 

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
2	Methode .....	8
2.1	Studientyp .....	8
2.2	Suchstrategie .....	8
2.2.1	Datenbanken .....	8
2.2.2	Suchbegriffe ( <i>Search String</i> ) .....	8
2.2.3	Literatur- und Duplikatverwaltung .....	8
2.2.4	Ein- und Ausschlusskriterien .....	8
2.2.5	Artikelselektionsprozess .....	9
2.3	Extraktion von Daten .....	9
2.3.1	Deskriptive Daten .....	9
2.3.2	Extraktion von <i>Outcomes</i> .....	9
2.4	Datensynthese .....	10
2.5	Qualitätsbeurteilung .....	10
2.5.1	Qualität der Studien/ <i>Risk of Bias</i> .....	10
2.5.2	Evidenzniveau .....	10
3	Resultate .....	11
3.1	Beschreibung der Studien .....	11
3.2	<i>Risk of Bias</i> der eingeschlossenen Studien .....	14
3.3	Ergebnisse der Studien .....	15
3.4	Evidenzniveau der Resultate .....	18
4	Diskussion .....	19
4.1	Hauptresultate .....	19
4.2	Limitationen .....	21
4.3	Schlussfolgerung .....	22
5	Danksagung .....	23
6	Referenzen .....	24
7	Anhang .....	29
7.1	Einschlusskriterien .....	29
7.2	Ausführliche Extraktionstabelle .....	30
7.3	Beschreibung der <i>Outcomes</i> und Messinstrumente .....	31
7.3.1	Entzündungswert: Fäkal Calprotectin .....	31
7.3.2	Krankheitsaktivität: CDAI, wPCDAI und PUCAI .....	31
7.3.3	Endoskopie: CDEIS, SES-CD und Mayo-Score .....	32
7.4	<i>ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-Randomized Studies – of Interventions)</i> .....	33
7.5	<i>GRADE</i> Tabellen .....	36

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Bereits 2019 waren weltweit mehrere Millionen Menschen von einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa, betroffen. Aktuelle Therapieansätze mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva dienen vorwiegend der Symptomlinderung und sind mit Nebenwirkungen verbunden. Die Vagusnervstimulation wird seit Jahren erfolgreich bei Patienten mit therapieresistenter Depression und Epilepsie angewendet. Durch die Beschreibung des cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes, welcher über den Nervus Vagus aktiviert wird, konnten dem zehnten Hirnnerv entzündungshemmende Eigenschaften nachgewiesen werden.

### Ziel

Das Ziel dieses systematischen Reviews war es, den Einfluss der Vagusnervstimulation auf die Entzündungsaktivität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu untersuchen.

### Methode

Mit dem definierten *Search String* wurden die drei Datenbanken *Pubmed*, *Embase* und *Web of Science* durchsucht. Anschliessend wurden Duplikate eliminiert und ein Artikelselektionsprozess nach den Einschlusskriterien durchgeführt. Kriterien zum Einschluss waren eine Population von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die eine Intervention mittels invasiver oder transkutaner Vagusnervstimulation erhielten und das mindestens eines der drei *Outcomes* Entzündungswert, Krankheitsaktivität oder Endoskopie untersucht wurde. Die Qualitätsbewertung der selektierten Studien wurde mit Hilfe des *Cochrane ROBINS-I Tool* ausgeführt und das Evidenzniveau mittels dem *Cochrane GRADE Tool* bewertet.

### Resultate

In den drei Studien wurden insgesamt 48 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Es konnte eine signifikante Abnahme des Entzündungswerts

Fäkal Calprotectin und des Krankheitsindexes CDAI in zwei von drei Studien festgestellt werden. Die Endoskopie verzeichnete eine signifikante Minderung in einer von drei Studien. Ein erhöhtes Verzerrungsrisiko wurde in allen Studien festgestellt und das Evidenzniveau musste in allen drei Studien auf sehr tief eingestuft werden.

### **Schlussfolgerung**

Durch die Analyse der drei inkludierten Studien konnte keine aussagekräftige Antwort auf die Forschungsfrage gegeben werden. Die Vagusnervstimulation zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und somit die Nutzung des cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes steht noch ganz am Anfang. Es werden weitere, randomisierte Studien mit grösseren Stichproben und Kontrollgruppen nötig sein, um die Erforschung des möglichen Potentials dieses alternativen Behandlungsansatzes voranzutreiben und Patienten zu einer neuen Therapieperspektive zu verhelfen.

## 1 Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD - *inflammatory bowel disease*), dazu zählen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, betreffen weltweit fünf Millionen Menschen(1). In Europa (Prävalenz von 322/100'000 in Deutschland für Morbus Crohn) und Nordamerika (Prävalenz von 319/100'000 in Canada für Morbus Crohn) sind die Zahlen gleichbleibend hoch (Stand 2019). In Ländern mit mittlerem sozio-demographischem Index steigen die Inzidenzen deutlich(2,3). Die genaue Ätiologie von IBD ist noch weitgehend unbekannt. Die Genetik wie auch Umweltfaktoren, darunter die westliche Ernährung und Unterschiede im Mikrobiom, werden diskutiert. Dies würde unter anderem die Zunahme in Nicht-Industrielländern erklären(4,5).

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung liegt zwischen 31-34 Jahren(6), wobei Morbus Crohn tendenziell in einem jüngeren Alter diagnostiziert wird(7). Etwa 25% der Patienten<sup>1</sup> mit chronisch inflammatorischen Darmerkrankungen erhalten ihre Diagnose vor ihrem 20. Lebensjahr(8). Die Zahl der Neuerkrankungen im Kindesalter ist weltweit zunehmend(9).

Die chronisch inflammatorischen Darmerkrankungen werden bis dato mit medikamentösen Therapien und bei ungünstigem Verlauf mittels Operation behandelt. Die Medikamente dienen dabei vorwiegend der Symptombekämpfung und sind mit vielen Nebenwirkungen verbunden. Beispielsweise führen Kortikosteroide zu erhöhten Blutzuckerwerten und Osteoporose und bei weniger als einem Drittel der Patienten wird eine Heilung der Mukosa nachgewiesen. Bei immunsuppressiver Therapie, wie beispielsweise unter Methotrexat, wird Übelkeit oder gar Lebertoxizität als Nebenwirkung aufgelistet(10). Bezüglich der Effektivität von sogenannten Biologika, dazu zählen TNF-alpha-Hemmer, besagen Studien, dass 30-50% der Patienten nicht darauf ansprechen(11,12). Hinzu kommen finanzielle Aspekte: Bei einer Dosierung von 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und einem Kostenanschlag von 525.40 CHF pro 100 mg Trockensubstanz des TNF-alpha-Inhibitors Infliximab ergibt dies bei einer erwachsenen, 70 kg schweren Person etwa 12'000 CHF pro Jahr mit einer intravenösen Applikation alle acht Wochen(13–15). Dabei muss beachtet werden, dass die Arztbesuche und

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dies soll keine Wertung einnehmen.

andere allfällige Leistungen nicht miteingerechnet wurden. Daher ist es sinnvoll, an einer nicht-medikamentösen Therapie für IBD zu forschen(16,17), insbesondere auch für die Behandlung von Kindern, bei denen deutlich weniger Medikamente zugelassen sind und deren Einflüsse auf das Wachstum und die Entwicklung des Kindes nicht zu unterschätzen sind(18).

Die Vagusnervstimulation (VNS), invasiv oder transaurikulär, ist eine anerkannte Therapiemöglichkeit für therapieresistente Depression, refraktäre Epilepsie sowie chronische Migräne und Cluster-Kopfschmerzen(19–22). Im Jahre 2000 wurde die entzündungshemmende Wirkung des Nervus Vagus beschrieben, bei welcher die Zytokin-Produktion in Makrophagen über die Acetylcholin-Ausschüttung reduziert wird. Dieser Reflex wird cholinerg anti-inflammatorischer Signalweg (CAP – *cholinergic antiinflammatory pathway*) genannt und stellt die Frage, ob eine VNS auch für weitere Krankheiten als Therapie indiziert sein kann(23–25), so auch in der Behandlung von IBD.

Die Osteopathie zeigt bei der Aktivierung des cholinergen anti-inflammatorischen Reflexes durch den Nervus Vagus eine weitere Perspektive. Kania et al. haben die transaurikuläre Vagusnervstimulation (taVNS) und die atlanto-occipitale Dekompression (OA-D) in einer gesunden, erwachsenen Population miteinander verglichen und dabei herausgefunden, dass beide einen ähnlichen Einfluss auf diesen entzündungshemmenden Ablauf im Körper haben. In Speichelproben wurde eine deutliche Senkung von Entzündungsmarkern (TNF-alpha, IL-6 und IL-8) nach der OA-D, wie auch nach der taVNS, festgestellt(26).

Bisher behandelt ein narrativer Review aus dem Jahr 2022(27), sowie ein systematischer Review von 2024(28), den Einfluss der Vagusnervstimulation auf unterschiedliche entzündliche Erkrankungen. Im Gegensatz dazu, soll dieser systematische Review zum Ziel haben, den Einfluss der Vagusnervstimulation, ob invasiv oder transaurikulär, spezifisch auf die Entzündungsaktivität von Patienten mit IBD zu untersuchen.

## 2 Methode

Für die Verfassung dieses systematischen Reviews wurde den Leitlinien des *PRISMA Statement* nachgekommen. Die nachfolgend beschriebenen Schritte der Artikelselektion, Datenextraktion und Qualitätsbeurteilung sind jeweils von zwei Autoren ausgeführt und miteinander abgeglichen worden. Im Falle von Unstimmigkeiten wurde ein dritter Autor herbeigezogen.

### 2.1 Studientyp

Diese Studie ist ein systematischer Review aus der bestehenden Literatur.

### 2.2 Suchstrategie

#### 2.2.1 Datenbanken

Mit dem unten aufgeführten *Search String* wurden die folgenden drei Datenbanken durchsucht: *Pubmed*, *Embase* und *Web of Science*.

#### 2.2.2 Suchbegriffe (*Search String*)

Der gewählte *Search String* lautete: (*vagus stimulation OR transcutaneous vagus stimulation OR non-invasive vagus nerve stimulation OR invasive vagus nerve stimulation OR VNS*) AND (*IBD OR inflammatory bowel disease OR morbus crohn OR colitis ulcerosa OR ulcerative colitis*).

#### 2.2.3 Literatur- und Duplikatverwaltung

Um die Literatur zu verwalten, wurde das Literaturverwaltungsprogramm *Zotero* genutzt, welches zum Ziel hatte, einen klaren Überblick über die vorhandene Literatur zum gegebenen Thema zu schaffen.

