

# ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

## Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine)

Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

HTA-Nummer: HT21-04  
Version: 1.0  
Stand: 23.12.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine): Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

## **HTA-Nummer**

HT21-04

## **Beginn der Bearbeitung**

01.10.2021

## **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: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

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

**Autorinnen und Autoren**

- Heidi Stürzlinger, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Thomas Semlitsch, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz, Österreich
- Klaus Jeitler, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz, Österreich
- Cornelia Krenn, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz, Österreich
- Carolin Zipp, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz, Österreich

**Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater**

- Andrea Berghold, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz, Österreich
- Michael Stingl, Facharzt für Neurologie (Facharztzentrum Votivpark), Wien, Österreich

**Inhaltliche Durchsicht**

- Richard Pentz, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

**Schlagwörter:** Restless-Legs-Syndrom, Therapie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Restless Legs Syndrome, Therapeutics, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Restless-Legs-Syndrom.....	8
1.2.2 Therapie des Restless-Legs-Syndroms .....	10
<b>1.3 Versorgungssituation.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>14</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>15</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>16</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	16
4.1.1.1 Population.....	16
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	16
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	17
4.1.1.4 Studientypen.....	18
4.1.1.5 Studiendauer .....	18
4.1.1.6 Publikationssprache.....	18
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	18
4.1.1.8 Einschluss von Studien, welche die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	19
4.1.2 Informationsbeschaffung .....	19
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	19
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	20
4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	21
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	21
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	21
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	22
4.1.3.3 Metaanalysen .....	23
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen .....	24

4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	24
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage .....	25
<b>4.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>26</b>
4.2.1	Interventionskosten .....	26
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen .....	26
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	26
4.2.2.1.1	Studientypen .....	26
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	26
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug .....	26
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien .....	26
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	27
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	27
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	27
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese .....	28
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>28</b>
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	28
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	28
4.3.3	Informationsaufbereitung .....	29
<b>4.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>30</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen .....	30
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	30
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	31
<b>4.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung .....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>33</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>		<b>38</b>
<b>Anhang B – Interviewleitfaden für die Betroffenenbefragung.....</b>		<b>39</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung einer RLS-Symptomatik .....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	18
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	25
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	27

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EN	Einschlusskriterien Nutzenbewertung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
IRLS	International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLMS	Periodic Limb Movement in Sleep
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
TSLR	Traction Straight Leg Raise
UE	unerwünschte Ereignisse

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag**

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment (HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **1.2 Medizinischer Hintergrund**

#### **1.2.1 Restless-Legs-Syndrom**

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) – auch bekannt als Syndrom der unruhigen Beine, Wittmaack-Ekbom-Syndrom oder Willis-Ekbom Disease, ICD 10: G25.81 – ist eine neurologische Erkrankung, die sich durch einen unkontrollierbaren Bewegungsdrang und Missempfindungen der Beine (z. B. Kribbeln, Brennen, Ziehen, Schmerzen), seltener der Arme, äußert, die sich auf Bewegung hin vorübergehend bessern [1,2].

Das Vorliegen eines RLS wird klinisch diagnostiziert, basierend auf einer ausführlichen Anamnese einschließlich einer körperlichen Untersuchung mit Labordiagnostik. Dabei sind

fünf essenzielle Diagnosekriterien der International Restless Legs Syndrom Study Group (IRLSSG) richtungsweisend [3]:

- 1) Bewegungsdrang und unangenehmes Empfinden in den Beinen
- 2) Verschlechterung oder gehäuftes Auftreten der Symptomatik in Ruhesituationen (z. B. bei langem Sitzen oder beim Liegen)
- 3) Besserung der Beschwerden bei körperlicher Aktivität
- 4) Auftreten bzw. Verschlechterung der Beschwerden abends oder in der Nacht
- 5) keine Rückführbarkeit der Symptomatik auf eine Begleiterkrankung

Gemäß der IRLSSG müssen alle fünf Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose RLS zu stellen. Im Falle der Diagnostik bei Kindern sollte darauf geachtet werden, dass die Symptombeschreibung in deren eigenen Worten erfolgt [4,5].

