

# ThemenCheck Medizin



Vorläufiger HTA-Bericht

## Restless-Legs-Syndrom (unruhige Beine)

Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

HTA-Nummer: HT21-04  
Version: 1.0  
Stand: 23.02.2023

# 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
- Richard Pentz, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Doris Pfabigan, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, 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
- Anna Gruböck, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Michael Stingl, Facharzt für Neurologie (Facharztzentrum Votivpark), Wien, Österreich

**Informationsspezialistin**

- Daniela Antony, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

**Inhaltliches Review**

- Roman Winkler, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der Berichtserstellung wurden Betroffene konsultiert.

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

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

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

Dieser Bericht wurde durch externe Sachverständige erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt.

Dieser vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Ggf. wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des HTA-Berichts führen.

# HTA-Kernaussagen

## Fragestellungen des HTA-Berichts

- 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?

## Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Insgesamt wurden 22 RCTs zu 17 unterschiedlichen nicht medikamentösen Verfahren der Kategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“, „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“, „sonstige Medizinprodukte“, „Bewegungsinterventionen“ und „sonstige Interventionen“ identifiziert. Im Rahmen der Eisenpräparate wurden ergänzend auch 4 RCTs zur intravenösen Eisengabe eingeschlossen, auch wenn diese Intervention über eine nicht medikamentöse Behandlung im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels hinausgeht. Zu den meisten Verfahren lagen dabei Ergebnisse aus nur 1 einzelnen RCT vor. Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag in allen inkludierten RCTs bei unter 100 Personen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag etwa zwischen 42 und 68 Jahren, und die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wiesen zu Studienbeginn zumeist eine schwere RLS-Symptomatik auf. Die Studiendauer lag im Median bei 5 Wochen (1 Sitzung bis maximal 14 Wochen) und war somit eher kurz.

Hinsichtlich des Nutzens nicht medikamentöser Verfahren beim primären Restless-Legs-Syndrom (RLS) besteht ein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der RLS-Symptomatik durch Niedrigfrequenz-Elektrostimulation, Nahinfrarotlichttherapie, pneumatische Kompression, Kältetherapie, Fußmassagegeräte, Vibrationsboard, Bewegungsinterventionen wie Krafttraining oder Yoga sowie Akupunktur oder Counterstrain Manipulation jeweils im Vergleich zu einer Scheintherapie bzw. keiner entsprechenden Therapie. Für ein Iyengar-Yoga-Programm besteht im Vergleich zu keinem entsprechenden Bewegungsprogramm (Schulungsfilm) zusätzlich ein Anhaltspunkt für eine Verbesserung von Depressivität und Fatigue. Für die Anwendung einer pneumatischen Kompression besteht im Vergleich zu einer

Scheinthherapie neben der RLS-Symptomatik auch ein Anhaltspunkt auf einen Nutzen in Bezug auf den Endpunkt Fatigue. Ein Anhaltspunkt hinsichtlich einer Reduktion von Ein- und Durchschlafstörungen besteht für die Anwendung einer spinalen Gleichstromstimulation im Vergleich zu einer Scheinthherapie.

Ein Anhaltspunkt für einen Schaden im Sinne von erhöhten Nebenwirkungsraten besteht bei Baldrian oder auch der oralen Eisengabe jeweils im Vergleich zu Placebo. Für eine intravenöse Eisengabe, welche jedoch kein nicht medikamentöses Verfahren im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels darstellt, besteht hingegen ein Hinweis auf einen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik und gleichzeitig kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden.

Insgesamt bleiben diese Aussagen aufgrund des Fehlens von RCTs mit mittel- oder langfristigem Follow-up auf Kurzeffekte beschränkt. Zudem ist die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz insgesamt aufgrund der bei vielen Interventionen geringen Studienanzahl mit zusätzlich kleinen Teilnehmerzahlen niedrig bis sehr niedrig. Die vorliegenden Ergebnisse können jedenfalls eine Basis für weitere Forschung darstellen.

Bei den Interventionskosten aus Perspektive der Versicherungsgemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung zeigen sich merkbare Unterschiede sowohl hinsichtlich der Kosten selbst als auch hinsichtlich der Aufteilung auf privat zu tragende versus durch die gesetzliche Krankenversicherung erstattete Kosten. Regelmäßig durchgeführte zeitintensive Einzelbehandlungen wie Akupunktur oder Osteopathie sind deutlich teurer als Gruppentrainings wie Yoga oder gerätegestützte Anwendungen. Leihgeräte für die Heimanwendung (beispielsweise zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation oder zur pneumatischen Kompression) zeigen 2 Vorteile: niedrigere Kosten aufgrund der Eigenanwendung sowie die Möglichkeit der Anwendung zu Hause direkt vor dem Schlafengehen – ein für viele Patientinnen und Patienten optimaler Zeitpunkt. Nicht zuletzt existieren für einige der teuren Interventionen möglicherweise kostengünstige Alternativen, die meist auch mit der Möglichkeit zur selbstständigen Anwendung einhergehen (wie selbstständige Durchführung eines Krafttrainings nach einmaliger Anleitung anstelle der gerätegestützten Krankengymnastik).

Eine Gesamtaussage zur Kosteneffektivität der Interventionen ist nicht möglich, da keine ökonomischen Evaluationen zu dieser Frage identifiziert werden konnten.

Unter den ethischen und sozialen Aspekten ist der hohe Leidensdruck, einhergehend mit finanziellen Belastungen, der Betroffenen als auch Angehörigen zu nennen – mit verstärkter Problematik bei vulnerablen Gruppen. Hier werden auch psychosoziale Belastungen relevant bis hin zu einem Stigmatisierungspotenzial. In der Gesellschaft und / oder beim Gesundheitspersonal fehlendes Bewusstsein für die Erkrankung und ihre (auch nicht medikamentösen)

Therapieoptionen kann Unter- und Fehlversorgung bewirken und steht der informierten Einwilligung und Aufklärung über Therapiemöglichkeiten sowie dem Eingehen auf Präferenzen der Patientinnen und Patienten entgegen. Hinzu kommt im Fall der Eisengabe bei Patientinnen und Patienten ohne Eisenmangel eine möglicherweise nötige Off-Label-Anwendung. Verlagert sich das nicht medikamentöse Therapiespektrum in Richtung der selbstständigen Anwendung zu Hause, so ist – neben dem Vorteil einer höheren Selbstwirksamkeit – der Rolle von Gesundheitskompetenz und Eigenmotivation entsprechendes Augenmerk zu widmen.

Die infrage kommenden Verfahren beinhalten sowohl Medizinprodukte als auch Nahrungsergänzungsmittel oder Bewegungstherapien – sowie Arzneimittel im Fall der intravenösen Eisengabe – und unterliegen daher sehr unterschiedlichen rechtlichen Bestimmungen hinsichtlich der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen, der Erstattung oder der Qualifikationsanforderungen an das Gesundheitspersonal. Durch die untersuchten Interventionen sind keine wesentlichen Ressourcenverschiebungen im Gesundheitssystem zu erwarten, jedoch ergibt sich für die Patientinnen und Patienten bei einigen Maßnahmen ein beträchtlicher organisatorischer Mehraufwand bei regelmäßigen Interventionen vor Ort sowie ein verstärkter Informations- als auch Anleitungsbedarf bei zu Hause anwendbaren Alternativen.

Insgesamt beschränkt sich der Bericht auf jene Interventionen, deren Wirksamkeit in RCTs untersucht wurde. Dadurch wurde möglicherweise nicht das gesamte Spektrum der potenziell zur Verfügung stehenden nicht medikamentösen Verfahren bei RLS berücksichtigt. Kaum untersucht wurden bisher außerdem Patientinnen und Patienten mit leichter bis moderater Symptomatik, obwohl nicht medikamentöse Verfahren für diese sehr relevant sein könnten. Auch unter diesem Aspekt bleibt unklar, inwieweit und bei welchen Patientengruppen nicht medikamentöse Verfahren die medikamentöse Therapie ersetzen oder hinauszögern können, inwieweit sie zu einer Dosisverringerung führen oder primär zusätzliche Symptomerleichterung bieten können. Evidenz aus randomisierten klinischen Studien fehlt des Weiteren völlig für Kinder und Jugendliche, für die die medikamentöse Standardtherapie nur beschränkt zugelassen ist. Auch konnten in den Studienregistern nur wenige derzeit laufende Studien mit geringer Studiengröße zu nicht medikamentösen Verfahren bei RLS identifiziert werden, sodass kurz- bzw. mittelfristig keine wesentliche Verbesserung der Datenlage zu erwarten ist.

***Fazit zur Beantwortung des Anliegens der Themenvorschlagenden:***

Die Evidenz zeigt Anhaltspunkte auf einen Nutzen – vor allem in Hinblick auf die Verbesserung der RLS-Symptomatik – von Niedrigfrequenz-Elektrostimulation, pneumatischer Kompression, Kältetherapie, Fußmassagegeräten, Vibrationsboard, Nahinfrarotlichttherapie, Akupunktur, Counterstrain Manipulation und Bewegungsprogrammen wie Krafttraining der unteren

Extremitäten oder Yoga. Allerdings sind weitere methodisch hochwertige Studien mit ausreichender Teilnehmerzahl und längerem Follow-up wünschenswert, um diese Ergebnisse zu festigen. Darüber hinaus besteht ein Hinweis auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik für eine intravenöse Eisengabe bei Patientinnen und Patienten ohne Eisenmangel, welche allerdings keine nicht medikamentöse Intervention im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels darstellt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>HTA-Kernaussagen .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>15</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>23</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>24</b>
<b>HTA-Überblick.....</b>	<b>27</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>27</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>27</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>27</b>
1.2.1 Restless-Legs-Syndrom .....	27
1.2.2 Therapie des Restless-Legs-Syndroms.....	29
<b>1.3 Versorgungssituation .....</b>	<b>32</b>
<b>1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....</b>	<b>33</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>34</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Methoden Nutzenbewertung.....</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>37</b>
<b>3.3 Methoden ethische Aspekte .....</b>	<b>37</b>
<b>3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>38</b>
<b>3.5 Interviews mit Betroffenen .....</b>	<b>39</b>
<b>4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....</b>	<b>40</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>40</b>
<b>4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....</b>	<b>43</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....</b>	<b>46</b>
4.5.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität .....	53
4.5.2 Ergebnisse zu RLS-Symptomatik.....	53
4.5.3 Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer.....	57
4.5.4 Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen .....	58