#### 2.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Zum Zweck der Vereinfachung wurden in dieser Studie nur die Einschlusskriterien definiert. Alle nicht darin vorkommenden Kriterien wurden als Ausschlusskriterien gewertet. Grundvoraussetzung zur Inklusion war die Studiensprache Englisch, Deutsch oder Französisch. Es wurden klinische Studien (inklusive Pilot Studien) eingeschlossen, falls vorhanden randomisiert.



Die Einschlusskriterien wurden nach der PICOT-Struktur definiert. Die Population (P) umfasste IBD-Patienten mit Diagnosestellung vor mindestens drei Monaten. Als Intervention (I) wurde die invasive und nicht-invasive Vagusnervstimulation untersucht. Zur Kontrolle (C) wurden, falls vorhanden, Studien mit einer Kontrollgruppe, welche eine Scheinbehandlung erhielt, inkludiert. Als *Outcome* (O) wurden Entzündungswert (Fäkal Calprotectin), Krankheitsindex (CDAI, wPCDAI und PUCAI) und Endoskopie (SES-CD, CDEIS und Mayo-Score) untersucht. Dies über einen Zeitraum (T) von mindestens drei Monaten. Die detaillierten Einschlusskriterien befinden sich im Anhang 7.1.

### 2.2.5 Artikelselektionsprozess

Die in *Zotero* importierten Studien wurden nachfolgend mit Hilfe der definierten Einschlusskriterien nach Titel und im zweiten Schritt nach Abstract selektiert. Im Anschluss wurden die eingeschlossenen Artikel auf den gesamten Inhalt geprüft und es wurde analysiert, ob die erforderlichen Kriterien erfüllt worden waren, um in den systematischen Review miteinbezogen zu werden. Bei den eingeschlossenen Studien wurde ein *Forward- und Backward-Tracking* durchgeführt.

## 2.3 Extraktion von Daten

### 2.3.1 Deskriptive Daten

Für die Extraktion der deskriptiven Daten wurde eine auf diesen systematischen Review angepasste Extraktionstabelle verwendet. Diese wurde unterteilt in allgemeine Informationen, Studienaufbau (Methodik, Stichprobe) und Intervention. Von den ausgewählten Studien wurden die jeweiligen Informationen herausgelesen.

### 2.3.2 Extraktion von *Outcomes*

Es wurden Daten aller *Outcomes* extrahiert, welche in den inkludierten Studien ausgewertet wurden. Dieser Review konzentriert sich auf drei *Outcomes*: Entzündungswert, Krankheitsaktivität und Endoskopie. Diese wurden unterschiedlich evaluiert. Als Entzündungswert wurde das Fäkal Calprotectin (FC) untersucht. Um die Krankheitsaktivität zu analysieren, wurden folgende Indexe verwendet: *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), *weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (wPCDAI) und *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI). Die Endoskopien wurden mittels verschiedener Scores ausgewertet:

*Simple Endoscopic Score (SES-CD)*, *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)* und *Mayo-Score*. Eine genauere Beschreibung der *Outcomes* und Messinstrumente ist im Anhang 7.3 zu finden. Zusätzlich wurden Daten zur Statistik und zum *Follow-up* extrahiert. Die entsprechende ausführliche Extraktionstabelle befindet sich im Anhang 7.2.

## 2.4 Datensynthese

Die Daten wurden in der oben erwähnten Extraktionstabelle zusammengefasst und verglichen. Da die drei inkludierten Studien eine ungenügende methodologische Homogenität aufwiesen, wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet(29).

## 2.5 Qualitätsbeurteilung

### 2.5.1 Qualität der Studien/Risk of Bias

Um die Qualität der eingeschlossenen Studien zu prüfen, wurde das *Cochrane ROBINS-I Tool* verwendet. Da es sich bei den drei inkludierten Studien um nicht-randomisierte Interventionsstudien handelte, wurde dieses Werkzeug als am geeignetsten beurteilt. Das Verzerrungsrisiko der drei Studien wurde in sieben Kategorien jeweils als *low*, *moderate*, *serious* oder *critical* eingestuft.

### 2.5.2 Evidenzniveau

Um das Evidenzniveau der *Outcomes* der ausgewählten Studien zu überprüfen, wurde das *Cochrane GRADE Tool* verwendet.

### 3 Resultate

#### 3.1 Beschreibung der Studien

Mit dem *Search String* wurden aus den drei Datenbanken total 312 Artikel importiert. Nach der Elimination von Duplikaten wurden 220 Artikel von zwei Expertinnen auf Titel und Abstrakt geprüft. Beim *Forward*- und *Backward-Tracking* wurde ein zusätzlicher Artikel gefunden, auf welchen kein Zugriff möglich war. Unter den restlichen sieben Ergebnissen wurden drei Publikationen exkludiert, weil es sich um Kommentare zu bereits inkludierten Studien handelte. Ein weiterer Artikel wurde ausgeschlossen, da es eine Vorstudie einer eingeschlossenen Studie war. Durch diesen Artikelselektionsprozess ergab sich ein Total von drei Artikeln. In Abbildung 1 wird der Prozess in Form eines PRISMA-Flussdiagrammes dargestellt.

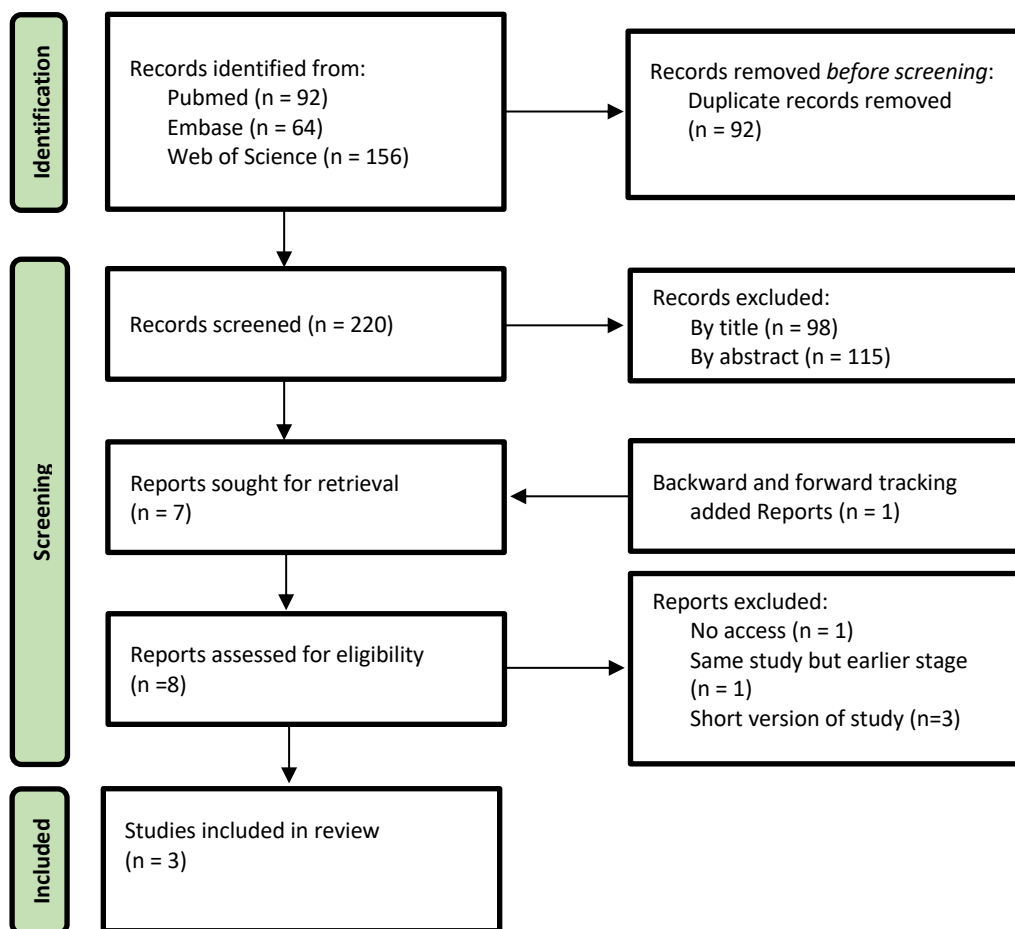


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm

## Studiendesign

In den drei eingeschlossenen Studien kommen unterschiedliche Designs zum Einsatz. Sinniger et al.(30) führte eine Pilotstudie durch, D'Haens et al.(31) eine prospektive *open-label* Studie und Sahn et al.(32) leitete eine klinische *proof-of-concept* Untersuchung.

## Population

In den drei inkludierten Studien wurden Daten von 48 Patienten ausgewertet. Bei Sahn et al. wurden 22 pädiatrische Patienten im Alter von 10-21 Jahren untersucht, wobei die anderen Studien 9 Erwachsene zwischen 18-65 Jahren (Sinniger et al.) beziehungsweise 17 Patienten bis 75 Jahren (D'Haens et al.) untersuchten. Ausschliesslich bei Sahn et al. wurden neben Morbus Crohn auch Patienten mit Colitis Ulcerosa eingeschlossen.

Es wurde eine Population analysiert, bei der bereits seit mindestens drei Monaten IBD diagnostiziert wurde und eine unverträgliche, ungenügende oder keine Reaktion auf herkömmliche Therapien, wie Kortikosteroide oder TNF-alpha-Inhibitoren, vorlag. Zudem wurde bei aktueller Medikamenten-Einnahme, welche für die Studie erlaubt war, eine gleichbleibende Dosierung vorausgesetzt.

Bei Sinniger et al. und D'Haens et al. wurde der CDAI benutzt, um die Krankheitsaktivität bei Studienbeginn zu bestimmen. Patienten mussten bei Einschluss einen CDAI von 220-450 haben. Bei Sahn et al. wurden die pädiatrischen Skalen, wPCDAI und PUCAI angewendet und für den Einschluss mussten Werte von wPCDAI  $>57.5$  und PUCAI  $\geq 65$  vorliegen.

Als weiteres Inklusionskriterium galt bei Sahn et al. und D'Haens et al. ein Fäkal Calprotectin  $\geq 200 \mu\text{g/g}$ . Bei Sinniger et al. wurden Patienten eingeschlossen mit einem FC von  $>100 \mu\text{g/g}$  und/oder einem CRP-Wert von  $>5 \text{ mg/l}$ .

Zusätzlich galt bei Sinniger et al. ein CDEIS  $\geq 7$  bei der Endoskopie als Einschlusskriterium.