RLS führt bei der Mehrzahl der Betroffenen zu Ein- und Durchschlafstörungen mit häufigem Erwachen, Aufstehen und Umhergehen [1,3,6]. Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Limb Movement in Sleep [PLMS]) treten bei bis zu 80 % der RLS-Patientinnen und -Patienten auf [3,7,8]. Die Schlafstörungen beeinträchtigen oftmals tagsüber die kognitiven Fähigkeiten. RLS-Patientinnen und -Patienten weisen häufig eine verminderte Lebensqualität sowie Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit (z. B. Depression, Ängstlichkeit, soziale Isolation) auf [9-11]. Darüber hinaus ist RLS mit Multimorbidität und einem generell verschlechterten Gesundheitszustand assoziiert [12]. So wird in Beobachtungsstudien bei Personen mit RLS ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität berichtet [13-15].

Der Schweregrad des RLS wird mithilfe der IRLSSG Rating Scale (IRLS) beurteilt. Diese Skala umfasst zehn Fragen mit einer maximal erreichbaren Punktezahl von 40. Je höher der Punktescore ist, desto stärker sind die Symptome der Betroffenen ausgeprägt [3,8,16].

Mit einer Gesamtprävalenz von 4 % bis 10 % zählt das RLS zu einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland [6,17-19]. Von einem klinisch relevanten, behandlungsbedürftigen RLS – d.h. wenn eine RLS-Symptomatik häufig auftritt (an mehr als 5 Tagen pro Woche) sowie der Schweregrad und die Häufigkeit der Symptome die Lebensqualität oder die Funktionalität einer Patientin / eines Patienten im Alltag erheblich einschränken – sind in etwa 1,3 % der Erwachsenen betroffen [20]. Die Prävalenz von RLS ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern [17,18]. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied könnte weitgehend auf Schwangerschaften zurückzuführen sein, da bei nulliparen Frauen – solchen, die noch kein Kind geboren haben – RLS in etwa gleich häufig vorkommt wie bei Männern [4,18]. Das Risiko, an RLS zu erkranken, erhöht sich graduell für Frauen mit einem Kind, zwei bzw. drei oder mehreren Kindern [18]. Die Prävalenz von RLS

steigt mit zunehmendem Alter [7,17,21]. Bevölkerungsbasierte Studien aus UK, USA, Türkei, China und Brasilien zeigen, dass die Prävalenzraten bei Kindern um ca. 50 % niedriger sind als bei Erwachsenen [22].

Die erbliche Veranlagung stellt einen zentralen Risikofaktor für die Entstehung von RLS dar. Bei ca. einem Drittel der Betroffenen ist ein Verwandter 1. Grades ebenfalls an RLS erkrankt [3,7]. Der Konsum bestimmter Nahrungs- und Genussmittel (z. B. Alkohol, Nikotin, Koffein oder Schokolade) sowie die Einnahme von Medikamenten kann die RLS-Symptomatik verstärken [3,23].

Je nach Ursache werden zwei Formen des RLS unterschieden: das primäre RLS (idiopathisch oder autosomal-dominant erblich) und das sekundäre RLS. Beim primären RLS besteht keine anderweitige Grunderkrankung, auf welche die Symptome des RLS zurückzuführen sind. Beim sekundären RLS kann eine andere Grunderkrankung vorliegen, die mit einem RLS einhergeht (z. B. Eisenmangel, Anämien, Urämie, Polyneuropathie, Niereninsuffizienz) oder eine Schwangerschaft bestehen. Das sekundäre RLS kann aber auch medikamentös verstärkt werden. Dies tritt vor allem bei Antidepressiva, Neuroleptika und Antidopaminergika auf [1,3]. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen des primären RLS sind noch nicht vollständig erforscht [3,7].

Das RLS ist eine chronische Erkrankung, deren Verlauf erheblich variieren kann. Mit zunehmendem Alter der Betroffenen verstärken sich die Symptome oftmals bzw. treten gehäuft auf [5,23]. Beim sekundären RLS verschwinden die Symptome in den meisten Fällen, wenn die auslösende Krankheit geheilt ist (z. B. durch Eisensubstitution bei Eisenmangel) oder der auslösende Faktor nicht mehr gegenwärtig ist (z. B. bei Ende der Schwangerschaft) [3,5].

### **1.2.2 Therapie des Restless-Legs-Syndroms**

Die Behandlung eines primären RLS hat zum Ziel, die direkten Symptome und Folgeerscheinungen (z. B. Schlafstörungen) zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern, da es aktuell keine heilende Therapie gibt [23-25]. Das primäre RLS wird heutzutage überwiegend pharmakologisch behandelt.