4.5.5	Ergebnisse zu Depressivität.....	61
4.5.6	Ergebnisse zu Fatigue (Erschöpfung).....	61
4.5.7	Ergebnisse zu Stress.....	62
4.5.8	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	63
4.5.9	Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	65
4.5.10	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	66
<b>4.6</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse .....</b>	<b>68</b>
4.6.1	Landkarte der Beleglage .....	68
4.6.2	Bewertung des Umfangs nicht publizierter Daten .....	71
4.6.3	Nutzen-Schaden-Abwägung .....	71
<b>5</b>	<b>Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>74</b>
5.1	Interventionskosten.....	74
5.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	78
<b>6</b>	<b>Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>79</b>
6.1	Ergebnisse zu ethischen Aspekten .....	79
6.2	Ergebnisse zu sozialen Aspekten .....	81
6.3	Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....	83
6.4	Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten .....	84
<b>7</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse.....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>87</b>
8.1	HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen .....	87
8.2	HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien .....	89
8.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	91
8.4	Klinische Relevanz.....	91
8.5	Weitere Diskussionspunkte.....	93
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>95</b>
	<b>HTA-Details .....</b>	<b>98</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf.....</b>	<b>98</b>
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	98
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....	99
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll .....</b>	<b>100</b>
A2.1	Nutzenbewertung.....	100
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	100

A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	104
A2.1.3	Informationsbewertung und -synthese.....	106
<b>A2.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>110</b>
A2.2.1	Interventionskosten.....	110
A2.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	110
A2.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht	110
A2.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	111
A2.2.2.3	Informationsanalyse und -synthese.....	112
<b>A2.3</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>112</b>
A2.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	112
A2.3.2	Informationsbeschaffung .....	112
A2.3.3	Informationsaufbereitung .....	113
<b>A2.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>114</b>
A2.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	114
A2.4.2	Informationsbeschaffung .....	114
A2.4.3	Informationsaufbereitung .....	115
<b>A2.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung.....</b>	<b>116</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung .....</b>	<b>117</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>117</b>
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	117
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	117
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	117
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	117
A3.1.2.1.2	Studienregister .....	118
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	119
A3.1.2.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	119
A3.1.2.2.2	Autorinnen- und Autorenanfragen .....	119
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	120
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	121
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>122</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	122
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	152
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>155</b>
A3.3.1	Gesamtmortalität .....	155

A3.3.2	Kardiovaskuläre Mortalität.....	156
A3.3.3	Mortalität durch Suizid.....	156
A3.3.4	Kardiovaskuläre Morbidität.....	156
A3.3.5	RLS-Symptomatik.....	156
A3.3.6	RLS-Häufigkeit und -Dauer .....	176
A3.3.7	Ein- und Durchschlafstörungen .....	178
A3.3.8	Depressivität.....	192
A3.3.9	Fatigue .....	198
A3.3.10	Stress.....	204
A3.3.11	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	208
A3.3.12	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe.....	214
A3.3.13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	215
A3.3.14	Unerwünschte Ereignisse .....	222
<b>A4</b>	<b>Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>236</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bestimmung der Interventionskosten .....</b>	<b>236</b>
<b>A4.2</b>	<b>Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....</b>	<b>247</b>
A4.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	247
A4.2.1.1	Primäre Informationsquellen.....	247
A4.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	248
A4.2.1.3	Resultierender Studienpool .....	249
<b>A5</b>	<b>Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>250</b>
<b>A5.1</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>250</b>
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie .....	250
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte.....	251
<b>A5.2</b>	<b>Soziale Aspekte.....</b>	<b>254</b>
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	254
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte .....	254
<b>A5.3</b>	<b>Rechtliche Aspekte .....</b>	<b>255</b>
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	255
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte .....	257
<b>A5.4</b>	<b>Organisatorische Aspekte .....</b>	<b>260</b>
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie .....	260
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte.....	260
<b>A6</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>264</b>

<b>A7</b>	<b>Topics des EUnetHTA Core Models .....</b>	<b>281</b>
<b>A8</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>282</b>
<b>A8.1</b>	<b>Studienlisten Nutzenbewertung .....</b>	<b>282</b>
A8.1.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	282
A8.1.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	282
<b>A8.2</b>	<b>Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>283</b>
A8.2.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	283
A8.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen .....	284
<b>A8.3</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>285</b>
A8.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten .....	285
A8.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	286
A8.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten und organisatorischen Aspekten .....	287
<b>A9</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>290</b>
<b>A9.1</b>	<b>Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....</b>	<b>290</b>
A9.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	290
A9.1.2	Studienregister .....	293
<b>A9.2</b>	<b>Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....</b>	<b>293</b>
<b>A10</b>	<b>Interviewleitfaden für die Betroffenenbefragung .....</b>	<b>296</b>
<b>A11</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers</b>	<b>298</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung einer RLS-Symptomatik .....	31
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	44
Tabelle 3: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudien-ebene .....	47
Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	69
Tabelle 5: Durchschnittlicher Ressourcenverbrauch, der jeweils direkt bei der Anwendung der Prüf- oder Vergleichsintervention erforderlich ist, pro Patientin / Patient und Halbjahr, in € .....	77
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	103
Tabelle 7: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	109
Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	111
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	119
Tabelle 10: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen .....	120
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	120
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	121
Tabelle 13: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	123
Tabelle 14: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	125
Tabelle 15: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	127
Tabelle 16: Bewegungsinterventionen - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .	128
Tabelle 17: Sonstige Interventionen - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	130
Tabelle 18: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	131
Tabelle 19: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	132
Tabelle 20: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	134
Tabelle 21: Bewegungsinterventionen - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien .....	136

Tabelle 22: Sonstige Interventionen - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien .....	139
Tabelle 23: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien.....	140
Tabelle 24: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien.....	141
Tabelle 25: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien.....	143
Tabelle 26: Bewegungsinterventionen - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien .....	144
Tabelle 27: Sonstige Interventionen - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien .....	145
Tabelle 28: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Charakterisierung der Studienpopulationen.....	146
Tabelle 29: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Charakterisierung der Studienpopulationen.....	147
Tabelle 30: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Charakterisierung der Studienpopulationen.....	149
Tabelle 31: Bewegungsinterventionen - Charakterisierung der Studienpopulationen .....	150
Tabelle 32: Sonstige Interventionen - Charakterisierung der Studienpopulationen.....	151
Tabelle 33: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	152
Tabelle 34: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	153
Tabelle 35: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	154
Tabelle 36: Bewegungsinterventionen - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ...	154
Tabelle 37: Sonstige Interventionen - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	155
Tabelle 38: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität.....	155
Tabelle 39: Ergebnisse zu Gesamtmortalität .....	156
Tabelle 40: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik.....	158
Tabelle 41: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik.....	159
Tabelle 42: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik.....	160
Tabelle 43: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik .....	161

Tabelle 44: Sonstige Interventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik .....	161
Tabelle 45: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik	162
Tabelle 46: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik	163
Tabelle 47: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik	164
Tabelle 48: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik .....	165
Tabelle 49: Sonstige Interventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik .....	165
Tabelle 50: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der RLS-Symptomatik.....	166
Tabelle 51: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Dichotomer Endpunkt) .....	167
Tabelle 52: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Dichotomer Endpunkt) .....	168
Tabelle 53: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt).....	168
Tabelle 54: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt).....	170
Tabelle 55: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt).....	171
Tabelle 56: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt) .....	173
Tabelle 57: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt) .....	174
Tabelle 58: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Häufigkeit und -Dauer.....	176
Tabelle 59: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer (Stetiger Endpunkt).....	177
Tabelle 60: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen .....	178
Tabelle 61: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen .....	178
Tabelle 62: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen .....	179
Tabelle 63: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen .....	179

Tabelle 64: Sonstige Interventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen .....	180
Tabelle 65: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen .....	181
Tabelle 66: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen .....	181
Tabelle 67: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen .....	182
Tabelle 68: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen .....	182
Tabelle 69: Sonstige Interventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen .....	183
Tabelle 70: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Ein- und Durchschlafstörungen .....	184
Tabelle 71: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Dichotomer Endpunkt) .....	185
Tabelle 72: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Dichotomer Endpunkt) .....	185
Tabelle 73: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Dichotomer Endpunkt) .....	186
Tabelle 74: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt) .....	186
Tabelle 75: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt) .....	188
Tabelle 76: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt) .....	189
Tabelle 77: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt) .....	190
Tabelle 78: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt) .....	191
Tabelle 79: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depressivität .....	192
Tabelle 80: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depressivität .....	193
Tabelle 81: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität .....	194

Tabelle 82: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität.....	194
Tabelle 83: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Depressivität.....	195
Tabelle 84: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu Depressivität (Stetiger Endpunkt) .....	196
Tabelle 85: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Depressivität (Stetiger Endpunkt)...	197
Tabelle 86: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Fatigue .....	198
Tabelle 87: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Fatigue .....	198
Tabelle 88: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Stimmung .....	199
Tabelle 89: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Fatigue.....	199
Tabelle 90: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Fatigue.....	200
Tabelle 91: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Fatigue .....	200
Tabelle 92: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Fatigue .....	201
Tabelle 93: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Fatigue (Stetiger Endpunkt) .....	202
Tabelle 94: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Fatigue (Stetiger Endpunkt) .....	202
Tabelle 95: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Fatigue (Stetiger Endpunkt) .....	203
Tabelle 96: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Stress .....	204
Tabelle 97: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität.....	205
Tabelle 98: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung von Stress.....	206
Tabelle 99: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Stress (Stetiger Endpunkt) .....	207
Tabelle 100: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	208
Tabelle 101: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	209
Tabelle 102: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	210
Tabelle 103: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	210

Tabelle 104: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.....	211
Tabelle 105: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (Dichotomer Endpunkt).....	212
Tabelle 106: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (Stetiger Endpunkt).....	213
Tabelle 107: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (Stetiger Endpunkt).....	214
Tabelle 108: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	215
Tabelle 109: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	215
Tabelle 110: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	216
Tabelle 111: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	216
Tabelle 112: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	217
Tabelle 113: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	217
Tabelle 114: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	218
Tabelle 115: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Stetiger Endpunkt).....	219
Tabelle 116: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Stetiger Endpunkt).....	220
Tabelle 117: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Stetiger Endpunkt) .....	221
Tabelle 118: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE.....	223
Tabelle 119: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE.....	223
Tabelle 120: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE.....	224
Tabelle 121: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE	224
Tabelle 122: Sonstige Interventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE ....	225

Tabelle 123: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von SUE .....	225
Tabelle 124: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von SUE .....	226
Tabelle 125: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von SUE .....	226
Tabelle 126: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE .....	227
Tabelle 127: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE .....	227
Tabelle 128: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE .....	227
Tabelle 129: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE .....	228
Tabelle 130: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE .....	229
Tabelle 131: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE .....	231
Tabelle 132: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE .....	232
Tabelle 133: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE .....	233
Tabelle 134: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE .....	234
Tabelle 135: Kosten der Prüfintervention: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel .....	237
Tabelle 136: Kosten der Vergleichsintervention (Dopaminagonisten, Levodopa plus Benserazid, Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden) .....	238
Tabelle 137: Kosten der Prüfintervention: Medizinprodukte zur Elektro- /Magnetstimulation .....	238
Tabelle 138: Kosten der Prüfintervention: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten	239
Tabelle 139: Kosten der Prüfintervention: Bewegungsinterventionen .....	241
Tabelle 140: Kosten der Prüfintervention: sonstige Interventionen .....	242
Tabelle 141: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen .....	243
Tabelle 142: Zuzahlungen .....	243
Tabelle 143: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr .....	245
Tabelle 144: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten .....	251
Tabelle 145: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten .....	254
Tabelle 146: Einbezogene Dokumente .....	256