## Intervention

Die Vagusnervstimulation wurde in den drei Studien unterschiedlich durchgeführt. Bei D'Haens et al. wurde die Elektrode mittels Operation um den linken zervikalen Vagusnerv angebracht. Die Pulsfrequenz der Stimulation betrug 10 Hz und der Ausgangsstrom ging von 0.25 mA bis 2.0 mA, je nach individueller Toleranz. Anfangs wurde der Stimulator durch die Patienten selbst eine Minute pro Tag aktiviert und wurde stetig erhöht bis Woche sechs mit fünf Minuten pro Tag. Wenn in der achten Woche noch keine Remission vorlag, wurde die

Stimulation auf vier Mal fünf Minuten erhöht. Die gesamte Studiendauer belief sich auf 16 Wochen. Bei Sinniger et al. wurde ein ähnliches Stimulationsgerät implantiert. Der Maximalwert des Ausgangsstroms betrug nur 1.25 mA und der Apparat wechselte automatisch während der 12-monatigen Interventionszeit von 30 Sekunden *ON* auf fünf Minuten *OFF*.

Bei Sahn et al. wurde eine transkutane elektrische Nervstimulation angewendet (TENS). Diese wurde am Ohr durchgeführt und zielte auf einen Bereich der Ohrmuschel, welcher vom sensiblen aurikulären Ast des Nervus Vagus innerviert wird. Das TENS-Gerät wirkte mit einer Frequenz von 20 Hz. Bei der Kontrollgruppe wurde die Stimulation am Unterschenkel durchgeführt. Insgesamt belief sich die Studiendauer auf 16 Wochen, welche in zwei Phasen unterteilt wurde. In einer ersten Phase erhielten die Interventionsgruppe (*taVNS-first*) und die Kontrollgruppe (*sham-first*) täglich eine fünf-minütige Stimulation während zweier Wochen. Um frühe Effekte der taVNS zu untersuchen, wurden die Gruppen jeweils für zwei Wochen stimuliert und danach zwei Wochen der jeweiligen anderen Therapie unterzogen. In einer zweiten Phase erhielten alle Probanden von Woche vier bis 16 zweimal täglich für fünf Minuten eine taVNS.

### 3.2 Risk of Bias der eingeschlossenen Studien


















Autoren	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
V. Sinniger et al.								
G. D'Haens et al.								
B. Sahn et al.								

Abbildung 2: "Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions" - ROBINS-I Tool

In Abbildung 2 sind die Bias nach dem *ROBINS-I Tool* der eingeschlossenen Studien dargestellt. Für jede der sieben Kategorien wurde das Verzerrungsrisiko als *low* , *moderate* , *serious*  oder *critical*  eingestuft. Die ausführliche Tabelle mit Begründung zur jeweiligen Risikoeinstufung befindet sich im Anhang 7.4.

Das Verzerrungsrisiko bei Sinniger et al. wurde insgesamt als *moderate* eingestuft. Bei D'Haens et al. und Sahn et al. wurde die insgesamt Verzerrung als *serious* beurteilt. Bei Sinniger et al. wurde der *Bias in Measurement of Outcomes* als *critical* eingeordnet, da Daten von ausgeschlossenen Patienten in die Berechnungen miteinbezogen wurden. Als *critical* wurde auch der *Bias in Selection of the reported Result* bei D'Haens et al. eingestuft, da die Resultate unberechtigt als klinisch bedeutend beschrieben wurden.

## 3.3 Ergebnisse der Studien

<b>V.Sinniger et al.</b>					
		T0	12M	p-Wert	
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Median [Range]	*244 [20-13492419]	*61 [14-13492419]	*0.116	
Endoskopie: CDEIS	Median [Range]	*8 [0-11]	*0 [0-13]	*0.046	
CDAI	Median [Range]	*233 [175-330]	*88 [-4-180]	*0.018	

<b>G.D'Haens et al.</b>					
		T0	16W	p-Wert	CI 95%
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Mittelwert [SEM]	5054.4 [1266]	1969 [625.5]	0.015	(-5196; -650)
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Mittelwert [SEM]	4057 [1295]	1496 [579]	0.004	
Endoskopie: SES-CD	Median [Range]	24 [13.5-25.5]	17.5 [12-21.5]		
CDAI	Mittelwert [SEM]	306 [15]	221 [27]	0.003	(-137.6; 34.8)

<b>B.Sahn et al.</b>											
Phase 1			Groupe 1: taVNS first				Groupe 2: Sham first				Groupe 1 vs Groupe 2
			T0	2W	4W	p-Wert	T0	2W	4W	p-Wert	
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Median [Range]		898 [442-2406]	420 [35-1279]	1022 [569-3010]	0.46 T0 vs 2W 0.21 2W vs 4W	916 [316-1976]	757 [361-1700]	302 [207-825]	0.57 T0 vs 2W 0.20 2W vs 4W	p-Wert
Phase 2			T0				16W				
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Median [Range]		907 [411-2120]				11/17 $\geq$ 50% reduction				
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Median [Range]		506 [255-1976]				394 [149-1078]				0.09
Endoskopie: SES CD	Median [Range]		*6 [4-10]				*3 [2-4]				*0.109
wPCDAI	Median [Range]		alle	mild - moderate 22.5 [0-57.5]	alle	mild - moderate 27.5 [17.5-57.5]	alle	mild - moderate 3/6 clinical remission (<12.5)			p-Wert
Fäkal Calprotektin ( $\mu\text{g/g}$ )	Median [Range]		994 [610-2265]				376 [83-525]				0.03
Endoskopie: Mayo Score	only one patient		2				2				
PCUAI	Median [Range]		alle	mild - moderate 10 [0-45]	alle	mild - moderate 25 [15-45]	alle	mild - moderate 2/6 clinical remission (<10)			p-Wert

Abbildung 3: Resultate der Outcomes

In Abbildung 3 werden die Resultate der drei eingeschlossenen Studien übersichtlich zusammengefasst. Die Anfangswerte und Endwerte, sowie falls vorhandene Zwischenwerte, werden aufgeführt. Bei Vorhandensein sind die p-Werte und Konfidenzintervalle aufgelistet. Die gelben Felder markieren die statistisch signifikanten p-Werte der statistischen Tests von der *Baseline* zur Endmessung.

Bei der Studie von Sahn et al. wurde jeweils der erwähnte Median übernommen, bei D’Haens et al. der Mittelwert (ausser bei der Endoskopie). Aufgrund von falsch inkludierten Patientendaten wurde bei Sinniger et al. mittels der vorhandenen, detaillierten Resultate der Median durch die Autoren dieses Reviews berechnet.

Bei Vorhandensein von genügend Daten wurden die fehlenden statistischen Tests und p-Wert-Berechnungen durch die Autoren mittels SPSS selbst durchgeführt. Diese sind in der Tabelle mit \* gekennzeichnet. Alle verantwortlichen Korrespondenzen der jeweiligen Studien wurden kontaktiert, um zusätzliche Daten zu erhalten. Einzig von Benjamin Sahn wurde eine Antwort empfangen, jedoch ohne weiterführende Tabellen.

Der Entzündungswert Fäkal Calprotectin konnte im Verlauf bei allen drei Stichproben gesenkt werden. Bei D’Haens wurde ein statistisch signifikanter p-Wert von 0.015 erreicht. Der berechnete Mittelwert [SEM] belief sich bei T0 auf 5054.4 µg/g [1266] und nach 16 Wochen auf 1969 µg/g [625.5] mit einem Konfidenzintervall (CI) 95% von (-5196; -650). Zusätzlich wurde die Population in eine Monotherapiegruppe unterteilt, welche keine TNF-alpha-Hemmer als Medikation erhielten. Der Mittelwert des FC dieser Gruppe lag bei Einschluss bei 4705 [1295] und nach 16 Wochen bei 1496 [579] mit einem p-Wert von 0.004. Sinniger et al. erreichte eine Senkung des Medianwerts [Range] von 244 µg/g [20-12492419] bei *Baseline* auf 61 µg/g [14-13492419] nach 12 Monaten (p=0.116).

Sahn et al. führte als einzige der drei inkludierten Studien eine zweiphasige Untersuchung und Messung des FC durch. Die Werte der *taVNS-first* Gruppe und der *sham-first* Gruppe erreichten im Verlauf keine statistische Signifikanz. Im Vergleich der ersten und zweiten Gruppe in Woche zwei bis vier konnte eine statistisch signifikante Differenz mit einem p-Wert von 0.016 gezeigt werden. Von den gesamt 23 Patienten hatten 17 einen FC-Wert von  $\geq 200$  µg/g bei Studienstart und davon erreichten 11 eine Reduktion von mehr als 50% nach 16 Wochen (CI: 38.3%-85.8%). Die Crohn-Patienten (N=9) hatten einen *Baseline*-Median [Range]



von 506 µg/g [255-1976] und erreichten eine Senkung auf 394 µg/g [149-1078]. In der Colitis Ulcerosa Kohorte (N=8) betrug der Anfangsmedian [Range] 994 µg/g [610-2265], dieser verminderte sich nach 16 Wochen auf 376 µg/g [83-525].

Der Krankheitsgrad wurde mittels Endoskopie in allen drei Studien erhoben. Sinniger et al. benutzte den CDEIS-Score zur Berechnung und erreichte eine statistisch signifikante Senkung des Medians [Range] von 8 [0-11] bei T0 auf 0 [0-13] nach 12 Monaten invasiver Vagusnervstimulation ( $p=0.046$ ). Der Median [Range] des SES-CD konnte bei D'Haens et al. nach 16 Wochen von 24 [13.5-25.5] auf 17.5 [12-21.5] gesenkt werden ( $p=0.23$ ). Bei Sahn et al. wurde die Endoskopie nicht als *Outcome* ausgewertet, sondern nach Beendigung der Studie bei drei Morbus Crohn und einem Colitis Ulcerosa Patienten erhoben, bei welchen bereits eine endoskopische Beurteilung vor Studieneinschluss durchgeführt wurde. Der Median [Range] konnte bei den Morbus Crohn Patienten von 6 [4-10] prä-Intervention auf 3 [2-4] nach Studienende gesenkt werden ( $p=0.109$ ), beim Colitis Ulcerosa Patienten blieb der Mayo-Score unverändert.

Die zur Klassifizierung der Krankheitsaktivität verwendeten Krankheitsindexe erreichten im Verlauf in allen Studien eine Verbesserung. Eine statistisch signifikante Minderung des CDAI-Mittelwertes [SEM] von 306 [15] bei T0 auf 221 [27] nach 16 Wochen konnte bei D'Haens et al. erzielt werden ( $p=0.003$ ). Die Probanden bei Sinniger et al. erreichten nach 12 Monaten eine statistisch signifikante Senkung des Medians [Range] von 233 [175-330] auf 88 [-4-180] ( $p=0.018$ ). Sahn et al. berichtete, dass unter den sechs Morbus Crohn Patienten, die anfangs eine milde bis moderate Krankheitsaktivität ( $wPCDAI >12.5$ ) hatten, drei eine klinische Remission erreicht haben ( $wPCDAI <12.5$ ). Von den sechs Colitis Ulcerosa Patienten mit aktiver Krankheit ( $PUCAI >10$ ) erreichten zwei eine klinische Remission ( $PUCAI <10$ ).