Als medikamentöse Therapie erster Wahl wird aktuell bei einem mittel bis stark ausgeprägten RLS eine Behandlung mit den Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin empfohlen [3,25]. Während Ropinirol und Pramipexol einen schnelleren Wirkungseintritt bei kürzerer Wirkdauer zeigen, wirkt Rotigotin kontinuierlich, da es als transdermales Therapiesystem („Pflaster“) angewandt wird. L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa oder auch L-DOPA) in Kombination mit dem DOPA-Decarboxylase-Inhibitor Benserazid kommt beim intermittierenden bzw. leichtgradigen RLS zur Anwendung [3,25]. Die Einnahme von Dopaminagonisten führt bei zu hoher Dosierung häufig zu einer sogenannten Augmentation – das heißt Verschlechterung der ursprünglichen Symptome – und geht mit unerwünschten

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schlafstörungen, aber auch Änderungen im Einkaufs- oder Sexualverhalten einher [3,25,26]. Die Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid werden bei RLS nicht mehr empfohlen, da in ihrem Fall ein erhöhtes Risiko für Herzklappenfibrose beobachtet wurde [3]. Eine weitere Therapie erster Wahl sind Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden (Gabapentin, Pregabalin), außer wenn Komorbiditäten (z. B. Übergewicht, moderate bis schwere Depression, Gangunsicherheit, Atemprobleme oder eine Vorgeschichte mit Substanzabusus) vorhanden sind [27].

Als Therapie zweiter Wahl wird aus der Gruppe der Opiode das retardierte Oxycodon in Kombination mit Naloxon in der Behandlung eines mittel bis schwer ausgeprägten RLS empfohlen [1,3,25,28]. Obstipation, Müdigkeit und Benommenheit sind häufige Nebenwirkungen der Opiode.

Für Betroffene mit klinisch nicht-relevantem RLS (milde Symptomatik) sowie bei Patientinnen und Patienten mit klinisch relevantem RLS, bei denen die Arzneimittel nicht wirken oder zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen führen, können nicht medikamentöse Interventionen eine relevante Therapieoption darstellen [24,29]. Es gibt eine Vielzahl nicht medikamentöser Interventionen, von Lebensstiländerung (z. B. Schlafrouninen, bewusste Ernährung, körperliche Aktivität) bis zu manuellen, physikalischen, psychotherapeutischen sowie weiteren Therapien (vgl. Tabelle 1). Ziel der Therapien ist es primär, die Symptome des RLS zu lindern, wobei je nach Intervention unterschiedliche Wirkmechanismen postuliert werden. So sollen manuelle und physikalische Therapien sowie Vibrationsboards zu einer Verbesserung der Durchblutung der Extremitäten führen und vermehrt Sauerstoff in die Muskeln bringen. Transkraniale Stimulationen sollen zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik führen und eine Dopaminausschüttung induzieren. Körperliche Aktivität wiederum soll den Bewegungsdrang lindern, während eine periphere Kühlung mittels Kältetherapie zu einer Freisetzung von Neurotransmittern aus dem zentralen Nervensystem führen soll. Yoga kann die muskuläre Erregbarkeit verringern und eine schnellere Muskelentspannung bewirken [24].

Tabelle 1: Nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung einer RLS-Symptomatik

übergeordnete Interventionskategorie	Interventionen zur Behandlung von RLS (Beispiele)
Lebensstilinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion / Verzicht in Bezug auf bestimmte Genussmittel (z. B. Alkohol, Nikotin, Koffein, Schokolade) oder Medikamente</li> <li>▪ körperliche Aktivität (z. B. Yoga, Radfahren, Walking, Gymnastik, Dehnübungen, aerobes Bewegungstraining)</li> <li>▪ geistig aktivierende Tätigkeiten in Ruhephasen</li> </ul>
Nahrungsergänzungsmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eisensubstitution</li> <li>▪ Vitamine, Mineralstoffe</li> </ul>
manuelle Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Massagen</li> <li>▪ Fußbäder und Wechselduschen</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traction Straight Leg Raise (TSLR)</li> </ul>
physikalische Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wärme- oder Kältetherapien (Kryotherapie, Kaltluftkammer)</li> <li>▪ Vibrationspads, Vibrationsstimulation</li> <li>▪ Infrarottherapie, Nahinfrarotspektrometrie</li> <li>▪ pneumatische Kompressionsverfahren</li> <li>▪ externe Gegenpulsation</li> <li>▪ Magnetfeldtherapie</li> <li>▪ Biofeedback</li> </ul>
elektrische bzw. magnetische Stimulation der Nerven	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ transkranielle Gleichstromstimulation</li> <li>▪ transkranielle Magnetstimulation</li> </ul>
weitere Behandlungsmethoden	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bioresonanz</li> <li>▪ Osteopathie, Counterstrain-Manipulation</li> <li>▪ chinesische Heilkräuter</li> <li>▪ Akupunktur</li> <li>▪ Cannabisprodukte</li> </ul>
Quellen: [3,6,23-26,29-32]	