Tabelle 147: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten ..... 257  
Tabelle 148: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten 260  
Tabelle 149: Domänen des EUnetHTA Core Models..... 281

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erweitertes logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA: Verortung der Aspekte im HTA-Bericht .....	86
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion.....	118
Abbildung 3: Metaanalyse – RLS-Symptomatik (IRLSS-Score); Eisengabe vs. Placebo.....	175
Abbildung 4: Subgruppenanalyse nach verwendetem Eisenpräparat – RLS-Symptomatik (IRLSS-Score); Eisengabe vs. Placebo .....	176
Abbildung 5: Metaanalyse – Ein- und Durchschlafstörungen (PSQI); Yoga vs. Schulungsfilm .....	192
Abbildung 6: Metaanalyse – Depressivität (POMS-Subscore); Yoga vs. Schulungsfilm.....	198
Abbildung 7: Metaanalyse – Fatigue (POMS-Subscore); Yoga vs. Schulungsfilm .....	203
Abbildung 8: Metaanalyse – Stress (PSS-Score); Yoga vs. Schulungsfilm .....	208
Abbildung 9: Metaanalyse – Lebensqualität (RLS-QOL); Eisengabe vs. Placebo .....	222
Abbildung 10: Metaanalyse – Lebensqualität (SF-36); Eisengabe vs. Placebo .....	222
Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	248

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAN	American Academy of Neurology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BÄK	Bundesärztekammer
BDI-II	Beck Depression Inventory - 2nd Edition
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CSM	Counterstrain Manipulation
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EN	Einschlusskriterien Nutzenbewertung
ENS	European Neurological Society
ESRS	European Sleep Research Society
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FCM	Eisencarboxymaltose
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRS	Global Rating Scale
HeilM-RL	Heilmittel-Richtlinie
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRLSS	International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
ITT	Intention to Treat
i. v.	intravenös
JHRLSS	Johns Hopkins Restless-Legs-Syndrome Severity Scale
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LQ	Lebensqualität
m	männlich
M1	primär motorischer Cortex
MCID	minimal clinically important difference (minimal klinisch relevanter Unterschied)
MD	Mittelwertdifferenz
MDI	Major Depression Inventory
MDR	Medical Device Regulation
MI	Myokardinfarkt
MMSE	Mini Mental Status Examination
MOS	Medical Outcomes Study
MPDG	Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz
MW	Mittelwert
NEMV	Nahrungsergänzungsmittelverordnung
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPNS	nichtinvasive periphere Nervenstimulation
NRS	Numerical Rating Scale
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGI-I	Patient Global Impression Improvement
PIRS-20	Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items
PLMS	Periodic Limb Movements in Sleep
p. o.	per os
POMS	Profile of Mood States

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS	Perceived Stress Scale
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RLS-QLI	Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument
RLS-QOL	Restless Legs Syndrome Quality of Life Questionnaire-Abetz
RPE	Rate of Perceived Exertion (Grad der empfundenen Anstrengung)
RR	Risk Ratio
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1	primärer supplementärmotorischer Cortex
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form-36-Fragebogen zur Lebensqualität
SGB	Sozialgesetzbuch
SIT	Suggested Immobilization Test
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
tsDCS	spinale transkutane Gleichstromstimulation
UE	unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

# HTA-Überblick

## 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-Code: G25.81 – ist eine neurologische Erkrankung, die sich durch einen unkontrollierbaren Bewegungsdrang und Missempfindungen in den Beinen (z. B. Kribbeln, Brennen, Ziehen, Schmerzen), seltener in den Armen, 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 5 essenzielle Diagnosekriterien der International Restless Legs Syndrome 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 5 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 Movements 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 (IRLSS) beurteilt. Diese Skala umfasst 10 Fragen mit einer maximal erreichbaren Punktezahl von 40. Je höher der Punktescore ist, desto stärker sind die Symptome bei den 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 – das heißt, 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 oder 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 – Frauen, 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 1 Kind, 2 bzw. 3 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. 1 Drittel der Betroffenen ist eine Verwandte oder 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 können 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 sie 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 1. Wahl wird aktuell bei einem mittel bis stark ausgeprägten RLS eine Behandlung mit den Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin empfohlen [3,25,26]. 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 [3,25,27]. Die Ergot-Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid werden bei RLS nicht mehr empfohlen, da in ihrem Fall ein erhöhtes Risiko für Herzklappenfibrose beobachtet wurde [3,26]. Eine weitere Therapie 1. 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 [26,28].

Als Therapie 2. Wahl wird aus der Gruppe der Opiode das retardierte Oxycodon in Kombination mit Naloxon in der Behandlung eines mittel bis schwer ausgeprägten RLS empfohlen [1,3,25,26,29]. Obstipation, Müdigkeit und Benommenheit sind häufige Nebenwirkungen der Opiode.

Neben der medikamentösen Therapie wird bei Personen mit Ferritinwerten  $\leq 75$  ng/ml auch eine orale oder intravenöse Eisengabe als primäre Therapie empfohlen [26]. Zusätzlich können bei Personen mit RLS auch andere nicht medikamentöse Therapieoptionen angewendet werden [26]. Vor allem 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 diese eine relevante Therapieoption darstellen [24,30]. Es gibt eine Vielzahl nicht medikamentöser Interventionen, von Lebensstiländerung (z. B. Schlafrouninen, bewusste Ernährung, körperliche Aktivität) bis zu manuellen, physikalischen, psychotherapeutischen sowie weiteren Therapien wie z.B. Akupunktur oder Heilkräuter (siehe Tabelle 1). Ziel der Therapien ist es primär, die Symptome des RLS zu lindern, wobei je nach Intervention unterschiedliche hypothetische 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 soll die muskuläre Erregbarkeit verringern und eine schnellere Muskelentspannung bewirken [24].

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

<b>übergeordnete Interventionskategorie</b>	<b>Interventionen zur Behandlung von RLS (Beispiele)</b>
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>▪ Eisengabe (oral)<sup>1</sup></li> <li>▪ Vitamine, Mineralstoffe</li> </ul>
manuelle Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Massagen</li> <li>▪ Fußbäder und Wechselduschen</li> <li>▪ Traction Straight Leg Raise</li> </ul>
physikalische Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wärme- oder Kältetherapien (Kryotherapie, Kaltluftkammer)</li> <li>▪ Vibrationspads, Vibrationsstimulation</li> <li>▪ Infrarottherapie, Nahinfrarot-Spektrometrie</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: [3,6,23-25,27,30-33]	

In der rezenten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) zu RLS werden nicht medikamentöse Therapien als alleinige oder zu Medikamenten zusätzliche Behandlungsoptionen angeführt, wobei die transkranielle Gleichstromstimulation, ein Bewegungstraining bzw. die Infrarotlichttherapie als wirksam beschrieben werden [26]. In älteren internationalen 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,

<sup>1</sup> Im vorliegenden HTA-Bericht wird zusätzlich zur oralen Anwendung von Eisenpräparaten im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels auch eine intravenöse Eisengabe bei Personen ohne Eisenmangel betrachtet, um ein vollständiges Bild hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eisengabe bei RLS zu erhalten.

während Vibrationsstimulation und transkranielle Gleichstromstimulation explizit nicht empfohlen werden [34]. 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 [35].

Zu berücksichtigen ist, dass Personen mit RLS auf Eisenmangel untersucht werden sollten und bei Bedarf Eisen oral oder intravenös substituiert werden sollte [3,7,26]. Eisensubstitutions-therapie wird für RLS-Betroffene mit einem Serum-Ferritin-Wert  $\leq 50$  ng/ml [33] bzw.  $\leq 75$  ng/ml empfohlen [26].

### 1.3 Versorgungssituation

Laut der deutschen Heilmittelrichtlinie [36] ist das RLS nicht explizit 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, kann aber übergeordneten Diagnosegruppen zugerechnet werden. Explizit ausgenommen ist die Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen [36,37].

Das Angebot weiterer Methoden zur Behandlung von RLS ist in Deutschland sehr vielfältig, wobei die Kosten dieser Therapien von den Krankenkassen meist nicht übernommen werden [32,37,38]. Einige Krankenkassen unterstützen über freiwillige Satzungsleistungen oder in Form von Bonusprogrammen oder Gesundheitskonten gänzlich oder teilweise Behandlungen wie Akupunktur, Hydrotherapie, Osteopathie, Yoga, homöopathische Arzneimittel [39]. 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 [40]. Bei schwerwiegendem RLS kann eine Cannabistherapie ärztlich auf Rezept verordnet werden, sofern dafür eine Genehmigung der Krankenkasse vorliegt [41].

Im Rahmen der medikamentösen Therapie sind in Deutschland die 3 Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin zur Behandlung eines mittel bis schwer ausgeprägten RLS zugelassen [3,27]. Die häufig eingesetzte Kombination von L-DOPA mit Benserazid ist in Deutschland auch zugelassen [3,27], 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 Methoden

Dieser HTA-Bericht wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [42] erstellt.

#### 3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen jeglichen Alters (Kinder/Jugendliche und nicht schwangere Erwachsene) mit primärem (idiopathischem) RLS. Die Prüfintervention war die Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren mit dem Ziel, die direkten Symptome des RLS zu lindern. Als Vergleichsinterventionen galten keine Behandlung, eine Scheinbehandlung, eine medikamentöse Behandlung oder ein anderes nicht medikamentöses Verfahren.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität,
  - kardiovaskuläre Mortalität,
  - Mortalität durch Suizid
- Morbidität
  - kardiovaskuläre Erkrankungen,
  - RLS-Symptomatik,
  - RLS-Häufigkeit und -Dauer,
  - Ein- und Durchschlafstörungen,
  - Depressivität,
  - Fatigue (Erschöpfung),
  - Stress
- Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UE)

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Suche 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).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Lag eine solche hochwertige und aktuelle systematische Übersicht vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorinnen- und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

Als Erhebungszeitpunkte für die Nutzenbewertung wurden die Zeitpunkte zu Studienende gewählt. Erfolgt in den Studien auch Erhebungen zu früheren Zeitpunkten (während oder unmittelbar nach der Intervention), blieben diese unberücksichtigt.

Zur Durchführung von Metaanalysen mussten Ergebnisse aus mindestens 2 Studien mit vergleichbarer Intervention und Kontrollintervention zum selben Endpunkt mit vergleichbaren Erhebungsinstrumenten vorliegen. Wurden Ergebnisse zu einem Endpunkt mit mehreren Instrumenten erhoben, erfolgte die Auswahl zur Gegenüberstellung der Studienergebnisse unter Berücksichtigung von Validität, Aussagekraft und Vergleichbarkeit. Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden bei Metaanalysen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Die Berechnung erfolgte mithilfe der Cochrane Collaboration Review Manager Software, Review Manager 5.4.