### 3.4 Evidenzniveau der Resultate

Anzahl Studien	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	overall score
Outcome: Entzündungswert (Fäkal Calprotectin)							
3	non-RCT	<b>Serious (-1)</b> Bei allen drei Studien wurden Risiken von Verzerrungen gefunden.	<b>Very serious (-2)</b> Die Stichproben sind bei allen Studien zu klein (9 / 17 / 22 Patienten). Zwei Studien inkludieren Erwachsene, eine Studie 10 bis 21-jährige IBD-Patienten.	<b>No (0)</b> Das PICOT der Studien wurde passend gewählt.	<b>Very serious (-2)</b> Es kann nicht von klinischer Relevanz gesprochen werden (kleine Stichproben). Bei zwei Studien sind nicht alle Messdaten ersichtlich.	<b>Strongly suspected (-1)</b> Es wird von <i>Publication Bias</i> ausgegangen, weil Verbesserung der Lebensqualität und Entzündungswerte beschrieben werden, obwohl es kleine Stichproben sind.	⊕ <b>very low</b>
Outcome: Endoskopie (SES-CD, CDEIS / Mayo-Score)							
3	non-RCT	<b>Serious (-1)</b> Einige Verzerrungen wurden in allen drei Studien gefunden.	<b>Very serious (-2)</b> Zwischen allen 3 Studien gibt es eine grosse Heterogenität des Krankheitsgrades (mild - schwer) bei Studienstart.	<b>Serious (-1)</b> Bei Sahn et al. wurde die Endoskopie nicht als Teil der Studie beschrieben. Daher wurde sie auch nur bei 4/22 Probanden verglichen.	<b>Very serious (-2)</b> Durch die kleine Stichprobe kann nicht von klinischer Relevanz gesprochen werden.	<b>Strongly suspected (-1)</b> Von <i>Publication Bias</i> wird ausgegangen, weil bei taVNS von einer effektiven Therapie auf die Kohorte gesprochen wird, obwohl es kleine Stichproben sind.	⊕ <b>very low</b>
Outcome: Krankheitsaktivität (CDAI, wPCDAI / PUCAI)							
3	non-RCT	<b>Serious (-1)</b> Bei allen drei Studien wurden Resultat-Verzerrungen festgestellt.	<b>Very serious (-2)</b> Bei allen Studien handelt es sich um ein unterschiedliches PICOT.	<b>No (0)</b> Der Krankheitsindex CDAI, wPCDAI oder PUCAI ist ein wichtiger Teil der Beurteilung des Krankheits-Stadiums. Dieser wurde bei allen drei Studien gemessen.	<b>Very serious (-2)</b> Es kann nicht von klinischer Relevanz gesprochen werden, weil die Stichprobe klar unter 400 Teilnehmern liegt. Somit ist die <i>rule-of-thumb</i> nicht erreicht worden.	<b>Strongly suspected (-1)</b> Es wird von <i>Publication Bias</i> ausgegangen, weil in einer Studie von klinisch bedeutungsvollen Krankheitsaktivitäts-Reduktion geschrieben wird, obwohl bei allen Studien kleine Stichproben sind.	⊕ <b>very low</b>

Abbildung 4: GRADE Evidenzniveau

Die Evidenzniveaus wurden bei allen drei *Outcomes* als sehr tief eingestuft. Die beiden Hauptgründe für die Herabsetzung des Evidenzniveaus sind die kleinen Stichproben und die Verzerrungen, die in allen drei Studien festgestellt wurden. Auch beim *Publication Bias* mussten Abzüge gemacht werden, weil beispielsweise die taVNS als effektive Therapie beschrieben wurde und von klinisch bedeutungsvoller Krankheitsaktivitätsreduktion gesprochen wurde. Aufgrund von nicht ersichtlichen und auf Anfrage nicht verfügbaren Daten, mussten bei *Imprecision* Punkte abgezogen werden. Eine ausführliche GRADE Tabelle zu den jeweiligen *Outcomes* befindet sich im Anhang 7.5.

## 4 Diskussion

### 4.1 Hauptresultate

Alle inkludierten Studien untersuchten den Einfluss der Vagusnervstimulation auf Entzündungsaktivität bei Morbus Crohn Patienten, bei Sahn et al. zusätzlich Colitis Ulcerosa Patienten. Eine Senkung des Entzündungswertes Fäkal Calprotectin konnte im Verlauf bei allen drei Studien erreicht werden. D’Haens erzielte sowohl in der statistischen Analyse von allen Patienten als auch in der Monotherapiegruppe ohne TNF-alpha-Inhibitor-Behandlung einen statistisch signifikanten Wert, trotz kleiner Stichprobe. Die Unterteilung in eine Gruppe, ohne biologische Therapie, könnte ein gewisses Bewusstsein über den Einfluss der TNF-alpha-Hemmer auf die Resultate zeigen. Einzig das FC wurde in dieser Population gemessen. Für zukünftige Studien wäre es wertvoll, eine Kontrollgruppe mit TNF-alpha-Inhibitoren als Vergleich heranzunehmen, um allfällige Unterschiede der Vagusnervstimulation auf Patienten mit oder ohne biologische Therapie zeigen zu können.

In der Studie von Sahn et al. konnte im Vergleich der beiden Gruppen *taVNS-first* und *sham-first* nach zwei bis vier Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied des FC gezeigt werden. Durch fehlende Angaben der Patientengruppen und des Randomisierungsprozesses sind diese Resultate mit Vorsicht zu betrachten und erlauben keine Interpretation. Im Allgemeinen ist zu erwähnen, dass FC ein spezifischer Marker für IBD ist(26; siehe Anhang 7.3.1), was einen Vergleich zu anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis unter Vagusnervstimulation erschwert.

Eine Verminderung der endoskopischen Scores CDEIS und SES-CD konnte ebenfalls in allen drei Studien erzielt werden. Sinniger et al. erreichte eine signifikante Differenz des SES-CD im Verlauf. Dazu muss gesagt werden, dass der Range der Werte bei T0 von [0-11] reicht und bei 12 Monaten von [0-13]. Die kleinen Stichproben machen eine klinisch relevante Interpretation unmöglich.

Im Allgemeinen zeigen Studien, dass Patienten mit endoskopischer Genesung eine längere Remission hatten, weniger Tage hospitalisiert waren und eine Endoskopie somit als wichtiger therapeutischer Endpunkt herangezogen werden muss(39–41). Als wesentlicher Nachteil der endoskopischen Untersuchung wird geltend gemacht, dass sie invasiv und teuer ist. Zudem sind wiederholte endoskopische Verfahren aufwendig und unangenehm für die Patienten(42).

Bezüglich Krankheitsaktivität konnte in allen Studien eine Senkung der Indexe CDAI, wPCDAI und PUCAI mittels Vagusnervstimulation erreicht werden. Da bei diesen Krankheitsindexen subjektive Wahrnehmungen wie das allgemeine Wohlbefinden und Bauchschmerzen einfließen, ist ein Vergleich zu Entzündungsparametern wie dem FC oder CRP kaum gegeben(34,35). In einer Observationsstudie von Kerur et al. zeigten pädiatrische Patienten mit Colitis Ulcerosa einen signifikanten Unterschied der subjektiven klinischen Symptome und dem einhergehenden inflammatorischen Zustand des Dickdarms. Es wurde darauf verwiesen, dass sowohl die Erhebung der klinischen Symptomatik als auch der Schweregrad der endoskopischen Erkrankungen angezeigt ist(36). Im Gegensatz dazu zeigten Studien über die Vagusnervstimulation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine signifikante Korrelation zwischen den Entzündungswerten und einem mit dem CDAI vergleichbaren subjektiven Krankheitsaktivitätenindex (DAS-28-CRP), welche beide signifikant verbessert werden konnten(37,38).

Die Resultate, die bei Sinniger et al. und D’Haens et al. eine statistisch signifikante Differenz des CDAI erreichten, könnten die subjektive Wahrnehmung einer Symptomverbesserung der Patienten widerspiegeln, welche laut genannten Studien nicht zwingend mit einem Rückgang der Entzündung korrelieren müssen. Der Einfluss eines möglichen Placebo-Effektes auf den CDAI kann nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten über ihre Behandlung im Klaren waren und es keine randomisierte Kontrollgruppe ohne VNS-Therapie gab. Um dies wissenschaftlich belegen oder widerrufen zu können, sind randomisierte Studien mit Kontrollgruppen unabdingbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein einziger Parameter als Auswertung kein ausreichendes Bild über den Einfluss der Vagusnervstimulation auf die Entzündungsaktivität und den Gesundheitszustand des Patienten vermittelt und die subjektiven Symptome mit der endoskopischen Krankheitsaktivität nicht immer korrelieren(43). Die Resultate dieses Reviews zeigen eine Verminderung aller untersuchten Outcomes, die teilweise signifikant ausfällt. Nicht alle Daten, die in den inkludierten Studien erhoben wurden, konnten in diesem Review analysiert werden. Daher stellt sich die Frage, wie repräsentativ die Outcomes für die Entzündungsaktivität bei Patienten mit IBD sind.

## 4.2 Limitationen

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist es wichtig, die Heterogenität der drei inkludierten Studien in Bezug auf Population (Altersrange von 10-75 Jahren, Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa Patienten), Interventionsart (invasiv versus non-invasiv), Interventionsdauer (16 Wochen bis 12 Monate) und der Bedingungen, unter denen die *Outcomes* untersucht wurden (z. B. Ausgangswerte T0 mit und ohne erhöhte Entzündungswerte, Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren) zu betrachten. Hinzu kommt, dass das Evidenzniveau aller *Outcomes* bei *very low* liegt. Einerseits hängt dies mit den vorhandenen *Publication Bias*, aber auch mit den kleinen Stichproben zusammen. In keiner Studie wurde der *minimal clinical important difference (MCID)* der *Outcomes* erwähnt, was keine Aussage über die klinische Relevanz zulässt. D'Haens et al. erwähnt in der Diskussion «*clinical meaningful results*», was ein deutlicher Bias darstellt.