In Leitlinien zur Therapie des RLS finden nicht medikamentöse Therapien nur am Rande Erwähnung. So werden von der American Academy of Neurology pneumatische Kompressen, transkranielle Magnetstimulation und Infrarotlichttherapie zur Behandlung von RLS-Symptomen auf Basis von Studien mit moderater bis geringer Evidenzstärke empfohlen, während Vibrationsstimulation und transkranielle Gleichstromstimulation explizit nicht empfohlen werden [33]. In der Europäischen Leitlinie zum Management von RLS werden als nicht medikamentöse Therapien Ausdauertraining, Physiotherapien und Infrarotlichttherapie angeführt. Eine Empfehlung wird ob der unzureichenden Evidenz nicht abgegeben [34].

Zu berücksichtigen ist, dass Personen mit RLS auf Eisenmangel untersucht werden sollten und bei Bedarf Eisen oral oder intravenös substituiert werden sollte [3,7]. Eisensubstitutions-therapie wird für RLS-Betroffene mit einem Serum-Ferritin-Wert  $\leq 50$  ng/ml empfohlen [32].

### 1.3 Versorgungssituation

Laut der deutschen Heilmittelrichtlinie [35] ist das RLS nicht als Indikation für die Verordnung eines physiotherapeutischen Heilmittels (manuelle Therapien, physikalische Therapien sowie elektrische bzw. magnetische Stimulation; siehe Tabelle 1) auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung vorgesehen. Explizit ausgenommen ist außerdem die Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen [35,36].

Das Angebot weiterer Methoden zur Behandlung von RLS ist in Deutschland sehr vielfältig, wobei auch in diesem Fall die Kosten dieser Therapien von den Krankenkassen meist nicht übernommen werden [31,36,37]. Einige Krankenkassen unterstützen über freiwillige Satzungsleistungen oder in Form von Bonusprogrammen oder Gesundheitskonten gänzlich

oder teilweise Behandlungen wie Akupunktur, Elektrotherapien, Hydrotherapie, Osteopathie, Yoga, homöopathische Arzneimittel [38]. Versicherten wird empfohlen, sich zunächst bei ihrer Krankenkasse über den Umfang der Vorleistungen zu informieren, die sie im Rahmen des Bonusprogramms erbringen müssen, bzw. über die Höhe der Zuschüsse [39]. Bei schwerwiegendem RLS kann eine Cannabistherapie ärztlich auf Rezept verordnet werden, sofern dafür eine Genehmigung der Krankenkasse vorliegt [40].

Im Rahmen der medikamentösen Therapie sind in Deutschland die drei Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin zur Behandlung eines mittel bis schwer ausgeprägten RLS zugelassen [3,26]. Die häufig eingesetzte Kombination von L-DOPA mit Benserazid ist in Deutschland auch zugelassen [3,26], L-DOPA mit Carbidopa ist hingegen für die Behandlung des RLS nicht zugelassen, desgleichen die Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid [3].

Entsprechend der Vielfalt der nicht medikamentösen Verfahren sind sehr unterschiedliche Voraussetzungen für deren Einsatz bzw. Nutzung nötig. Manuelle und physikalische Therapien erfordern dafür geschulte Physiotherapeutinnen und -therapeuten, ein Yogatraining qualifizierte Yogalehrerinnen oder -lehrer. Für physikalische Therapien ist häufig eine zusätzliche technische Ausstattung nötig. Die Kältetherapie etwa kann als Ganzkörperkälteexposition in einer Kältekammer oder als lokale Therapie durchgeführt werden. Transkranielle Stimulationen erfordern ebenfalls spezielles Equipment und geschultes Personal.