### **3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung**

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde der durchschnittliche Ressourcenverbrauch bestimmt, der jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich ist. Hierfür wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden – soweit möglich – die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt, ansonsten wurden Schätzwerte aus den Preisen privater Anbieter gebildet. Im Rahmen der hauptsächlich symptomatischen Behandlung des RLS kann von einer länger andauernden, kontinuierlichen Therapie ausgegangen werden, die gemäß Befinden und Ansprechen der Patientinnen und Patienten laufend adaptiert werden kann. Es werden je Intervention die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr anfallenden Kosten angegeben, ausgehend von der in den Nutzenbewertungsstudien [43-56] angewandten Häufigkeit pro Woche. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien wurde nach Kosten-Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen in deutscher oder englischer Sprache gesucht. Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, Embase und in der HTA Database. Die identifizierten Zitate wurden durch 1 Person selektiert und durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### **3.3 Methoden ethische Aspekte**

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien

- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Fachgesellschaften oder Selbsthilfegruppen

Zudem wurden die folgenden Dokumente auf mögliche ethische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Darüber hinaus dienten „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle [57].

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen bzw. aus allen weiteren Dokumenten wurden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet, das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Der Aufarbeitung und Ergebnisdarstellung wurde die Fragensammlung zur ethischen Domäne des HTA-Core-Model des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) [58] zugrunde gelegt.

### **3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

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

Zudem wurden die folgenden Dokumente auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Darüber hinaus dienten „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische und soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle [57].

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen bzw. aus allen weiteren Dokumenten wurden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba 2016 [59] vorgeschlagenen konzeptionellen Rahmen, ergänzend wurde die Checkliste aus dem HTA-Core-Model von EUnetHTA [58] geprüft. Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientierte sich an dem von Brönneke 2016 [60] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten, jene zu organisatorischen Aspekten an dem von Perleth 2014 [61] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

### **3.5 Interviews mit Betroffenen**

Während der Erstellung des vorläufigen HTA-Berichts wurden mit Betroffenen patientenrelevante Aspekte, relevante Subgruppen sowie relevante ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte diskutiert. Die Gespräche erfolgten in Form von telefonischen Einzelinterviews anhand eines strukturierten Interviewleitfadens (siehe Abschnitt A10). Die Aufzeichnungen der Interviews wurden transkribiert und in tabellarischer Form aufgearbeitet.

## 4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

### 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab insgesamt 26 für die Fragestellung relevante RCTs. Dabei handelt es sich um 22 RCTs zu diversen nicht medikamentösen Verfahren. Im Rahmen der Eisengabe als nicht medikamentöse Intervention wurde primär eine orale Einnahme von Eisenpräparaten im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels betrachtet. Um ein vollständiges Bild zum Nutzen und Schaden einer Eisengabe zu erhalten, wurden zusätzlich jedoch auch Studien mit intravenöser Eisengabe als relevant erachtet, welche eine ärztliche Verschreibung und laufende Kontrolle erfordert und kein nicht medikamentöses Verfahren im eigentlichen Sinn darstellt. Ergänzend wurden somit 4 RCTs zu intravenöser Eisengabe eingeschlossen. Es wurden darüber hinaus 6 laufende Studien identifiziert. Ferner wurde 1 Studie mit unklarem Status sowie 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 22.12.2021 statt.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Bei den 26 eingeschlossenen RCTs handelt es sich um 5 Cross-over-Studien sowie 21 Studien mit parallelem Studiendesign, welche unterschiedliche nicht medikamentöse Verfahren bei RLS untersuchten. Die RCTs sind dabei sehr heterogen hinsichtlich der Interventionen. Es wurden insgesamt 17 unterschiedliche Interventionen untersucht, die in die nachfolgend angeführten 5 Interventionskategorien eingeteilt wurden. Die Darstellung der Ergebnisse und der Beleglage erfolgte differenziert nach diesen Kategorien.

- Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel
  - Eisengabe oral (1 Studie)
  - Eisengabe intravenös (i. v.) (4 Studien)
  - Vitamin D (1 Studie)
  - Baldrian (1 Studie)
- Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation
  - Transkranielle Stimulation (3 Studien)
  - Spinale Stimulation (2 Studien)
  - Niedrigfrequenz-Elektrostimulation (3 Studien)
- Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten
  - Nahinfrarotlichttherapie (1 Studie)

- Kältetherapie (1 Studie)
- Fußmassage und / oder Wärmetherapie (1 Studie)
- Vibrationsboard (1 Studie)
- Pneumatische Kompression (1 Studie)
- Bewegungsinterventionen
  - Trauma Release Exercises (1 Studie)
  - Krafttraining (1 Studie)
  - Iyengar Yoga (2 Studien)
- Sonstige Interventionen
  - Akupunktur (1 Studie)
  - Counterstrain Manipulation (1 Studie)

Die Eisengabe erfolgte in 4 RCTs intravenös als Eisencarboxymaltose (Allen 2011 [43], Cho 2016 [46], Cho 2018 [62]) oder Eisensaccharose (Early 2009 [63]). In 1 RCT (Davis 2000 [64]) wurde eine Eisensulfatlösung oral eingenommen. Baldrian (Cuellar 2009 [65]) und Vitamin D (Wali 2019 [66]) wurden oral in Kapselform eingenommen.

In 2 RCTs wurde eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über den supplementärmotorischen Cortex (Altunrende 2014 [67]) bzw. den primär motorischen Cortex und somatosensorischen Cortex (Lanza 2018 [68]) untersucht, in 1 weiteren RCT (Koo 2015 [69]) erfolgte die transkranielle Stimulation über Gleichstromelektroden am primärmotorischen Cortex. Die spinale Stimulation erfolgte in 2 RCTs als transkutane Gleichstromstimulation über Elektroden im Brustwirbelbereich (Heide 2014 [49], Wang 2020 [70]). In den 3 RCTs zur Niedrigfrequenz-Elektrostimulation wurden tragbare Elektrostimulatoren mit Elektroden verwendet. Diese wurden an den Beinen zur Stimulation des Nervus tibialis posterior (Rozeman 2014 [56]) bzw. des Nervus peroneus communis (Buchfuhrer 2021 [45]) angebracht. In der Studie Cho 2021 [47] konnten die Elektroden individuell am Bein im Bereich der größten Schmerzen angebracht werden.

In 5 RCTs kamen unterschiedliche Medizinprodukte zum Einsatz. Die Studie Mitchell 2011 [53] untersuchte ein Nahinfrarotlicht-Therapiesystem, bestehend aus 8 Leuchtdioden-Patches, die direkt auf die Beine aufgebracht wurden, und einem externen Steuergerät. In der RCT zur Kältetherapie (Happe 2016 [48]) erfolgte die Intervention entweder als Ganzkörpertherapie in einer Kältekammer bei -60 °C oder in Form einer lokalen Therapie, bei der -17 °C kalte Luft auf die betroffenen Stellen an den Beinen geleitet wurde. Die Studie Park 2020 [71] untersuchte in 3 Interventionsgruppen ein elektrisches Fußmassagegerät, ein elektrisches Heizkissen zur lokalen Wärmetherapie sowie die Kombination aus Fußmassagegerät und

Heizkissen. In Mitchell 2016 [72] bestand die untersuchte Intervention aus einem Vibrationsboard, auf das sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit gebeugten Knien stellten. Die pneumatische Kompression in Lettieri 2009 [52] erfolgte mittels einer Beinmanschette, die periodisch mit Druckluft aufgeblasen wurde.

4 RCTs untersuchten verschiedene Arten der Bewegungsintervention. In 2 Studien derselben Autorengruppe (Innes 2012 [50], Innes 2020 [51]) wurde ein spezielles Yoga-Programm (Iyengar Yoga) untersucht, wobei die Intervention als Gruppentherapie erfolgte. Die Studie Harrison 2018 [73] untersuchte die Wirksamkeit von Trauma Release Exercises. Dabei erlernen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer Übungen, die eine Anspannung unterschiedlicher Muskelgruppen hervorrufen und ein neurogenes Zittern auslösen. Ein individuelles Sportprogramm mit Krafttraining der unteren Extremitäten an diversen Fitnessgeräten sowie einem Laufbandtraining wurde in 1 weiteren RCT (Aukerman 2006 [44]) untersucht.

In die Kategorie „Sonstige Interventionen“ fielen 2 RCTs. In Raissi 2017 [55] erfolgten 10 Akupunktursitzungen mit Manipulation von 13 bilateralen Akupunkturpunkten. In 1 weiteren RCT (Peters 2012 [54]) kam eine osteopathische Behandlungstechnik, die Counterstrain Manipulation, zur Anwendung. Die Behandlung erfolgte an der unteren Körperhälfte unter Einbeziehung spezifischer RLS-Punkte.

Als Vergleich diente in 18 Studien eine Placebo- bzw. Scheinbehandlung. In 7 RCTs erfolgte ein Vergleich mit keiner entsprechenden Behandlung. In 1 RCT (Raissi 2017) wurde eine Kombinationsbehandlung aus Akupunktur und medikamentöser Therapie mit Gabapentin mit der medikamentösen Therapie allein verglichen. Es konnte kein RCT gefunden werden, in dem unterschiedliche nicht medikamentöse Verfahren direkt miteinander verglichen wurden.

Eine zu Studienbeginn bestehende medikamentöse Therapie des RLS wurde in 12 RCTs über die Studiendauer beibehalten, in 10 RCTs musste sie 1 bis 2 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden. 3 Studien machten dazu keine Angaben. In 4 RCTs aus der Kategorie „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“ wurde jeweils nur eine einzelne Therapiesitzung untersucht. In den übrigen 22 Studien lag die Studiendauer bei 2 bis 14 Wochen. 1 RCT (Early 2009) wurde vorzeitig wegen unzureichender Wirksamkeit der Intervention abgebrochen. Die Intervention wurde überwiegend regelmäßig (zumindest 1-mal wöchentlich bis zu täglich) über die gesamte Dauer angewandt. Lediglich in den RCTs zur intravenösen Eisengabe erfolgte die Intervention nur 1- bis 2-mal zu Studienbeginn. Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag in allen inkludierten RCTs bei unter 100 Personen.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag zwischen etwa 42 Jahren (Wali 2019) und etwa 68 Jahren (Lanza 2018). Der mittlere International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLSS) Score zu Studienbeginn lag in 23 RCTs bei 20 oder

mehr Punkten, was einer schweren RLS-Symptomatik entspricht. In 1 RCT (Wali 2019) litten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Mittel an einem RLS mit moderater Symptomatik (IRLSS-Score  $\geq 15$ ). 2 Studien (Davis 2000, Innes 2012) machten keine Angaben zum Schweregrad der RLS-Symptomatik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu Studienbeginn. Die Erkrankungsdauer war in 16 der 26 RCTs angegeben und lag im Mittel bei etwa 4 Jahren (Lettieri 2009) bis über 20 Jahren (Happe 2016, Mitchell 2016). In 24 RCTs wurden Personen jeglichen Geschlechts untersucht, wobei in 22 RCTs der Anteil der Frauen jeweils höher war. In 2 RCTs (Wali 2019, Rozeman 2014) war der Anteil an Männern höher. In der Studie Koo 2015 waren nur Frauen ab 18 Jahren eingeschlossen, während die Studie Innes 2012 nur übergewichtige postmenopausale Frauen ab einem Alter von 45 Jahren untersuchte. Nur in 2 der 26 RCTs wurden ausschließlich Personen ohne bisherige medikamentöse Behandlung des RLS eingeschlossen (Innes 2012, Koo 2015).