Bei allen drei selektierten Studien wurde das gesamthafte Verzerrungsrisiko von *moderate* bis *serious* eingestuft. Dabei ist ein wiederkehrender *Confounder* die Medikation der Patienten und deren mögliche Beeinflussung der Resultate. Insbesondere bei D'Haens et al. kam es während dem Studienverlauf bei 11 von 16 Patienten zu einer Glukokortikoid-Einnahme, obwohl dies explizit als Exklusionskriterium genannt wurde. Des Weiteren haben vier Patienten derselben Studie, während dem Interventionszeitraum eine Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren begonnen oder ausgeschwemmt, auch wenn nur konstante Dosen laut Studienprotokoll erlaubt waren.

Bezüglich der TNF-alpha-Hemmern muss auf eine weitere Limitation hingewiesen werden:

Der cholinerge anti-inflammatorische Weg des Nervus Vagus zeigt seinen Einfluss primär auf die Inhibition von TNF-alpha-Ausschüttung aus den Makrophagen(23–25). Dies sollte nahelegen, den TNF-alpha-Wert als *Outcome* zu untersuchen. In diesem systematischen Review wurde aus Unvollständigkeitsgründen (keine Werte bei Sahn et al. und in der Monotherapiegruppe von D'Haens et al.) und möglicher Verzerrung durch TNF-alpha-Inhibitoren-Einnahme auf eine Analyse verzichtet.

Die Messungen der *Outcomes* führen zu weiteren Verzerrungen. Die 12-monatige Studie von Sinniger et al. hat zwei Patienten in den Berechnungen eingeschlossen, die aufgrund von Zustandsverschlechterung nach drei Monaten die Studie abbrechen mussten. Ihre Werte fließen jedoch sowohl in den Berechnungen des Medians bei T0 wie auch in den Schlussresultaten nach 12 Monaten ein.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass weder die invasive noch die transaurikuläre VNS genügend auf deren anti-entzündlichen Effekt bezüglich der Stimulationsfrequenz erforscht wurde. Es ist unklar, welche Auswirkungen die Modulation der Frequenz von z.B. 1 Hz auf 20 Hz auf die Entzündung haben kann. Aktuelle Studien bezeugen einzig die Wichtigkeit der Stimulationsparameter in der Behandlung verschiedener Erkrankungen(44).

In Anbetracht der genannten Limitationen, müssen alle Resultate mit Vorsicht betrachtet werden.

#### **4.3 Schlussfolgerung**

Mit den drei untersuchten Studien konnte keine aussagekräftige Antwort auf die Forschungsfrage gegeben werden. Die Erforschung des cholinergen entzündungshemmenden Weges des Nervus Vagus und insbesondere die Anwendung dieses Reflexes zur Behandlung von IBD-Patienten steht noch ganz am Anfang. Weiterführende Studien, welche die Vagusnervstimulation über Machbarkeitsstudien hinaus prüfen und die Effizienz auf die Entzündung, aber auch auf subjektive Parameter untersuchen, sind zwingend nötig. Dafür werden grössere Stichproben und randomisierten Kontrollgruppen von Nöten sein. So soll die Erforschung des möglichen Potentials dieses alternativen Behandlungsansatzes vorangetrieben und Patienten zu einer neuen Therapieperspektive verholfen werden. Einerseits für eine Verbesserung der Verträglichkeit und Minderung der Nebenwirkungen, andererseits auch aus finanzieller Sicht. Eine invasive VNS kostet aktuell 30'000-50'000 USD(16), wobei die Kosten für eine taVNS etwa 5'000 USD(45) betragen (0.91 CHF = 1.00 USD)(46).

Wenn künftige Studien die Wirksamkeit von invasiver oder transaurikuläre VNS bestätigen, könnte dies auch für die Osteopathie von grosser Bedeutung sein. Somit wäre die Indikation gegeben, osteopathische Techniken zur Vagusnervstimulation auf die entzündungshemmende Wirkung nicht nur bei gesunden, sondern eben auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu prüfen.

## 5 Danksagung

Unser Dank gebührt insbesondere Manon Dobler und Stéphane Kazorowski für ihre Zeit, ihre konstruktiven Feedbacks und ihr Vertrauen in uns und unser Thema. Nicht vergessen dürfen wir Katia Iglesias, sie hat die Basis gelegt für unser statistisches Wissen, welches wir in diesem Review bereits vermehrt anwenden durften.

Wir bedanken uns auch bei unseren Korrekturleserinnen, Monique Reinl und Evelyne Zopp, für ihre grammatikalische und punktsichere Unterstützung. Und zu guter Letzt möchten wir unseren Dank an Robin Franzen aussprechen, der zu unserer mentalen Gesundheit beigetragen hat und uns immer wieder auf unseren revolutionären Weg zurückgeführt hat.

## 6 Referenzen

1. Dharni K, Singh A, Sharma S, Midha V, Kaur K, Mahajan R, et al. Trends of inflammatory bowel disease from the Global Burden of Disease Study (1990-2019). *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2023 Oct 3 [cited 2023 Nov 28]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01430-z>
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10114):2769–78.
3. Wu D, Jin Y, Xing Y, Abate MD, Abbasian M, Abbasi-Kangevari M, et al. Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *eClinicalMedicine*. 2023 Oct;64:102193.
4. Long M, Ponder. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013 Jul;237.
5. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013 Mar;27(3):e18–24.
6. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380–9.
7. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-1794.e4.
8. Baldassano RN, Piccoli DA. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN PEDIATRIC AND ADOLESCENT PATIENTS. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Jun;28(2):445–58.
9. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147-1159.e4.
10. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov 1;169(11):1053.
11. Chan W, Chen A, Tiao D, Selinger C, Leong R. Medication adherence in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2017;15(4):434.
12. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, Ferrante M. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019 May 26;12:1756284819853208.
13. Spezialitätenliste (SL) - Präparate [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.xn--spezialittenliste-yqb.ch/ShowPreparations.aspx>
14. compendium.ch [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://compendium.ch/product/81983-remicade-trockensub-100-mg>
15. Bashir NS, Hughes A, Ungar WJ. Infliximab Pricing in International Economic Evaluations in Inflammatory Bowel Disease to Inform Biologic and Biosimilar Access Policies: A Systematic Review. *MDM Policy Pract*. 2023 Feb 24;8(1):23814683231156433.



16. Bonaz B. Non-invasive vagus nerve stimulation: the future of inflammatory bowel disease treatment? *Bioelectron Med*. 2023 Nov 29;9:26.
17. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov 1;169(11):1053.
18. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2017 May 12;114(19):331–8.
19. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache*. 2016 Sep;56(8):1317–32.
20. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):529–38.
21. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol*. 2002 Dec 1;1(8):477–82.
22. Young AH, Juruena MF, De Zwaef R, Demyttenaere K. Vagus nerve stimulation as adjunctive therapy in patients with difficult-to-treat depression (RESTORE-LIFE): study protocol design and rationale of a real-world post-market study. *BMC Psychiatry*. 2020 Sep 29;20:471.
23. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000 May;405(6785):458–62.
24. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002 Dec;420(6917):853–9.
25. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Mol Med*. 2003;9(5–8):125–34.
26. Kania AM, Weiler KN, Kurian AP, Opena ML, Orellana JN, Stauss HM. Activation of the cholinergic antiinflammatory reflex by occipitoatlantal decompression and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Osteopath Med*. 2021 Feb 24;121(4):401–15.
27. Fornaro R, Actis GC, Caviglia GP, Pitoni D, Ribaldone DG. Inflammatory Bowel Disease: Role of Vagus Nerve Stimulation. *J Clin Med*. 2022 Sep 26;11(19):5690.
28. Schiweck C, Sausmekat S, Zhao T, Jacobsen L, Reif A, Edwin Thanarajah S. No consistent evidence for the anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in humans: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2023 Dec;S0889159123003793.
29. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
30. Sinniger V, Pellissier S, Fauvelle F, Trocmé C, Hoffmann D, Vercueil L, et al. A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(10):e13911.

31. D'Haens G, Eberhardson M, Cabrijan Z, Danese S, van den Berg R, Löwenberg M, et al. Neuroimmune modulation through vagus nerve stimulation reduces inflammatory activity in Crohn's disease patients: a prospective open label study. *J Crohns Colitis*. 2023 Sep 21;jjad151.
32. Sahn B, Pascuma K, Kohn N, Tracey KJ, Markowitz JF. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation attenuates inflammatory bowel disease in children: a proof-of-concept clinical trial. *Bioelectron Med*. 2023 Oct 18;9:23.
33. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018 Aug;39(3):77–90.
34. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439–44.
35. MDCalc [Internet]. [cited 2024 May 9]. Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3318/crohns-disease-activity-index-cdai>
36. Kerur B, Litman HJ, Stern JB, Weber S, Lightdale JR, Rufo PA, et al. Correlation of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in children and young adults with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2017 May 14;23(18):3322–9.
37. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 19;113(29):8284–9.
38. Marsal S, Corominas H, Agustín JJ de, Pérez-García C, López-Lasanta M, Borrell H, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr 1;3(4):e262–9.
39. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505–12.
40. D'Haens GR, Md M, Baert F. Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides a longer time to relapse. *Gastroenterology*. 2002 Jan 1;122.
41. Huang S, Li L, Ben-Horin S, Mao R, Lin S, Qiu Y, et al. Mucosal Healing Is Associated With the Reduced Disabling Disease in Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Mar 1;10(3):e00015.
42. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug;23(8):1425–33.
43. Bourgonje AR, von Martels JZH, de Vos P, Faber KN, Dijkstra G. Increased fecal calprotectin levels in Crohn's disease correlate with elevated serum Th1- and Th17-associated cytokines. *PLoS ONE*. 2018 Feb 21;13(2):e0193202.
44. Cao J, Zhang Y, Li H, Yan Z, Liu X, Hou X, et al. Different modulation effects of 1 Hz and 20 Hz transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the functional connectivity of the periaqueductal gray in patients with migraine. *J Transl Med*. 2021 Aug 17;19:354.

45. Badran BW, Yu AB, Adair D, Mappin G, DeVries WH, Jenkins DD, et al. Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): Technique, Targeting, and Considerations. *J Vis Exp JoVE*. 2019 Jan 7;(143):10.3791/58984.
46. Schweizer Franken - US-Dollar Währungsrechner | finanzen.ch [Internet]. [cited 2024 May 5]. Available from: [https://www.finanzen.ch/waehrungsrechner/schweizer-franken\\_us-dollar](https://www.finanzen.ch/waehrungsrechner/schweizer-franken_us-dollar)
47. Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2008 Jan;5(1):75–85.
48. Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 2020 Dec 1;83:104–23.
49. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):802–19.
50. Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Med*. 2018 Mar;60(1):29–34.
51. Morris M, Stewart S, Sandborn W, Loftus E, Fowler S, Jones J. Objectifying the Crohn's Disease Activity Index (CDAI): Can We Teach an Old Score New Tricks?: Presidential Poster: 1687. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2013 Oct;108:S508.
52. Shaoul R, Day AS. An Overview of Tools to Score Severity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2021 Apr 12;9:615216.
53. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A Systematic Prospective Comparison of Noninvasive Disease Activity Indices in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1081–8.
54. Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, Its Derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Instruments to Assess in Crohn's Disease. *Can J Gastroenterol*. 1999;13(1):65–73.
55. Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otley A, López VN, et al. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):254–60.
56. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):55–62.
57. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423–32.
58. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis--Mon DM*. 2018 Feb;64(2):20–57.