#### **1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden**

Das Thema des vorliegenden HTA-Berichts geht auf den Vorschlag einer Bürgerin zurück. Sie geht davon aus, dass viele Menschen vom RLS betroffen sind und wünscht sich, dass ihm eine größere Aufmerksamkeit zukommt. Insbesondere interessiert sie sich für die Frage, ob es wirksame nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung der Erkrankung gibt.

## 2 Fragestellungen

Daraus ergeben sich die folgenden Forschungsfragen:

- Wie ist der Nutzen nicht medikamentöser Verfahren mit dem Ziel, die direkten Symptome des Restless-Legs-Syndroms zu lindern, im Vergleich zu keiner Behandlung, einer Scheinbehandlung, einer medikamentösen Behandlung oder einem anderen nicht medikamentösen Verfahren jeweils bei Personen jeglichen Alters mit primärem (idiopathischem) Restless-Legs-Syndrom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?
- Wie hoch sind die direkten Kosten der bewerteten Interventionen aus Perspektive der Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung?
- Wie ist die Kosteneffektivität der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention?
- Welche ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte ergeben sich in Zusammenhang mit der Auswahl und Durchführung der Interventionen?

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2019 bis Juli 2020 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine): Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende HTA-Berichtsprotokoll.

Die beauftragten externen Sachverständigen konsultieren Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte (Interviewleitaden siehe Anhang B).

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen HTA-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt) werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

## 4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [41] erstellt.

### 4.1 Nutzenbewertung

#### 4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

##### 4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Personen jeglichen Alters und Geschlechts, die an einem primären (idiopathischen) Restless-Legs-Syndrom (RLS), auch bekannt als Wittmaack-Ekbom-Syndrom oder Willis-Ekbom Disease, leiden (ICD-10: G25.81), aufgenommen.

Ausgeschlossen werden dementsprechend Studien mit Personen mit sekundärem RLS, z. B. als Folge von Schwangerschaft, Eisenmangel, neurologischen oder renalen Erkrankungen oder der Einnahme bestimmter Medikamente, z. B. Arzneimittel gegen Depression oder Übelkeit, sowie Studien mit Personen mit alleinigem PLMS ohne das Vorliegen eines RLS.

##### 4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt jegliches nicht medikamentöses Verfahren mit dem Ziel, die direkten Symptome von RLS zu lindern, dar.

Dazu zählen

- körperliche Aktivitäten wie z. B. Yoga, Radfahren, Walking, Gymnastik,
- manuelle Therapien wie z. B. Massagen, Akupunktur, Fußbäder, Mulligan Traction Straight Leg Raise (TSLR),
- physikalische Therapien wie Wärme- oder Kältetherapie, pneumatische Kompressen, Vibrationspads,
- elektrische bzw. magnetische Stimulationen der Nerven,
- die Reduktion von bzw. der Verzicht auf Alkohol, Nikotin und/oder Koffein,
- die Bioresonanztherapie,
- das Biofeedback,
- die Magnetfeldtherapie,
- die Nahinfrarotlichttherapie und
- die Eisensubstitution (zur symptomatischen Behandlung bei Personen ohne Eisenmangel).

Die Prüfinerventionen können allein oder als Add-on zu einer anderen Therapie, die in der Interventions- und Vergleichsgruppe gleich erbracht wird, untersucht werden (z. B. Akupunktur + L-DOPA vs. L-DOPA allein).

Nicht berücksichtigt werden invasive bzw. chirurgische Verfahren.

Als Vergleichsintervention gelten entweder keine Behandlung bzw. eine Scheinbehandlung, eine medikamentöse Behandlung oder ein anderes nicht medikamentöses Verfahren. Als medikamentöse Behandlung werden jene Arzneimittel berücksichtigt, die als Therapie erster Wahl bei klinisch relevanten RLS gelten (L-DOPA, Dopaminagonisten oder Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden [Gabapentin, Pregabalin]). Nicht medikamentöse Verfahren werden nur dann als Vergleichsintervention herangezogen, wenn sie sich in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. einer Scheinbehandlung oder im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung mit L-DOPA, Dopaminagonisten oder Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden (Gabapentin, Pregabalin) als wirksam und sicher erwiesen haben.

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

#### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität wie etwa
  - Gesamtmortalität,
  - kardiovaskuläre Mortalität,
  - Mortalität durch Suizid
- Morbidität wie etwa
  - kardiovaskuläre Erkrankungen,
  - RLS-Symptomatik,
  - RLS-Häufigkeit und -Dauer,
  - Ein- und Durchschlafstörungen
- Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- unerwünschte Ereignisse (UE)

Ergänzend wird die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte, z. B. RLS-Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Schlafqualität, werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten, z. B. validierten Skalen, erfasst wurden.