Die Erhebung der Endpunkte zur Wirksamkeit der untersuchten Interventionen erfolgte in allen inkludierten RCTs anhand standardisierter Fragebögen. Dabei kam eine große Anzahl an unterschiedlichen Fragebögen und Skalen zum Einsatz. Das am häufigsten verwendete Instrument zur Erhebung des Schweregrads der RLS-Symptomatik war der IRLSS-Fragebogen mit einer Skala von 0 bis 40, zur Erhebung der Schlafqualität kam am häufigsten der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) einer Skala von 0 bis 21 zum Einsatz. Zur Erhebung der RLS-spezifischen Lebensqualität kamen in der Regel 2 validierte Instrumente – Restless Legs Syndrome Quality of Life Questionnaire-Abetz (RLS-QOL) bzw. Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI) – mit jeweils einer Skala von 0 bis 100 Punkten zum Einsatz. Details zu den jeweils in den RCTs eingesetzten Erhebungsinstrumenten und deren Charakteristika finden sich im Anhang in Abschnitt A3.3.

### 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 26 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 23 der 26 Studien wurden Daten zum Endpunkt RLS-Symptomatik berichtet, die alle auch für die Nutzenbewertung verwertbar waren. In 1 Studie (Davis 2000) war die Erhebung zwar geplant, es wurden jedoch keine Daten berichtet. Daten zum Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen wurden in 18 Studien berichtet, allerdings waren diese Daten aus 2 Studien (Cho 2011, Koo 2015) nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, da lediglich der p-Wert des Gruppenunterschieds zu Studienende berichtet wurde. In 17 Studien waren Daten zu UE berichtet, wobei 8 Studien auch Angaben zu SUE und / oder Studienabbrüchen wegen UE machten. Aus 7 Studien lagen Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und aus 4 Studien zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen vor. Daten zum Endpunkt RLS-Häufigkeit und RLS-Dauer wurden in 2 Studien berichtet. Zu den Endpunkten Depressivität und Fatigue lagen Daten aus jeweils 4 RCTs, zum Endpunkt Stress aus 3 RCTs vor, wobei jedoch die Daten zur Depressivität aus 1 Studie

(Koo 2015) nicht für die Nutzenbewertung verwertbar waren. Daten zur Gesamtmortalität wurden nur in 1 RCT (Park 2020) im Rahmen der UE berichtet. Zu den Endpunkten kardiovaskuläre Mortalität, Mortalität durch Suizid, kardiovaskuläre Erkrankungen und gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte														
	Mortalität			Morbidität								LQ			
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE + Abbruch wegen UE	UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, RLS-QLI, RLS-QOL)
<b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b>															
<i>Eisengabe i. v. vs Placebo</i>															
Allen 2011	-	-	-	-	●	-	●	-	●	-	●	●	-	-	●
Cho 2016	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	●	-	-	●
Cho 2018	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	●	-	-	●
Earley 2009	-	-	-	-	●	●	●	-	-	-	-	●	-	-	-
<i>Eisengabe oral vs Placebo</i>															
Davis 2000	-	-	-	-	x	●	●	-	-	-	●	●	●	-	-
<i>Vitamin D oral vs Placebo</i>															
Wali 2019	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
<i>Baldrian oral vs Placebo</i>															
Cuellar 2009	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	●	●	●	-	-
<b>Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation</b>															
<i>Transkranielle Stimulation vs Scheinbehandlung</i>															
Altunrende 2014	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
Lanza 2018	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-
Koo 2015	-	-	-	-	●	-	○	○	-	-	●	●	-	-	-
<i>Spinale Stimulation vs Scheinbehandlung</i>															

Heide 2014	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wang 2020	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-
<i>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs Scheinbehandlung oder keine Behandlung</i>														
Rozeman 2014	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Buchfuhrer 2021	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	●	●	-	-
Cho 2021	-	-	-	-	●	-	○	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten</b>														
<i>Nahinfrarotlichttherapie vs Scheinbehandlung</i>														
Mitchell 2010	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Kältetherapie vs Scheinbehandlung</i>														
Happe 2016	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	●	●	-
<i>Fußmassage und Wärmerotherapie vs keine Behandlung</i>														
Park 2020	●	-	-	-	●	-	●	-	-	-	●	●	-	-
<i>Vibrationsboard vs Scheinbehandlung</i>														
Mitchell 2016	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pneumatische Kompression vs Scheinbehandlung</i>														
Lettieri 2009	-	-	-	-	●	-	●	-	●	-	-	●	●	-
<b>Bewegungsinterventionen</b>														
<i>Trauma Release Exercises vs Diskussionsrunde zu RLS</i>														
Harrison 2018	-	-	-	-	●	-	●	●	-	●	●	●	-	-
<i>Krafttraining vs keine Behandlung</i>														
Auckerman 2006	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	●	-	-
<i>Yoga vs Schulungsfilme</i>														
Innes 2012	-	-	-	-	-	-	●	●	●	●	-	-	-	-
Innes 2020	-	-	-	-	●	-	●	●	●	●	-	-	-	-
<b>Sonstige Interventionen</b>														
<i>Akupunktur vs keine Behandlung</i>														
Raissi 2017	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-
<i>Counterstrain Manipulation vs Scheinbehandlung</i>														
Peters 2012	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	●	●	-	-
<p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  ○ Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  x Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  i. v.: intravenös; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short-Form-36-Fragebogen; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>														

#### **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 4 Studien als niedrig [43,51,66,71] und für die übrigen 22 Studien als hoch eingestuft [44-50,52-56,62-65,67-70,72,73]. Die Bewertung mit hohem Verzerrungspotenzial beruhte in den meisten Fällen auf einer unklaren Beschreibung der Methode zur Randomisierung und / oder Verdeckung der Gruppenzuteilung, zudem blieb bei der Mehrzahl der Studien eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unklar, da kein Studienprotokoll vorlag. In 7 Studien waren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer hinsichtlich der Intervention nicht verblindet.

Bei 4 Studien mit niedrigem endpunktübergreifendem Verzerrungspotenzial wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für folgende patientenrelevante Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet: Gesamtmortalität bei Park 2020, UE bei Allen 2011 und Park 2020 sowie Ein- und Durchschlafstörungen, Depressivität, Fatigue, Stress und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Innes 2020.

#### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Tabelle 3 gibt vorab einen zusammenfassenden Überblick über die je Endpunkt berichteten Effekte in den 26 inkludierten Studien. Wenn in einer RCT zu einem Endpunkt widersprüchliche Ergebnisse aus unterschiedlichen Erhebungsinstrumenten vorlagen, wurden diese getrennt angeführt. In den nachfolgenden Abschnitten 4.5.1 bis 4.5.10 werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten jeweils getrennt für die unterschiedlichen Interventionskategorien dargestellt. Detailergebnisse zu den Ergebnissen sind im Anhang in Abschnitt A3.3 zu finden.

Tabelle 3: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudienenebene

Studie	Endpunkte															
	Mortalität			Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE	Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, VAS-LQ; RLS-QLI, RLS-QOL)
<b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b>																
<i>Eisengabe i. v. vs Placebo</i>																
Allen 2011	-	-	-	-	↑	-	↔	-	↔	-	↔	-	↔	-	-	↑
Cho 2016	-	-	-	-	↑	-	↔	-	-	-	-	-	↔	-	-	↔
Cho 2018	-	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-	-	-	↔	-	-	↔
Earley 2009	-	-	-	-	↑ (GRS) ↔ (IRLSS)	↔	↔	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
<i>Eisengabe oral vs Placebo</i>																
Davis 2000	-	-	-	-	-	↔	↔	-	-	-	↔	↔	↓	↔	-	-
<i>Vitamin D oral vs Placebo</i>																
Wali 2019	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
<i>Baldrian oral vs Placebo</i>																

Studie	Endpunkte															
	Mortalität			Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE	Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, VAS-LQ; RLS-QLI, RLS-QOL)
Cuellar 2009	-	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-	-	↔	←	↔	-	-
<b>Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation</b>																
<i>Transkranielle Stimulation vs Scheinbehandlung</i>																
Altunrende 2014	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
Lanza 2018 <i>rTMS S1</i>	-	-	-	-	-	-	↑ (VAS-S) ↔ (VAS-FA)	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
Lanza 2018 <i>rTMS M1</i>	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
Koo 2015 <i>tDCS Kathode</i>	-	-	-	-	↔	-	○	○	-	-	-	↔	↔	-	-	-
Koo 2015 <i>tDCS Anode</i>	-	-	-	-	↔	-	○	○	-	-	-	↔	↔	-	-	-
<i>Spinale Stimulation vs Scheinbehandlung</i>																
Heide 2014 <i>tsDCS Kathode</i>	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Studie	Endpunkte															
	Mortalität			Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE	Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, VAS-LQ; RLS-QLI, RLS-QOL)
Heide 2014 <i>tsDCS Anode</i>	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wang 2020	-	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs Scheinbehandlung oder keine Behandlung</i>																
Rozeman 2014 <i>Taktile und propriozeptive Stimulation</i>	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rozeman 2014 <i>Nur taktile Stimulation</i>	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Buchfuhner 2021	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-
Cho 2021	-	-	-	-	↑	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten</b>																
<i>Nahinfrarotlichttherapie vs Scheinbehandlung</i>																

Studie	Endpunkte															
	Mortalität			Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE	Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, VAS-LQ; RLS-QLI, RLS-QOL)
Mitchell 2010	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Kältetherapie vs Scheinbehandlung</i>																
Happe 2016 <i>Lokale Kälte</i>	-	-	-	-	↔	-	↑ (VAS) ↔ (MOS)	-	-	-	-	-	↔	↔	-	↔
Happe 2016 <i>Kältekammer</i>	-	-	-	-	↑	-	↑ (VAS) ↔ (MOS)	-	-	-	-	-	↔	↔	-	↑ (RLS-QLI) ↔ (VAS-LQ)
<i>Fußmassage und Wärmetherapie vs keine Behandlung</i>																
Park 2020 <i>Fußmassage</i>	↔	-	-	-	↑	-	↑ (MOS) ↔ (opt. SQ)	-	-	-	↔	-	↔	-	-	↔
Park 2020 <i>Wärme</i>	↔	-	-	-	↔	-	↑ (MOS) ↔ (opt. SQ)	-	-	-	↔	-	↔	-	-	↔
Park 2020 <i>Massage und Wärme</i>	↔	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-	↔	-	↔	-	-	↔
<i>Vibrationsboard vs Scheinbehandlung</i>																