59. Ruscio MD, Cedola M, Mangone M, Brighi S. How to assess endoscopic disease activity in ulcerative colitis in 2022. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(5):462–70.
60. Koutroumpakis E, Katsanos KH. An Overview of Tools to Score Severity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2016;22(3):183–91.
61. Validity of Outcome Measures. In: Clinical Review Report: adalimumab (Humira) [Internet] [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539018/>

## 7 Anhang

### 7.1 Einschlusskriterien

PICOTS	Einschlusskriterien
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studien mit männlichen und weiblichen menschlichen Patienten, welche an einer chronisch inflammatorischen Darmerkrankung (IBD) leiden</li> <li>- Es wurde jegliche Altersgruppe berücksichtigt</li> <li>- Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa musste vor mind. 3 Monaten diagnostiziert worden sein</li> <li>- Als Zeichen von aktiven Schüben musste ein Laborwert des Fäkal Calprotectin von über 100 µg/g und/oder ein C-reaktives Protein von über 5 mg/l vorliegen.</li> </ul>
<b>Intervention</b>	In dieser Studie wurde die Vagusnervstimulation als Behandlungsmethode näher betrachtet. Inkludiert wurden sowohl invasive, also operativ eingesetzte Stimulatoren wie auch nicht-invasive, zum Beispiel transkutane Stimulatoren übers Ohr.
<b>Control</b>	Falls vorhanden wurden Studien mit Kontrollgruppe, welche eine Scheinbehandlung erhielten, eingeschlossen.
<b>Outcome</b>	<p>Zu den untersuchten <i>Outcomes</i> zählten:</p> <p>Ein gemessener <b>Entzündungswert</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fäkal Calprotectin</li> </ul> <p>Ein spezifischer Krankheitsindex lieferte Informationen über die aktuelle <b>Krankheitsaktivität</b> der Erkrankung bei den Patienten bei Studieneinschluss, dazu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>CDAI Crohn Disease Activity Index</i></li> <li>- <i>wPCDAI weighted Pediatric Crohn Disease Activity Index</i></li> <li>- <i>PUCAI Pediatric Ulcer-active Colitis Activity Index</i></li> </ul> <p>Eine <b>Endoskopie</b>, welche anhand von verschiedenen Scores ausgewertet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>SES-CD Simple Endoscopic Score</i></li> <li>- <i>CDEIS Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i></li> <li>- Mayo-Score</li> </ul>
<b>Time</b>	Als Zeitraum wurde eine Mindestdauer der Datenerhebung von 3 Monaten festgelegt. Dies wurde so gewählt, da frühere Studien zu Vagusnervstimulation bei Depression und Epilepsie zeigen, dass der Effekt der VNS ab etwa 3 Monaten auftritt und möglicherweise mit der Dauer der VNS steigt (47,48).



## 7.3 Beschreibung der *Outcomes* und Messinstrumente

### 7.3.1 Entzündungswert: Fäkal Calprotectin

Um die Entzündung bei IBD zu evaluieren, ist es möglich verschiedene Entzündungswerte zu interpretieren. Das Fäkal Calprotectin ist ein geeigneter Marker, um die Entzündung der Darmschleimhaut (durch entzündliche Erkrankungen wie IBD oder Infektionen) zu beurteilen, da die Calprotectin-Konzentration im Stuhlgang mit der Anzahl Granulozyten im Darmlumen korreliert. FC zeigte eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 73% bei der Erkennung von IBD(49,50).

### 7.3.2 Krankheitsaktivität: CDAI, wPCDAI und PUCAI

Es gibt verschiedene klinische Indexe, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen. Für Morbus Crohn Patienten ist das beispielsweise der *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) oder für Kinder der *weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (wPCDAI). Für Colitis Ulcerosa Patienten gibt es den *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UCAI), der für Kinder angepasste Index heisst *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI)(51–53).

#### CDAI

Der CDAI beurteilt den klinischen Schweregrad einer Morbus Crohn Erkrankung mittels acht Symptomkategorien, welche dann mit einem Wertungsfaktor multipliziert werden. Ein CDAI <150 ist ein Marker für eine Morbus Crohn Remission, ein CDAI >450 ist ein Marker für einen schweren Morbus Crohn(34). Der CDAI zeigte eine Sensitivität von 65.2% und eine Spezifität von 51.1%(51).

#### wPCDAI

Der wPCDAI ist die auf Kinder angepasste und gekürzte Version des CDAI. Dieser Index eignet sich für Kinder und Jugendliche bis und mit 19 Jahren. Bei PCDAI <12.5 liegt eine Remission der Krankheit vor, bei >40 spricht man von einer moderaten Erkrankung, bei >57.5 von einem schweren Morbus Crohn. Der wPCDAI <12.5 hat als *cut-off* Wert eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 93% zur Erkennung der Schleimhautheilung(55,56).

#### PUCAI

Der PUCAI ist die auf Kinder angepasste Version des UCDAI, welcher sechs Symptomkategorien einschliesst. Bei einem PUCAI <10 wird von einer Remission gesprochen, bei 10-34 von einer milden UC, bei 35-64 von einer moderaten und bei ≥65 von einer schweren Erkrankung(57). Der PUCAI zeigte eine hohe Korrelation von 95% mit dem Mayo-Score(52).

### 7.3.3 Endoskopie: CDEIS, SES-CD und Mayo-Score

Endoskopische Scores gelten als Goldstandard, um die Aktivität von Morbus Crohn zu messen. Die am häufigsten verwendeten endoskopischen Scores in Crohn Patienten sind SES-CD und CDEIS(58). Auch für Colitis Ulcerosa gilt die Endoskopie als Goldstandard für Diagnostik und Prognostik(59). Der Mayo-Score ist der am meisten verwendete Index, um die endoskopischen Ergebnisse bei Colitis Ulcerosa Patienten in *Clinical Trials* zu beurteilen(52).

#### CDEIS

Der CDEIS beurteilt das endoskopische Erscheinungsbild in vier Dickdarmsegmenten und im terminalen Ileum und analysiert Ulzeration, Stenosen und das Ausmass dieser Veränderungen(52). CDEIS-Scores liegen zwischen 0 und 44, wobei höhere Scores eine schwerere Krankheit bedeuten(60).

#### SES-CD

Der SES-CD wurde als einfachere Version des CDEIS entworfen. Er beurteilt ebenfalls das endoskopische Erscheinungsbild, jedoch in fünf Segmenten des Ileocolons. Ein Score von  $<2$  besagt eine endoskopische Remission, während eine Reduktion von  $>50\%$  des SES-CD eine endoskopische Antwort bedeutet(52).

#### Mayo-Score

Der Mayo-Score ist der am weitesten verwendete UC-Index in *Clinical Trials*. Für diesen Score werden drei klinische Parameter und der endoskopische Score berechnet(52). Ein Score zwischen 3-5 Punkten zeigt eine milde Krankheitsaktivität, 6-10 Punkte sprechen für eine moderate und 11-12 Punkte bedeuten eine schwergradige Krankheitsaktivität(61).

Zur Unterscheidung von Patienten in Remission lagen Sensitivität bei 85 % und Spezifität bei 91 % für den partiellen Mayo-Score(53).



## 7.4 ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-Randomized Studies – of Interventions)

### ROBINS-I Sinniger et al.

V.Sinniger et al.		
Bias category	Description	Risk of Bias / Bewertung
Bias due to confounding	Patienten 2 und 4 wurden nach 3 Monaten von Studie entfernt da sich ihr klinischer Zustand verschlechterte. Sie erhielten darauf eine andere Behandlung (Ileozäkale Resektion und Medikation Infliximab und Azathioprine) und führten die VNS zusätzlich weiter fort. Ihre Daten wurden dennoch teilweise in Resultate miteingerechnet. Patient 8 wurde in die Studie inkludiert, obwohl der CDAI bei Inklusion nicht >220 war. Patient 1 und 6 nahmen bei Inklusion (und vermutlich während Interventionszeitraum) Azathioprine, was bei der Diskussion nicht erwähnt wurde.	serious
Bias in selection of participants into the study	Teilnehmer vor Start der Intervention selektiert, Start von Intervention und <i>Follow-up</i> in gleichen Zeitabständen (S.3: " <i>Patients were followed up in consultation on inclusion and at 2,4, and 6 weeks, and 2, 3, 6, 9, and 12 months after VNS implantation ...</i> "). Patienten haben zu unterschiedlichen Zeitpunkten Intervention erhalten (zwischen April 2012 und Mai 2016). Es wurde ein Patient eingeschlossen, obwohl er nicht in die ursprünglichen Einschlusskriterien gepasst hat (CDAI <220 statt >220 - zu tiefer Krankheitsindexscore).	moderate
Bias in classification of interventions	Es ist keine Kontrollgruppe vorhanden und alle Teilnehmer haben eine Intervention erhalten. Somit waren weder Teilnehmer noch Studienpersonal <i>blinded</i> . Vorgehen wurde klar und genau beschrieben. Patienten haben unterschiedlich viel Intensität erhalten. Start war 0.25mA und danach wurde so viel erhöht, wie tolerierbar. Individuell tolerierbare Intensität jedoch ersichtlich und klar aufgeführt.	low
Bias due to deviations from intended interventions	Interventionen wurden vermutlich, wie definiert, nach Intensität und Frequenz durchgeführt. Jedoch wurden zwei Patienten nach drei Monaten von Studie entfernt, da sich ihr klinischer Zustand verschlechterte. Sie erhielten darauf eine andere Behandlung (Ileozäkale Resektion und Medikation Infliximab und Azathioprine). Davor wurde eine 6-monatige Pilotstudie gemacht welche in diese Studie zu einem 12-monatigen <i>Follow-up</i> weitergeführt wurde. Alle Patienten haben diesselbe Intervention erhalten (mit individuell angepassten Milliampere bei der VNS).	low
Bias due to missing data	Es sind Daten von allen Patienten vorhanden, welche jedoch teilweise inkomplett sind. Einige Daten wurden nicht erhoben oder nicht in der Studie erwähnt: a) Gut TNFalpha und MIP wurde bei Patient 1 nicht gemessen, b) Gut TNF alpha und MIP fehlen bei P4 nach 3 Monaten, c) alle HRV Daten fehlen bei P2 nach 3 Monaten, d) CDEIS vom P2 und P4 fehlen nach 3 Monaten. Ausserdem sind nur Daten von der <i>Baseline</i> und 12 Monate, respektive 3 Monaten (bei 2 Pat) ersichtlich. Somit fehlen Daten der anderen Messzeitpunkte.	moderate
Bias in measurement of outcomes	Es ist keine Kontrollgruppe vorhanden und alle Teilnehmer haben eine Intervention erhalten. Da keine Kontrollgruppe vorhanden ist, wussten die Teilnehmer, dass sie eine Intervention erhalten würden. <i>Outcomes</i> können vermutlich mehr oder weniger stark vom Wissen des Patienten über Intervention beeinflusst werden. Beim Vergleich zwischen <i>Baseline</i> und 12 Monaten wurden die beiden Patienten, welche nach drei Monaten ausgeschlossen wurden, inkludiert. Dies führt zu Fehlern in der Berechnung des Medians und somit auch der Resultate (Kontrolliert für CRP, TNF-alpha, FC und CDAI).	critical
Bias in selection of the reported result	Es wurden von den Untersuchern keinerlei statistische Tests durchgeführt, daher kann nicht von Signifikanz gesprochen werden. Dies wird auch nicht gemacht. Es wird von einem 16-Mal verringertem TNFalpha gesprochen, jedoch ist es unklar definiert ob Biopsie oder Blutwert.	low
Overall bias		moderate