#### 4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Personen jeglichen Alters mit primärem (idiopathischem) RLS (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: jegliches nicht medikamentöses Verfahren zur Linderung der direkten RLS-Symptome (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)

EN3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): 1) keine Behandlung / Scheinbehandlung 2) medikamentöse Behandlung mit L-DOPA, Dopaminagonisten oder Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden (Gabapentin, Pregabalin) 3) ein anderes nicht medikamentöses Verfahren zur Linderung der direkten RLS-Symptome
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien der Nutzenbewertung; L-DOPA: Levodopa; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom</p>	

#### 4.1.1.8 Einschluss von Studien, welche die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % der eingeschlossenen Personen erfüllt sind, werden nur dann berücksichtigt, wenn Subgruppenanalysen für Personen vorliegen, welche die Einschlusskriterien erfüllen.

#### 4.1.2 Informationsbeschaffung

##### 4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 07.10.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien.

#### **4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

## **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

### **4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **4.1.3 Informationsbewertung und -synthese**

#### **4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der

Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Personen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

##### **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT-)Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### 4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [43] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [44]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien ggf. Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen.

Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen ( $< 5$ ) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmalere ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [45] angewendet werden.

#### **4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

#### **4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad des RLS.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden.

#### 4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzensaussage führen.

## **4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **4.2.1 Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

### **4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

#### **4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht**

##### **4.2.2.1.1 Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [46], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

##### **4.2.2.1.2 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

##### **4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug**

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

##### **4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 2 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

#### **4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

##### **4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **4.2.2.3 Informationsbewertung**

###### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [47].

### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [48].

#### **4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **4.3 Ethische Aspekte**

#### **4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten der zu untersuchenden Technologie berücksichtigt.

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Informationsbeschaffung wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)

- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Fachgesellschaften oder Selbsthilfegruppen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- die Protokolle zur Dokumentation der Interviews mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [49].

### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

#### **4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

##### **4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente bzw. Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

##### **4.4.2 Informationsbeschaffung**

###### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Social Science Citation Index (SSCI)
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Fachgesellschaften oder Selbsthilfegruppen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

###### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- die Protokolle zur Dokumentation der Interviews mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und /oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [49].

#### **4.4.3 Informationsaufbereitung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

##### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [50] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen. Ergänzend wird die Checkliste aus dem HTA-Core-Model von EUnetHTA [51] geprüft.

##### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [52] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

##### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [53] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

#### **4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des HTA-Berichts ist geplant, ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA zu erstellen [54].

## 5 Literatur

1. Geisler P. Restless-Legs-Syndrome (RLS) [online]. 04.2020 [Zugriff: 20.10.21]. URL: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4hh00dd.han.medunigraz.at/Restless-Legs-Syndrom/K0JQL/doc/>.
2. Ruppert E. Restless arms syndrome: prevalence, impact, and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1737-1750.
3. Bartl M, Trenkwalder C. Aktuelles zur Diagnostik, Therapie und Patienten-versorgung des Restless--Legs--Syndroms. *Internist Prax* 2018; 60(1): 1-14.
4. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014; 15(8): 860-873.
5. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4(2): 101-119.
6. (KBV) KB. Gesundheitsinfos Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine) [online]. 27.05.2020 [Zugriff: 20.10.21]. URL: <https://www.kbv.de/html/3671.php>.
7. Ondo WG. UpToDate - Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults [online]. 15.04.2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults>.
8. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): Cd007834.
9. Becker PM. The biopsychosocial effects of restless legs syndrome (RLS). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(4): 505-512.
10. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 18: S420-423.
11. Scholz H, Benes H, Happe S, Bengel J, Kohnen R, Hornyak M. Psychological distress of patients suffering from restless legs syndrome: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 73.
12. Szentkirályi A, Völzke H, Hoffmann W, Trenkwalder C, Berger K. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. *Neurology* 2014; 82(22): 2026-2033.