Studie	Endpunkte															
	Mortalität			Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE	Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, VAS-LQ; RLS-QLI, RLS-QOL)
Mitchell 2016	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pneumatische Kompression vs Scheinbehandlung</i>																
Lettieri 2009	-	-	-	-	↑	-	↑	-	↑	-	-	-	↔	↑	-	↑
<b>Bewegungsinterventionen</b>																
<i>Trauma Release Exercises vs Diskussionsrunde zu RLS</i>																
Harrison 2018	-	-	-	-	↔	-	↔	↔	-	↔	-	↔	↔	-	-	-
<i>Krafttraining vs keine Behandlung</i>																
Auckerman 2006	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
<i>Yoga vs Schulungsfilme</i>																
Innes 2012	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	↑	-	-	-	-	-	-
Innes 2020	-	-	-	-	↑	-	↔	↔	↔	↑	-	-	-	-	-	↔
<b>Sonstige Interventionen</b>																
<i>Akupunktur vs keine Behandlung</i>																

Studie	Endpunkte															
	Mortalität			Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE	Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ (SF-36, VAS-LQ; RLS-QLI, RLS-QOL)
Raïssi 2017	-	-	-	-	↑	-	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Counterstrain Manipulation vs Scheinbehandlung</i>																
Peters 2012	-	-	-	-	↑	-	↔	-	-	-	-	↔	↔	-	-	-
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle ⤴: numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Intervention ohne Angabe der Signifikanz ⤵: numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Kontrolle ohne Angabe der Signifikanz ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied ○ Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. -: keine Daten berichtet GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; i. v.: intravenös; LQ: Lebensqualität; M1: primär motorischer Cortex; MOS: Medical Outcome Study; opt. SQ: optimale Schlafqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; S1: primärer supplementärmotorischer Cortex; SF-36: Short-Form-36-Fragebogen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; tsDCS: spinale transkutane Gleichstromstimulation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; VAS-FA: Visuelle Analogskala – Einschlafqualität; VAS-LQ: Visuelle Analogskala – Lebensqualität; VAS-S: Visuelle Analogskala – Schlafqualität; vs: versus																

#### 4.5.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Daten zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen nur für die Interventionskategorie „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ vor.

##### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Ergebnisse zur Gesamtmortalität wurden nur in 1 Studie (Park 2020) und nur im Rahmen der SUE berichtet. Dabei wurde angegeben, dass es im Studienverlauf in keiner der 4 Studien- gruppen (elektrisches Fußmassagegerät, Wärmekissen, Kombination aus Fußmassagegerät und Wärmekissen bzw. keine Intervention) zu einem Todesfall kam.

Zusammenfassend ergibt sich somit im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden einer Anwendung von Fußmassagegeräten und/oder Wärmekissen bei RLS im Vergleich zu keiner Intervention.

#### 4.5.2 Ergebnisse zu RLS-Symptomatik

Daten zum Endpunkt RLS-Symptomatik lagen für alle untersuchten Interventionskategorien vor.

##### Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

4 Studien zum Vergleich Eisengabe i. v. vs. Placebo sowie 1 Studie zu Vitamin D vs. Placebo und 1 Studie zu Baldrian vs. Placebo berichteten Daten zur RLS-Symptomatik. Zum Vergleich einer oralen Eisengabe vs. Placebo fanden sich keine Ergebnisse.

Eine Metaanalyse aus 3 Studien mit Eisencarboxymaltose i. v. ergab nach einer Studiendauer von 4 bis 6 Wochen eine statistisch signifikante und auch wahrscheinlich klinisch relevante Reduktion des mittleren IRLSS-Scores um -4,09 Punkte (95 %-KI [-6,33; -1,85]; n = 171) (Details zur klinischen Relevanz der Änderung siehe Abschnitt 8.4). In 2 Studien (Allen 2011, Cho 2016) wurde auch die Anzahl der Personen mit großer bis sehr großer Verbesserung der RLS-Symptomatik berichtet. Dabei zeigte sich in Allen 2011 ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe sowohl in der „Skala für den klinischen Gesamteindruck“ (Clinical Global Impression Scale [CGI]) (48,3 % vs. 14,3 %) als auch in der Skala für den Gesamteindruck aus Patientensicht (Patient Global Rating of Change [PGI]) (45,8 % vs. 9,5 %). Der Anteil der RLS-Remitter (Patientinnen und Patienten mit einer geringen Symptomatik, d.h. IRLSS-Score kleiner oder gleich 10 Punkte zu Studienende) war in 1 Studie (Cho 2016) in der Interventionsgruppe statistisch signifikant höher als in der Placebogruppe (37,5 % vs. 9,4 %; p = 0,02), in der 2. Studie (Allen 2009) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (29 % vs. 5 %; p = 0,051). In der Studie zur Eisensaccharose i. v. (Earley 2009) waren die Ergebnisse widersprüchlich. So zeigte sich nach 2 Wochen zwischen Interventions- und Placebogruppe kein statistisch signifikanter Unterschied im IRLSS-Score sowie bei der periodischen Beinbewegung im Schlaf. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der

Eisensaccharose i. v. wurde jedoch im primären Endpunkt der Studie, der Global Rating Scale (GRS), berichtet.

In der Studie Davis 2000 war für den Vergleich Eisensulfat per os (p. o.) versus Placebo die Erhebung der RLS-Symptomatik vorgesehen, es fanden sich in der Publikation jedoch keine Daten.

In der Studie zu Vitamin D (Wali 2019) sowie zu Baldrian (Cuellar 2009) wurde nach 12 bzw. 8 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im IRLSS-Score zwischen Intervention und Placebo berichtet.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für den Endpunkt RLS-Symptomatik ein Hinweis für einen Nutzen einer intravenösen Eisengabe, im Besonderen für Eisencarboxymaltose, im Vergleich zu Placebo. Für die orale Gabe von Eisenpräparaten liegen keine Daten vor. Für die Einnahme von Vitamin D bzw. Baldrian ergibt sich im Vergleich zu Placebo kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

#### Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation

Ergebnisse zur RLS-Symptomatik wurden in 2 Studien zum Vergleich transkranielle Stimulation vs. Scheintherapie, in 2 Studien zum Vergleich spinale Stimulation vs. Scheintherapie sowie in 3 Studien zum Vergleich Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs. Scheintherapie berichtet. Es konnte zu keiner der Interventionen eine Metaanalyse durchgeführt werden, da entweder die jeweils untersuchten Medizinprodukte nicht vergleichbar waren oder unterschiedliche Instrumente zur Endpunkterhebung eingesetzt wurden.

In der Studie Altunrende 2014 wurde nach 30 Tagen für die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) im Vergleich zur Scheinbehandlung eine statistisch signifikante Verbesserung im IRLSS-Score berichtet. In der Studie mit transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) (Koo 2015) wiederum zeigte sich nach 18 Tagen weder in der Änderung des mittleren Visuellen-Analogskala(VAS)-Scores noch im Anteil an Personen mit sehr großer oder großer Verbesserung im IRLSS-, CGI- oder PGI-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zur Scheinbehandlung.

In einer Studie (Wang 2020) zur spinalen transkutanen Gleichstromstimulation (tsDCS) wurde die RLS-Symptomatik mittels IRLSS-Scores erhoben. Hier wurde nach 14 Tagen ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zur Scheinbehandlung berichtet. In 1 weiteren RCT, die nur 1 einzelne tsDCS-Therapiesitzung untersuchte (Heide 2014), ergab sich kein Unterschied zur Scheinbehandlung in der RLS-Symptomatik, erhoben mittels VAS.

Für den Vergleich einer Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs. Scheinbehandlung wurde in 1 RCT (Buchfuhrer 2014) nach 14 Tagen ein statistisch signifikanter und auch wahrscheinlich

klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Intervention in den Skalenwerten von 2 unterschiedlichen Erhebungsinstrumenten (IRLSS-Score, Numeral-Rating-Scale[NRS]-Score) sowie in der Anzahl an Personen mit sehr großer oder großer Verbesserung im CGI-Score berichtet. 1 weitere RCT mit nur 1 Therapiesitzung (Cho 2021) berichtete ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Niedrigfrequenz-Elektrostimulation im Vergleich zu einer Scheinbehandlung in der Anzahl an Personen mit sehr großer oder großer Verbesserung im VAS-Score. Die 3. Studie zur Niedrigfrequenz-Elektrostimulation (Rozeman 2014), in der ebenfalls nur 1 Therapiesitzung untersucht wurde, ergab wiederum keinen statistisch signifikanten Unterschied zu keiner Stimulation in der Änderung des mittleren VAS-Scores.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für den Endpunkt RLS-Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Niedrigfrequenz-Elektrostimulation im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bzw. keiner Intervention. Für die transkranielle Stimulation sowie die spinale Stimulation ergibt sich im Vergleich zu einer Scheinbehandlung kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

#### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Ergebnisse zur RLS-Symptomatik wurden in 5 Studien, die 6 unterschiedliche Medizinprodukte untersuchten, berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden.

1 Studie zur Nahinfrarotlichttherapie (Mitchell 2011) berichtete nach 6 Wochen eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante Verbesserung im IRLSS-Score im Vergleich zur Scheintherapie.

1 Studie zur Kältetherapie (Happe 2016) untersuchte eine Ganzkörper-Kältetherapie sowie eine lokale Kältetherapie. Dabei zeigten sich nach 6 Wochen statistisch signifikant – und wahrscheinlich auch klinisch relevant – bessere IRLSS- und VAS-Scores für Ganzkörper-Kältetherapie in der Kältekammer im Vergleich zur Scheintherapie. Für die lokale Kältetherapie ergab sich im Vergleich zur Scheintherapie im selben Zeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Studie von Park 2020 untersuchte in 4 Gruppen ein elektrisches Fußmassagegerät, ein Wärmekissen sowie die Kombination beider jeweils im Vergleich zu keiner Behandlung. Nach 4 Wochen wurde ein statistisch signifikanter und wahrscheinlich klinisch relevanter Unterschied im IRLSS-Score zugunsten des Fußmassagegeräts berichtet, kein Unterschied zeigte sich beim Wärmekissen bzw. bei der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Studie Mitchell 2016 wurde eine statistisch signifikante und wahrscheinlich klinisch relevante Verbesserung des IRLSS-Scores für eine 2-wöchige Intervention mittels Vibrationsboard im Vergleich zu einer Scheintherapie berichtet.

1 Studie (Lettieri 2009) untersuchte die Anwendung einer pneumatischen Kompression vs. Scheinbehandlung über 4 Wochen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Unterschied im IRLSS- und im JHRLS-Score zugunsten der Intervention.

Zusammenfassend ergibt sich für Nahinfrarotlichttherapie, Ganzkörper-Kältetherapie, elektrisches Fußmassagegerät, Vibrationsboard und pneumatische Kompression im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bzw. keiner Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich einer Verbesserung der RLS-Symptomatik. Für eine lokale Kältebehandlung, eine Wärmebehandlung oder eine Kombination aus Wärmebehandlung und elektrischer Fußmassage ergibt sich im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bzw. zu keiner Behandlung insgesamt kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt RLS-Symptomatik.

### Bewegungsinterventionen

Ergebnisse zur RLS-Symptomatik wurden in 3 Studien zu unterschiedlichen Bewegungsinterventionen berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

1 Studie zu Trauma Release Exercises (Harrison 2018) berichtete nach 6 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied im IRLSS-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der Diskussionsrunden zu RLS abgehalten wurden.