**ROBINS-I G. D'Haens et al.**

G.D'Haens et al.		
Bias category	Description	Risk of Bias / Bewertung
Bias due to confounding	Während dem Verlauf der Studie waren 11 von 16 Patienten unter Kortikosteroid-Therapie. Orale Kortikosteroide werden als Exklusionskriterium gewertet. Es bleibt jedoch unklar, in welcher Form die Glukokortikoide eingenommen wurden. Während der Studie wurde eine Protokoll-Modifikation vorgenommen und eine stabile Dosis von TNF-Alpha-Inhibitoren während dem Interventionszeitraum erlaubt. Jedoch haben vier Patienten während dem Interventionszeitraum "biologische Behandlung" (TNF-Alpha-Inhibitoren) eingeführt, zwei unter stabiler Dosis, zwei Patienten befanden sich in der Ausschleichphase (wird nur im Anhang beschrieben). In der Diskussion wird nicht darauf eingegangen, dass dies auch ein Einfluss auf die Resultate haben könnte. Die Patienten wurden in eine "Monotherapie-Gruppe" unterteilt, die keine biologische Behandlung bekommen haben. Diese Resultate wurden separat aufgelistet, es besteht also ein gewisses Bewusstsein über den <i>Confounding</i> Effekt. Daten von Patienten welche früher aus Studie ausgetreten sind, wurden als W16 Visits gewertet ("Early termination visits were analysed as week 16 visits.").	serious
Bias in selection of participants into the study	Teilnehmer vor Start der Intervention selektiert, Start von Intervention und <i>Follow-up</i> in gleichen Zeitabständen (Woche -4 ( <i>Screening, Baseline assessment</i> ), 4, 6, 8, 16). Ein Patient trat aus, nach Implantation des Geräts, da er eine Infektion entwickelte. Ausserdem zwei weitere Austritte, unklar zu welchem genauen Zeitpunkt, eine Person auf Grund von " <i>flare of disease</i> " und andere Person wegen nötiger MRI Untersuchung, welche inkompatibel war, mit dem VNS-Gerät. Nach Studienstart wurde Protokoll angepasst, so dass eine stabile TNF-Inhibitor oder Vedolizumab Einnahme während Studie erlaubt ist.	moderate
Bias in classification of interventions	Es ist keine Kontrollgruppe vorhanden. Somit erhielten alle Teilnehmer die Intervention. Studie wurde " <i>open-label</i> " durchgeführt, sprich Teilnehmer und Studienpersonal waren nicht " <i>blinded</i> ". Die durchgeführte Intervention wurde mehrheitlich detailliert beschrieben. Die individuell angepasste Dosis des Ausgangsstrom ist nicht bekannt. Es wird nur der grobe Umfang von 0.25-2.0mA beschrieben. Der Einfluss auf die Resultate ist fraglich.	low
Bias due to deviations from intended interventions	Intervention wurde vermutlich mehrheitlich wie beschrieben durchgeführt. Individuelle Abweichung: Teilnehmer haben Stimulation selber vorgenommen, deshalb ist unklar ob die vorgegebene Dauer und Häufigkeit eingehalten wurde. Allgemeine Abweichung: Eine Person ist ausgetreten wegen Infektion nach Implantation, zwei weitere nach Beginn der Stimulation wegen Verschlimmerung der Krankheit und nötigen MRI, welches mit VNS-Gerät nicht durchführbar war. Es wurde ausserdem eine Änderung am Protokoll vorgenommen und es wurde die Einnahme einer stabile Dosis von TNF-Alpha-Inhibitoren und Vedolizumab während der Studie erlaubt.	moderate
Bias due to missing data	Es wurden keine fehlenden Daten genannt, sprich Daten wurden von allen Teilnehmern erhoben. Jedoch erfolgte der Austritt von zwei Patienten. Es wird erwähnt, dass ihre <i>termination visits</i> analysiert wurden wie Woche 16 visits. Es ist keine vollständige Resultatentabelle mit den individuellen Daten vorhanden. Ausserdem ist eine Tabelle ersichtlich, welche die Daten von 15 Teilnehmer einschliesst, es ist erwähnt dass die " <i>early termination samples were not available for every patient</i> ". Es wird in der Diskussion nicht genauer darauf eingegangen.	moderate
Bias in measurement of outcomes	Da kein <i>Blinding</i> durchgeführt wurde und die Teilnehmer über die Behandlung informiert wurden, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Forscher gehen allerdings nicht darauf ein. Es wurde eine Monotherapiegruppe einzeln analysiert, die keine TNF-alpha-Inhibitoren während der Studie genommen haben. Teilweise fehlen jedoch die Resultate mit Unterscheidung der Gruppen (zB bei TNF-alpha wäre es doch noch spannend gewesen).	moderate
Bias in selection of the reported result	Keine Evidenz von nicht genannten Resultate. Bei allen vordefinierten Messungen werden Resultate genannt. Jedoch werden Resultate als " <i>clinically meaningful</i> " beschrieben, obwohl kein MCID berechnet wurde und die Population sehr klein ist. Ausserdem wird am Schluss geschrieben, dass alle <i>adverse events</i> " <i>mild to moderate</i> " waren, obwohl davor in den Resultaten berichtet wird, dass 8 Patienten mindestens einen " <i>serious adverse event</i> " erlebt haben. Davon sind 50% vor Beginn der Stimulation aufgetreten, was bedeutet, dass die anderen 50% einen potentiellen Zusammenhang mit der Intervention aufweisen könnten.	critical
Overall bias		serious

**ROBINS-I B. Sahn et al.**

B. Sahn et al.		
Bias category	Description	Risk of Bias / Bewertung
Bias due to confounding	17 Teilnehmer nahmen während Interventionszeitraum als begleitende Massnahme Medikamente ein. Zwar durften Dosis und Intervalle der Medikamenteneinnahme nicht geändert werden und es wurde für jede Therapie vorgeschrieben, wie lange sie diese unverändert einnehmen mussten vor Intervention: 5-Aminosalicylate: 4 Wochen, Immunomodulatoren: 8 Wochen, biologische Medikation: 16 Wochen. Medikamente können einen Effekt auf alle erhobenen Outcomes haben und stellen einen potentiellen Störfaktor dar, darauf wird nicht eingegangen in der Diskussion. Zusätzlich haben zwei Teilnehmer ihre Medikation gewechselt während des Interventionszeitraums (W12), wovon ein Patient zu Infliximab gewechselt hat, obwohl dies als Exklusionskriterium erwähnt wird, wegen dem Potential zu "cofounding effects". Die Resultate der Personen mit Medikationswechsel wurden vermutlich in Resultate miteinbezogen. Ausserdem haben beide Gruppen eine Behandlung erhalten (taVNS und Sham: Gruppen haben gewechselt nach zwei Wochen), was auch einen Effekt auf Outcome haben könnte, darauf wurde in Limitationen eingegangen.	serious
Bias in selection of participants into the study	Teilnehmer wurden vor Start der Intervention selektiert, Start von Intervention und Follow-up in gleichen Zeitabständen (S.4: "Subjects were assessed at week 0,2,4,8,12,16 with blood and stool samples"), eine Person wurde in der ersten Woche nach Baseline ausgeschlossen, da sie eine Infektion entwickelte, welche bereits in der Vorgeschichte vorgekommen ist. Es wurden Teilnehmer mit "mild to moderate disease activity" untersucht, Resultate wurden dann auch nur auf diese Population verallgemeinert.	low
Bias in classification of interventions	Genauere Beschreibung der durchgeführten Intervention (Häufigkeit, Dauer, Ort der Stimulation). Jedoch Intensität vage beschrieben (S.4: "The intensity of the stimulation was titrated to subject tolerance ..."). Somit ist nicht klar wie hoch die Intensität der Stimulation bei den individuellen Teilnehmern war. Es wird beschrieben dass Patienten randomisiert 1:1 in die Gruppe taVNS (linkes Ohr) oder Sham (linke Wade) eingeteilt wurden, jedoch ist ersichtlich, dass die beiden Gruppen nicht gleich gross sind. Ausserdem werden keine Angaben zum Randomisierungsprozess gemacht. Patienten und ihre Betreuungspersonen wussten nicht, an welcher Region aktive taVNS durchgeführt wird (blinded). Studienpersonal war nicht blinded.	moderate
Bias due to deviations from intended interventions	Individuelle Abweichungen: Anwendung der taVNS individuell unbetreut durch Teilnehmer selber. Stimulationsanwendung wurde über virtuelle Telekommunikation überprüft, jedoch ist unklar wie oft. Allgemeine Abweichung der Studie: zwei UC-Pat hatten Flare von Erkrankung und haben einen Wechsel der Medikation gebraucht (Prednisone und Infliximab), könnte ein Einfluss auf Outcome FC haben. Es wurde keine Analyse durchgeführt, welche Abweichung der geplanten Intervention korrigiert. Ausserdem ist fraglich, ob die zwei Wochen taVNS und dann der direkte Wechsel nicht zu kurz aufeinander folgte, oder ob dies mit dem "short-term effect of ta-VNS" (Ziel der Studie) vereinbar ist.	serious
Bias due to missing data	Keine individuellen Daten vorhanden der Teilnehmer für Outcomes, nur zusammengefasste Daten in Fliesstext: FC nur von 17/22 Personen evaluiert (Begründung: 5 Pat FC Wert bei baseline <200), HRV nur bei 19/22 Patienten evaluiert (Begründung: 3 Pat nicht kompatibel für HRV Analyse). Obwohl am Ende der Studie steht, dass detaillierte Daten bei den Autoren beantragt werden können, haben diese auf Nachfrage gesagt, dass alle Daten bereits in der Studie vorhanden seien.	serious
Bias in measurement of outcomes	Das Fehlen einer Kontrollgruppe, die über die gesamte Studiendauer scheinbehandelt wurde, sowie das Fehlen von endoskopischen Krankheitsbeurteilung, zur Bewertung des Effekts der taVNS auf Mukosaheilung könnte zu Verzerrungen führen. Die definierten Schwellenwerte zur Interpretation senken das Risiko der Verzerrung. Bei FC-Proben wurden Kontroll-Analysen gemacht (zweimal gemessen). Es wird das Messinstrument PCDAI verwendet, welches eigentlich als Tool für Kinder bis 19J anwendbar ist, in der Studie hatten Teilnehmer jedoch eine Range von 10-21J.	moderate
Bias in selection of the reported result	Es fehlen Tabellen, genaue Werte und statistische Tests. Alle Outcomes wurden nur mit einer Methode gemessen und es werden Resultate von allen Outcomes berichtet. In Resultaten wird der Effekt unterteilt auf Effekt für mild to moderate disease activity (nur 12/22 Pat) und es wird eine Unterteilung in UC und CD Patienten gemacht. Verallgemeinernde Schlussfolgerungen werden vorsichtig gemacht für Personen mit "mild to moderate disease activity".	moderate
Overall bias		serious