13. Li Y, Walters AS, Chiuve SE, Rimm EB, Winkelman JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. *Circulation* 2012; 126(14): 1689-1694.
14. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008; 70(1): 35-42.
15. Li Y, Li Y, Winkelman JW, Walters AS, Han J, Hu FB et al. Prospective study of restless legs syndrome and total and cardiovascular mortality among women. *Neurology* 2018; 90(2): e135-e141.
16. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Ray R, Allen RP et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4(2): 121-132.
17. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165(11): 1286-1292.
18. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164(2): 196-202.
19. AWMF. Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Restless-Legs-Syndrom (RLS) [online]. o.D. [Zugriff: 20.10.21]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/030-081.html>.
20. Nelles S, Köberlein J, Grimm C, Pittrow D, Kirch W, Rychlik R. [Socioeconomic relevance of the idiopathic restless legs syndrome (RLS) in Germany: cost-of-illness study]. *Med Klin (Munich)* 2009; 104(5): 363-371.
21. Bliwise DL. Periodic Leg Movements in Sleep and Restless Legs Syndrome: Considerations in Geriatrics. *Sleep Med Clin* 2006; 1(2): 263-271.
22. Picchietti DL. UpToDate - Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children [online]. 08.09.2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-children>.
23. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Gesundheitsinfos Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine) [online]. 17.03.2020 [Zugriff: 20.10.21]. URL: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Restless-Legs-Syndrome-Fact-Sheet>.
24. Guay A, Houle M, O'Shaughnessy J, Descarreaux M. Current Evidence on Diagnostic Criteria, Relevant Outcome Measures, and Efficacy of Nonpharmacologic Therapy in the Management of Restless Legs Syndrome (RLS): A Scoping Review. *J Manipulative Physiol Ther* 2020; 43(9): 930-941.

25. Silber MH. UpToDate - Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults [online]. 05.05.2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults>.
26. Schuster N. Hilfe bei Zappel-Beinen [online]. 07.06.2021 [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/hilfe-bei-zappel-beinen-126001/seite/alle/>.
27. Silber MH, Buchführer MJ, Early CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. Mayo Clin Proc 2021; 96(7): 1937. 1921.
28. American Academy of Neurology. Practice Guideline: Treatment of Restless Legs Syndrome in Adults [online]. 16.11.16 [Zugriff: 20.10.21]. URL: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/831>.
29. Harrison EG, Keating JL, Morgan PE. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. Disabil Rehabil 2019; 41(17): 2006-2014.
30. Cui Y, Wang Y, Liu Z. Acupuncture for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): Cd006457.
31. Deutsche Restless Legs Vereinigung. Komplementäre Behandlung [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.restless-legs.org/restless-legs/behandlung/komplementaer/>.
32. Deutsche Restless Legs Vereinigung. Eisentherapie beim RLS [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.restless-legs.org/restless-legs/behandlung/eisentherapie/>.
33. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016; 87(24): 2585-2593.
34. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keefe S, Trenkwalder C, Högl B et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. Eur J Neurol 2012; 19(11): 1385-1396.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss,; 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2506/aea573d3890297929646ae551a803b77/HeilM-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-07-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2506/aea573d3890297929646ae551a803b77/HeilM-RL_2021-03-18_iK-2021-07-01.pdf) [Zugriff am 22.10.21].

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Gemeinsamer Bundesausschuss,; 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2624/MVV-RL\\_2021-07-15\\_iK-2021-10-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2624/MVV-RL_2021-07-15_iK-2021-10-05.pdf) [Zugriff am 15.11.21].
37. Krankenkassennetz.de GbmH. Komplementäre Behandlung [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.osteopathie-krankenkasse.de/kostenuebernahme/>.
38. Euro-Informationen (GbR). Alternative Heilmethoden [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/leistungen-gesetzliche-krankenkassen/alternative-heilmethoden/>.
39. Euro-Informationen (GbR). Zuschüsse für alternative Heilmethoden über Bonusprogramm [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/leistungen-gesetzliche-krankenkassen/alternative-heilmethoden/bonusprogramm/>.
40. Deutsche Restless Legs Vereinigung. RLS-Therapie mit medizinischem Cannabis [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.restless-legs.org/restless-legs/behandlung/medizinisches-cannabis/>.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
42. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
43. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
44. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
45. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
46. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
47. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.

48. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 10.2011 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
49. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
50. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
51. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
52. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
53. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
54. Wahlster P, Brereton L, Burns J, Hofmann B, Mozygemba K, Oortwijn W et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
55. Wong SS, 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.

**Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken****Suche nach systematischen Übersichten****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 06, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [55] – High specificity strategy

#	Searches
1	Restless Legs Syndrome/
2	(restless* adj3 leg*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Cochrane database of systematic reviews.jn.
5	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
6	meta analysis.pt.
7	or/4-6
8	7 not (exp animals/ not humans.sh.)
9	and/3,8
10	9 and (english or german).lg.
11	..l/ 10 yr=2016-Current

**2. Health Technology Assessment Database***Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	"Restless Legs Syndrome"[mh]
2	(restless* AND leg* AND syndrome*)[Title] OR (restless* AND leg* AND syndrome*)[abs]
3	#2 OR #1
4	* FROM 2016 TO 2021
5	#4 AND #3

## Anhang B – Interviewleitfaden für die Betroffenenbefragung

Wir bitten Sie um ein Interview, weil wir Erfahrungen von Personen sammeln wollen, die ein RLS mit nichtmedikamentösen Maßnahmen behandelt haben. Wir bedanken uns noch einmal ganz herzlich für Ihre Bereitschaft sich mit uns über dieses Thema zu unterhalten.

Ich werde dieses Gespräch aufnehmen, um es dann später genauer auswerten zu können. Ich werde auch ein paar Notizen machen. Sollten Sie während des Gesprächs Fragen haben, können Sie mir diese jederzeit stellen. Sie können das Gespräch natürlich auch jederzeit abbrechen. Die Aufzeichnung des Gesprächs wird nach der Berichtserstellung gelöscht. Ihre Anonymität wird von uns gewahrt.

Zu Beginn bitte ich Sie, sich kurz vorzustellen, damit wir uns von Ihrer Lebenssituation ein Bild machen können.

### 1. Krankengeschichte

- a. Können Sie uns sagen, seit wann sie an RLS leiden?
- b. Wie wirkt sich das RLS auf Ihren Alltag aus? Können Sie Auswirkungen auf ihren beruflichen und auch ihren privaten Alltag schildern?
- c. Wie wurde das RLS bei Ihnen festgestellt?  
z. B. Wissen Sie woher Ihr RLS kommt? Wurden hierzu Tests durchgeführt? Wie/wer hat RLS bei Ihnen festgestellt? Haben Sie sich professionelle Hilfe geholt (Hausarzt, Facharzt, ...)?
- d. Welche Maßnahmen oder Therapievorschläge haben Sie erhalten?  
z. B. Wurden Ihnen nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Linderung Ihrer Symptome empfohlen? Von wem wurden Ihnen diese empfohlen?
- e. Welche Maßnahmen setzen Sie konkret um oder haben Sie gesetzt, um Ihre Symptome zu lindern?
- f. Welche Maßnahmen/Therapien waren erfolgreich, welche waren weniger erfolgreich? Und wie sind Sie damit umgegangen?

### 2. Erfahrungen im Gesundheitssystem

- a. Wie einfach war es für Sie, Informationen zu den unterschiedlichen Maßnahmen einzuholen? Woher hatten Sie Ihre Informationen?  
z. B. Wie gut fühlen Sie sich über die unterschiedlichen Interventionsmöglichkeiten informiert? Wünschen Sie sich mehr Informationen? Von wem wünschen Sie sich diese Informationen?
- b. Welche Rolle spielt(e) Ihre Krankenversicherung bei der Entscheidung für eine Maßnahme?  
z. B. Gabe es hilfreiche Informationen seitens der KV? Welche Rolle spielte die Frage der Erstattung?
- c. Wie zufrieden waren Sie mit den Maßnahmen? Welche Auswirkungen hatte die jeweilige Maßnahme auf Sie (psychisch, körperlich, Lebenssituation, ...)?
- d. Wie einfach war es, die Therapien, die Sie in Erwägung gezogen haben, auch zu erhalten?
- e. Was würden Sie anderen Betroffenen raten? Gab/Gibt es Hürden, die man vermeiden könnte?

### 3. Erwartungen

- a. Was war Ihnen bei der Behandlung Ihrer Symptome besonders wichtig?
- b. Welche Rolle spielen für Sie nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Linderung der Symptome?  
z.B. Was erwarten Sie sich von einer nichtmedikamentösen Behandlung in Bezug auf Wirkungen und Nebenwirkungen, auf den Zugang zur Maßnahme oder die Kosten?
4. Gibt es noch etwas, das Ihnen zu diesem Thema wichtig ist?

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit genommen haben, an diesem Interview teilzunehmen!