1 Studie zu einem Sportprogramm mit Krafttraining der unteren Extremitäten (Auckermann 2018) ergab nach 6 Wochen einen statistisch signifikant besseren VAS-Score und nach 12 Wochen einen statistisch signifikant sowie auch klinisch relevant besseren IRLSS-Score in der Krafttrainingsgruppe im Vergleich zu keinem Sportprogramm.

Die Studie Innes 2020 untersuchte ein Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu Schulungsfilmen zur RLS-Thematik. Nach 12 Wochen wurde ein statistisch signifikanter und wahrscheinlich klinisch relevanter Unterschied im IRLSS-Score zugunsten des Yoga-Programms berichtet.

Zusammenfassend ergibt sich für Bewegungsprogramme wie Krafttraining der unteren Extremitäten oder Iyengar-Yoga im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention ein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf die Verbesserung der RLS-Symptomatik. Für ein Trauma Release Exercises Programm ergibt sich im Vergleich zu keiner entsprechenden

Intervention hingegen kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt RLS-Symptomatik.

### Sonstige Interventionen

Ergebnisse zur RLS-Symptomatik wurden in jeweils 1 Studie zu Akupunktur (Raissi 2017) bzw. zu Counterstrain Manipulation (Peters 2012) berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der Studie Raissi 2017 wurde berichtet, dass sowohl nach 4 als auch nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied im IRLSS- und im VAS-Score zugunsten einer Akupunkturbehandlung zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie mit Gabapentin im Vergleich zu Gabapentin allein vorlag.

In der Studie Peters 2012 zeigten sich nach 6 Wochen statistisch signifikante und auch klinisch relevante Vorteile im IRLSS- sowie im CGI-Score für die Counterstrain Manipulation der RLS-Punkte im Vergleich zu einer Scheinbehandlung ohne Einbeziehung der RLS-Punkte.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt RLS-Symptomatik sowohl für Akupunktur als auch für Counterstrain Manipulation im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bzw. keiner Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

### **4.5.3 Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer**

Daten zum Endpunkt RLS-Häufigkeit und -Dauer lagen nur für die Interventionskategorie „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“ vor.

#### Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

Je 1 Studie zum Vergleich Eisengabe oral bzw. Eisengabe i. v. vs. Placebo berichteten Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer.

Die Studie Davis 2000 berichtete, dass nach 12 Wochen zwischen Eisensulfat p. o. und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied im Prozentsatz jener Nächte bestand, in denen bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine RLS-Symptomatik auftrat.

In der Studie Earley 2009 wurde die tägliche Zeit mit RLS-Symptomen für den Vergleich Eisensaccharose i. v. vs. Placebo erhoben. Auch hier zeigte sich nach 2 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Zusammenfassend ergibt sich somit weder für eine Eisengabe p. o. noch für eine Eisengabe i. v. im Vergleich zu Placebo ein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt RLS-Häufigkeit und -Dauer.

#### 4.5.4 Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen

Daten zum Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen lagen für alle Interventionskategorien vor.

##### Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

4 Studien zum Vergleich Eisengabe i. v. vs. Placebo, 1 Studie zum Vergleich orale Eisengabe vs. Placebo sowie 1 Studie zu Baldrian vs. Placebo berichteten Daten zu Ein- und Durchschlafstörungen. Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da in den einzelnen Studien entweder die Interventionen nicht vergleichbar waren oder unterschiedliche Instrumente zur Endpunkterhebung eingesetzt wurden.

In den 4 Studien zu Eisengabe i. v. wurde die Schlafqualität mit folgenden unterschiedlichen Instrumenten und zu folgenden Zeitpunkten erhoben: MOS Sleep Scale nach 4 Wochen (Allen 2011), PSQI nach 6 Wochen (Cho 2016, Cho 2018). Darüber hinaus wurden in der Studie von Earley 2009 Schlaffeffizienz sowie durchschnittliche Schlafzeit pro Nacht nach 2 Wochen berichtet. In allen 4 Studien zeigte sich letztlich in allen erhobenen Parametern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eisengabe i. v. und Placebo.

In der Studie zur oralen Eisengabe (Davis 2000) wurde neben der Schlafqualität mittels VAS nach 12 Wochen zusätzlich die Anzahl der Personen mit großer bis sehr großer Verbesserung der Schlafqualität insgesamt sowie der Schlafstörungen durch RLS berichtet. Auch hier zeigte sich in allen erhobenen Parametern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer oralen Eisengabe und Placebo.

In der Studie zu Baldrian (Cuellar 2009) wurde nach 8 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im PSQI-Score zwischen Intervention und Placebo berichtet.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten weder für eine orale oder intravenöse Gabe von Eisenpräparaten noch für Baldrian im Vergleich zu Placebo ein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Endpunkts Ein- und Durchschlafstörungen.

##### Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation

Für die Nutzenbewertung verwertbare Daten zu Ein- und Durchschlafstörungen wurden in 1 Studie zum Vergleich transkranielle Stimulation vs. Scheintherapie sowie in 1 Studie zum Vergleich spinale Stimulation vs. Scheintherapie berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der Studie Lanza 2018 wurde jeweils eine 1-malige rTMS über den primär motorischen Cortex bzw. über den somatosensorischen Cortex im Vergleich zu einer Scheinbehandlung untersucht. Dabei lagen zum Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen widersprüchliche Ergebnisse vor. So zeigte sich im Vergleich zur Scheinbehandlung eine statistisch signifikante

Verbesserung der Schlafqualität, erhoben mittels VAS-Score für die rTMS über den somatosensorischen Cortex, nicht jedoch für die rTMS über den primär motorischen Cortex. Im Einschlafverhalten ebenfalls erhoben mittels VAS-Score zeigte sich hingegen in keiner der beiden Interventionsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

In einer Studie (Wang 2020) zur spinalen transkutanen Gleichstromstimulation (tsDCS) wurde die Schlafqualität mittels PSQI-Score erhoben. Hier wurde nach 14 Tagen ein statistisch signifikanter, möglicherweise auch klinisch relevanter Vorteil im Vergleich zur Scheinbehandlung berichtet.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen für eine spinale Stimulation im Vergleich zu einer Scheinbehandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Für eine transkranielle Stimulation ergibt sich im Vergleich zu einer Scheinbehandlung aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen.

#### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen wurden in 3 Studien, die 4 unterschiedliche Medizinprodukte untersuchten, berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der Studie Happe 2016 zeigten sich nach 6 Wochen widersprüchliche Ergebnisse. So zeigte sich in beiden Interventionsgruppen (Ganzkörper-Kältetherapie bzw. lokale Kältetherapie) im Vergleich zur Scheintherapie eine statistisch signifikant bessere Schlafqualität, erhoben mittels VAS-Scores, nicht jedoch bei der Erhebung mittels MOS Sleep Scale. Ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ganzkörper-Kältetherapie bzw. lokaler Kältetherapie und Scheintherapie wurde bei der Einschlafdauer und der durchschnittlichen Schlafzeit pro Nacht berichtet.

Die Studie von Park 2020 untersuchte in 4 Gruppen ein elektrisches Fußmassagegerät, ein Wärmekissen sowie die Kombination beider, jeweils im Vergleich zu keiner Behandlung. Nach 4 Wochen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der MOS Sleep Scale zugunsten des elektrischen Fußmassagegerätes sowie des Wärmekissens jeweils im Vergleich zu keiner Behandlung berichtet, kein Unterschied zeigte sich bei der Kombinationsbehandlung. In der Studie wurde zusätzlich der Anteil an Personen mit optimaler Schlafqualität nach 6 Wochen erhoben. Hier wurde für keine der 3 Interventionsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu keiner Behandlung berichtet.

In der Studie Lettieri 2009 zeigte sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für die pneumatische Kompression vs. Scheinbehandlung im Subscore „Schlafqualität“ des RLS-QLI. Die klinische Relevanz des Effekts ist dabei unklar (Details siehe Abschnitt 8.4).

Zusammenfassend ergibt sich für pneumatische Kompression im Vergleich zu einer Scheinbehandlung trotz statistisch signifikantem Effekt aufgrund der unklaren klinischen Relevanz kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen. Für eine Kältetherapie, eine elektrische Fußmassage oder Wärmetherapie ergibt sich im Vergleich zu einer Scheintherapie bzw. keiner Behandlung aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse insgesamt kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen.

### Bewegungsinterventionen

Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen wurden in 1 Studie zu Trauma Release Exercises sowie in 2 Studien zu Yoga berichtet. Eine Metaanalyse konnte für die Schlafqualität, ermittelt mittels PSQI, für den Vergleich Yoga vs. Schulungsfilm durchgeführt werden.

1 Studie zu Trauma Release Exercises (Harrison 2018) berichtete nach 6 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS-20) Score im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der Diskussionsrunden zu RLS abgehalten wurden.

Die Metaanalyse aus den 2 Studien zu Yoga (Innes 2012, Innes 2020) ergab für die Schlafqualität, erhoben mittels PSQI-Score, nach 8 bis 12 Wochen einen statistisch signifikanten, jedoch nicht klinisch relevanten Vorteil von 2,5 Punkten (95 %-KI [-3,9; -1,1]; n = 58) für ein Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu Schulungsfilmen (zur klinischen Relevanz der Änderung siehe Abschnitt 8.4). In 1 der beiden Studien (Innes 2012) wurde darüber hinaus auch die mittlere Schlafzeit pro Nacht und der Anteil der Personen mit Schlaflosigkeit erhoben. In beiden Parametern zeigte sich nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Yoga-Programms.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen trotz statistisch signifikantem Effekt aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen eines Iyengar-Yoga-Programms im Vergleich zu keinem Yoga-Programm (Schulungsfilm). Für die Trauma Release Exercises ergibt sich im Vergleich zu keiner Bewegungsintervention (Diskussionsrunde) ebenfalls kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

### Sonstige Interventionen

Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen wurden in jeweils 1 Studie zu Akupunktur (Raissi 2017) bzw. zu Counterstrain Manipulation (Peters 2012) berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der Studie Raissi 2017 wurde berichtet, dass sowohl nach 4 als auch nach 8 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im PSQI-Score zwischen Akupunkturbehandlung zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie mit Gabapentin und der Therapie mit Gabapentin allein vorlag.

In der Studie Peters 2012 zeigte sich nach 6 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schlaflosigkeit zwischen Counterstrain Manipulation der RLS-Punkte und Scheinbehandlung ohne Einbeziehung der RLS-Punkte.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für sonstige Interventionen im Vergleich zu keiner entsprechenden Behandlung bzw. einer Scheinbehandlung kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Endpunkts Ein- und Durchschlafstörungen.

#### **4.5.5 Ergebnisse zu Depressivität**

Für die Nutzenbewertung verwertbare Daten zum Endpunkt Depressivität lagen nur für die Interventionskategorie „Bewegungsinterventionen“ vor.

##### Bewegungsinterventionen

Ergebnisse zum Endpunkt Depressivität wurden in 1 Studie zu Trauma Release Exercises sowie in 2 Studien zu Yoga untersucht.