## 7.5 GRADE Tabellen

### GRADE Tabelle Entzündungswert (FC)

Grade criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome: Entzündungswert (Fäkal Calprotectin)			
Study Design	RCT	Bei allen Studien handelt es sich nicht um RCT's. Sinniger et al. ist eine Pilot-Studie, D'Haens et al. haben eine prospektive <i>open-label</i> Studie durchgeführt und Sahn et al. ist ein <i>proof-of-concept clinical trial</i> .	
	Non-RCT (starts at low)		
Risk of Bias	No	Die Studie Sinniger et al. inkludiert in den Berechnungen des Medians Patienten, welche aus der Studie ausgeschlossen wurden. In der Studie von D'Haens et al. wurden Kortikosteroide und TNF-alpha-Inhibitoren im Verlauf zugelassen, obwohl diese anfangs als Exklusionskriterien genannt werden. Bei Sahn et al. fehlt die Verblindung des Studienpersonals und in der zweiten Phase des <i>clinical trials</i> gibt es keine Verblindung mehr. Die <i>Outcome</i> Daten wurden nicht von allen Teilnehmern ausgewertet (FC: 17/22 und HRV: 19/22). Zusätzlich haben zwei Teilnehmer ihre Medikation gewechselt, während des Interventionszeitraums (W12), wovon ein Patient zu Infliximab gewechselt hat. Dieses Medikament wurde zu Beginn als Exklusionskriterium erwähnt, wegen dem Potential zu <i>confounding effects</i> .	⊕⊕⊕⊕ high
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Inconsistency	No	Bei allen Studien handelt es sich um ein unterschiedliches PICOT. Die Stichproben sind bei allen Studien klein (9, 16 sowie 22 Patienten). Die Studien von D'Haens et al. und Sinniger et al. inkludieren Patienten von 18-65 respektive bis 75 Jahre und beurteilen eine invasive VNS. Sahn et al. behandelt Patienten im Alter von 10-21 Jahren mit einer taVNS. Zwischen allen Studien gibt es eine grosse Heterogenität bezüglich des Krankheitsgrades von <i>mild</i> bis <i>severe</i> .	⊕⊕⊕ moderate
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Indirectness	No	Das PICOT der einzelnen Studien wurde passend gewählt um das Fäkal Calprotectin zu messen. Dies ist ein wichtiger Wert für die Bestimmung des Entzündungsverlaufs bei Patienten mit IBD.	⊕⊕ low
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Imprecision	No	Es handelt sich um eine sehr kleine Stichprobe bei allen Studien (insgesamt 47 Patienten, klar unter 400 ( <i>rule of thumb</i> )), daher kann nicht von klinischer Relevanz gesprochen werden. Weder bei Sahn et al. noch bei D'Haens et al. sind alle Daten ersichtlich.	⊕ very low
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	Da bei allen Studien eine kleine Stichprobe untersucht wird und stets positiv über die Ergebnisse gesprochen wird, kann von einem <i>Publication Bias</i> ausgegangen werden. D'Haens et al. spricht von Beweis für eine Wirksamkeit und klinischer Relevanz (" <i>clinical meaningful reduction of clinical disease activity</i> ").	
	Strongly suspected (-1)		
Other	Large effect (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

**GRADE Tabelle Endoskopie (SES, CDEIS, Mayo-Score)**

Grade criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome: Endoskopie (SES, CDEIS, Mayo-Score)			
Study Design	RCT	In den untersuchten Studien wurden keine RCTs durchgeführt. Es handelt sich um eine Pilotstudie bei Sinniger et al., eine prospektive <i>open-label</i> Studie bei D'Haens et al. und um ein <i>proof-of-concept clinical trial</i> bei Sahn et al..	
	Non-RCT		
Risk of Bias	No	Die Outcome-Qualität muss heruntergestuft werden, wegen Verzerrungen in den Studien von Sinniger et al. und D'Haens et al.	⊕⊕⊕⊕ high
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Inconsistency	No	Bei allen Studien handelt es sich um ein unterschiedliches PICOT. Die Stichproben sind bei allen Studien klein (9, 16 sowie 22 Patienten). Die Studien von D'Haens et al. und Sinniger et al. inkludieren Patienten von 18-65 respektive bis 75 Jahren und beurteilen eine invasive VNS. Sahn et al. behandelt Patienten im Alter von 10-21 Jahren mit einer taVNS. Zwischen allen Studien gibt es eine grosse Heterogenität bezüglich des Krankheitsgrades von <i>mild</i> bis <i>severe</i> . Auch die Endoskopien wurden an unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt und es wurden unterschiedliche Scores ausgewertet.	⊕⊕⊕ moderate
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Indirectness	No	Um die Entzündungsaktivität zu messen, ist die Endoskopie ein wichtiger Teil. Diese wurde bei allen drei Studien gemessen. Bei Sahn et al. wurde die Endoskopie nicht als Teil der Studie beschrieben. Dennoch wurde bei 4 von 22 Probanden die endoskopischen Veränderungen vor und nach der Studie gemessen und in einer Tabelle dargestellt.	⊕⊕ low
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Imprecision	No	Es handelt sich um eine sehr kleine Stichprobe bei allen Studien (insgesamt 47 Patienten, klar unter 400 ( <i>rule of thumb</i> )), daher kann nicht von klinischer Relevanz gesprochen werden. Weder bei Sahn et al. noch bei D'Haens et al. sind alle Daten ersichtlich.	⊕ very low
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	Durch die kleine Stichprobengröße und weil keine RCT durchgeführt wurden, kann von <i>Publication Bias</i> ausgegangen werden. Die Studie von D'Haens et al. spricht von " <i>clinically meaningful reduction of clinical disease activity...</i> ". Bei Sahn et al. wird die taVNS als " <i>safe and effective in a cohort of pediatric and young adult patients with mild to moderate IBD...</i> " beschrieben.	
	Strongly suspected (-1)		
Other	Large effect (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

**GRADE Tabelle Krankheitsaktivität (CDAI, wPCDAI, PUCAI)**

Grade criteria	Rating	Footnotes	Quality of evidence
Outcome: Krankheitsaktivität (CDAI, wPCDAI, PUCAI)			
Study Design	RCT	In den untersuchten Studien wurden keine RCTs durchgeführt. Es handelt sich um eine Pilotstudie bei Sinniger et al., eine prospektive <i>open-label</i> Studie bei D'Haens et al. und um ein <i>proof-of-concept clinical trial</i> Sahn et al..	<div>⊕⊕⊕⊕ high</div> <div>⊕⊕⊕ moderate</div> <div>⊕⊕ low</div> <div>⊕ very low</div>
	Non-RCT		
Risk of Bias	No	Bei den Studien Sinniger et al. und bei D'Haens et al. wurden Verzerrungen der Resultate festgestellt. Die Qualität des <i>Outcomes</i> ist somit tief.	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Inconsistency	No	Bei allen Studien handelt es sich um ein unterschiedliches PICOT. Die Stichproben sind bei allen Studien klein (9, 16 sowie 22 Patienten). Die Studien von D'Haens et al. und Sinniger et al. inkludieren Patienten von 18-65 respektive bis 75 Jahren und beurteilen eine invasive VNS. Sahn et al. behandelt Patienten im Alter von 10-21 Jahren mit einer taVNS. Zwischen allen Studien gibt es eine grosse Heterogenität bezüglich des Krankheitsgrades (CDAI oder wPCDAI) von <i>mild</i> bis <i>severe</i> .	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Indirectness	No	Der Krankheitsindex CDAI oder PCDAI ist ein wichtiger Teil der Beurteilung der Krankheitsstadiums. Dieser wurde bei allen drei Studien gemessen.	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Imprecision	No	Durch sehr kleine Stichprobe bei allen Studien (insgesamt 47 Patienten, klar unter 400 ( <i>rule of thumb</i> )), kann nicht von klinischer Relevanz gesprochen werden. Weder bei Sahn et al. noch bei D'Haens et al. sind alle Daten ersichtlich.	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)		
Publication Bias	Undetected	Bei allen drei Studien wird klar erklärt, dass grössere, randomisierte und <i>double-blinded</i> Kontrollstudien nötig sind, um die Wirksamkeit zu beweisen, was korrekt ist, bei diesen kleinen Stichprobengrössen. Folgende Aussagen sind dennoch etwas hochangesetzt: Die Studie von D'Haens et al. spricht von " <i>clinically meaningful reduction of clinical disease activity</i> ...". Bei Sahn et al. wird die taVNS als " <i>safe and effective in a cohort of pediatric and young adult patients with mild to moderate IBD</i> ..." beschrieben.	
	Strongly suspected (-1)		
Other	Large effect (+1 or +2)		
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		