In der Studie Harrison 2018 wurde nach 6 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im Major Depression Inventory (MDI) Score im Vergleich zwischen Trauma Release Exercises und Kontrollgruppe, in der Diskussionsrunden zu RLS abgehalten wurden, berichtet.

Die Metaanalyse aus den 2 Studien zu Yoga (Innes 2012, Innes 2020) ergab nach 8 bis 12 Wochen eine statistisch signifikante und vermutlich auch klinisch relevante Verbesserung in der Subskala für Depressivität des Profile of Mood States (POMS) von -8,19 Punkten (95 %-KI [-10,72; -5,65]; n = 58) in der Iyengar-Yoga-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe mit Schulungsfilmen.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Depressivität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Iyengar-Yoga-Programms im Vergleich zu keinem Yoga-Programm (Schulungsfilm). Für die Trauma Release Exercises ergibt sich im Vergleich zu keiner Bewegungsintervention (Diskussionsrunde) kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

#### **4.5.6 Ergebnisse zu Fatigue (Erschöpfung)**

Daten zum Endpunkt Fatigue lagen für die Interventionskategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“, „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ sowie „Bewegungsinterventionen“ vor.

### Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

1 RCT (Allen 2011) zum Vergleich Eisencarboxymaltose i. v. vs. Placebo erhob Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue mittels Fatigue Severity Scale (FSS). Nach 4 Wochen wurde hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen berichtet.

Aus diesen Daten ergibt sich für eine Eisengabe i. v. im Vergleich zu Placebo kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Endpunkts Fatigue.

### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue, erhoben mittels VAS, fanden sich in 1 Studie (Lettieri 2009) zum Vergleich pneumatische Kompression vs. Scheintherapie. Hierbei zeigte sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Vorteil zugunsten der pneumatischen Kompression.

Zusammenfassend ergibt sich für pneumatische Kompression im Vergleich zu einer Scheinbehandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt Fatigue.

### Bewegungsinterventionen

Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue, erhoben mittels Fatigue-Subskala des POMS-Instruments, wurden in den beiden Studien zum Iyengar-Yoga-Programm (Innes 2012, Innes 2020) berichtet. Die Metaanalyse aus den 2 Studien ergab nach 8 bis 12 Wochen eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante Verbesserung in der Subskala für Fatigue des POMS von -5,29 Punkten (95 %-KI [-8,25; -2,33]; n = 58) in der Iyengar-Yoga-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe mit Schulungsfilm (zur klinischen Relevanz der Änderung siehe Abschnitt 8.4).

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für den Endpunkt Fatigue ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Iyengar-Yoga-Programms im Vergleich zu keinem Yoga-Programm (Schulungsfilm).

## **4.5.7 Ergebnisse zu Stress**

Daten zum Endpunkt Stress lagen nur für die Interventionskategorie „Bewegungsinterventionen“ vor.

### Bewegungsinterventionen

Ergebnisse zum Endpunkt Stress fanden sich in 1 Studie zu Trauma Release Exercises sowie 2 Studien zu Iyengar Yoga.

In der Studie Harrison 2018 wurde nach 6 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im VAS zu Gesamtstress im Vergleich zwischen Trauma Release Exercises und Kontrollgruppe, in der Diskussionsrunden zu RLS abgehalten wurden, berichtet.

Die Metaanalyse aus den 2 Studien zu Yoga (Innes 2012, Innes 2020) ergab nach 8 bis 12 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung in der Perceived Stress Scale (PSS) von -8,21 Punkten (95 %-KI [-10,93; -5,48]; n = 58) in der Iyengar-Yoga-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe mit Schulungsfilmen. Eine klinische Relevanz des Effekts ist dabei jedoch nicht gegeben (siehe Abschnitt 8.4).

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Stress trotz statistisch signifikantem Effekt aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen eines Iyengar-Yoga-Programms im Vergleich zu keinem Yoga-Programm (Schulungsfilm). Für die Trauma Release Exercises ergibt sich im Vergleich zu keiner Bewegungsintervention (Diskussionsrunde) ebenfalls kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

#### **4.5.8 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Daten zu UE liegen aus insgesamt 17 Studien zu allen untersuchten Interventionskategorien vor. 4 Studien machten zusätzlich Angaben zu SUE und in 5 Studien fanden sich Angaben zu Studienabbrüchen wegen UE. Die Darstellung der Ergebnisse zu UE erfolgte in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und es ist in vielen Fällen unklar, ob die Daten vollständig berichtet wurden. Eine zusammenfassende quantitative Analyse und ein Vergleich zwischen den Studien waren daher nicht möglich.

##### *Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel*

Daten zu UE wurden in allen 7 Studien berichtet. SUE wurden in 2 Studien berichtet und traten insgesamt sehr selten auf (insgesamt nur 1 SUE in Davis 2000). In 2 Studien zu Eisensulfat p. o. (Davis 2000) bzw. Baldrian p. o. (Cuellar 2009) kam es in den Interventionsgruppen zu mehreren Studienabbrüchen wegen UE (3 von 14 [21,4 %] bzw. 3 von 20 [17,6 %]), während es in den Placebogruppen zu keinem bzw. 1 Studienabbruch wegen UE kam. Beim Vergleich Eisengabe i. v. vs. Placebo kam es in der Studie Allen 2011 bei etwa 38 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Gruppe mit Eisencarboxymaltose i. v. zu UE, in der Placebogruppe lag der Anteil bei etwa 29 %. Early 2009 berichtete vermehrt UE wie Übelkeit/Erbrechen (36 %) oder Ödeme (36 %) in der Gruppe mit Eisensaccharose i. v. im Vergleich zu Placebo (jeweils 0 %). In den übrigen beiden Studien zu intravenöser Eisengabe traten insgesamt nur sehr wenige UE auf.

Hinsichtlich einer oralen Eisengabe berichtete Davis 2000, dass es unter den Patientinnen und Patienten, die Eisensulfat p. o. einnahmen, bei 60 % zu UE kam, in der Placebogruppe wurden keine UE berichtet.

In einer Studie (Cuellar 2009) wurde ein vermehrtes Auftreten einzelner spezifischer UE wie gastrointestinale Schmerzen oder Erschöpfung in der Gruppe mit Baldrian p. o. berichtet

(jeweils etwa 24 %), während in der Placebogruppe keine UE berichtet wurden. Nur sehr wenige UE wurden in der Studie zu Vitamin D vs. Placebo berichtet (Wali 2019).

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer oralen Eisengabe bzw. für die Einnahme von Baldrian jeweils im Vergleich zu Placebo. Für die Eisengabe i. v. bzw. die Einnahme von Vitamin D ergibt sich im Vergleich zu Placebo kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Schaden.

#### Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation

Daten zu UE wurden in 4 von 9 Studien berichtet. Zu SUE fanden sich nur in 1 Studie Angaben, wobei Buchfuhrer 2021 berichtete, dass es beim Vergleich Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs. Scheintherapie zu keinen SUE kam. Angaben zu Studienabbrüchen wegen UE wurden in 1 Studie zu transkranieller Stimulation vs. Scheintherapie gemacht, wobei auch hier keine Ereignisse auftraten (Koo 2015). In 2 Studien kam es zu einer größeren Anzahl an spezifischen UE. So berichtete 1 Studie zur transkraniellen Stimulation (Koo 2015) einzelne UE bei 60 % (tDCS Anode), 36 % (tDCS Kathode) sowie 36 % (Scheintherapie) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. 2 weitere Studien zur transkraniellen Stimulation berichteten, dass keine UE auftraten. Buchfuhrer 2014 untersuchte eine Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs. Scheintherapie und berichtete ein Auftreten von UE bei 26 % der Patientinnen und Patienten der Interventions- und bei 14 % der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für eine transkranielle Stimulation oder eine Niedrigfrequenz-Elektrostimulation kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren Schaden im Vergleich zu keiner entsprechenden Behandlung bzw. einer Scheinbehandlung.

#### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Daten zu UE wurden in 3 Studien zu 4 unterschiedlichen Medizinprodukten berichtet, zu SUE fanden sich nur in 1 Studie Angaben, wobei Park 2021 angab, dass in keiner der 4 Studiengruppen (elektrisches Fußmassagegerät, Wärmekissen, Kombination aus Fußmassagegerät und Wärmekissen bzw. keine Behandlung) ein SUE auftrat. Ein gewisser Anteil an spezifischen UE wurde in 1 Studie zu Fußmassage und Wärmetherapie berichtet. Hier kam es bei jeweils 4 Personen in der Gruppe mit dem elektrischen Fußmassagegerät und in der Gruppe der Kombinationstherapie Massagegerät und Wärmekissen zu einem UE im Vergleich zu keiner Person mit UE bzw. nur 1 Person mit einem UE in den Gruppen mit Wärmekissen allein bzw. keiner Behandlung. Auch in den Studien zu den übrigen beiden Medizinprodukten (Kältetherapie bzw. pneumatische Kompression) traten nur vereinzelt UE auf.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für die Anwendung einer Kältetherapie, einer Wärmetherapie, eines Fußmassagegeräts oder einer pneumatischen Kompression kein

Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren Schaden im Vergleich zu einer Scheinbehandlung.

#### Bewegungsinterventionen

Daten zu UE wurden in 3 Studien berichtet, zu SUE fanden sich keine Angaben. In 1 Studie zu Trauma Release Exercises vs. keine Behandlung wurde berichtet, dass keine Studienabbrüche wegen UE auftraten (Harrison 2018). Einzelne spezifische UE traten in den beiden Studien zu Trauma Release Exercises bzw. Krafttraining nur sehr selten auf.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für Bewegungsinterventionen wie Trauma Release Exercises oder Krafttraining kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren Schaden im Vergleich zu keiner entsprechenden Bewegungsintervention.

#### Sonstige Interventionen

Daten zu UE wurden nur in 1 Studie zu Counterstrain Manipulation vs. Scheinbehandlung berichtet (Peters 2012). Dabei kam es in der Interventionsgruppe bei 1 Person zu 1 UE, dieses führte auch zu einem Studienabbruch. In der Vergleichsgruppe wurden keine UE berichtet.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für die Counterstrain Manipulation kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen höheren Schaden im Vergleich zu einer Scheinbehandlung.

### **Zusammenfassung**

Insgesamt konnten für die meisten der untersuchten nicht medikamentösen Verfahren zur Behandlung von RLS keine vermehrten UE im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollinterventionen festgestellt werden. Lediglich in den RCTs zu oraler Eisengabe mit Eisensulfat sowie zur oralen Einnahme von Baldriankapseln wurden statistisch signifikant höhere UE-Raten im Vergleich zu den Placebogruppen berichtet.

SUE und Studienabbrüche wegen UE wurden nur sehr selten und ohne Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in den RCTs berichtet.

#### **4.5.9 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen**

Daten zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen lagen für die Interventionskategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“ und „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ vor.

#### Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

1 Studie zum Vergleich orale Eisengabe vs. Placebo sowie 1 Studie zu Baldrian vs. Placebo berichteten Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.

In der Studie Davis 2000 wurden die Alltagsfunktionen mittels VAS sowie der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch RLS erhoben. Nach 12 Wochen wurde bei beiden Parametern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen oraler Eisengabe und Placebo berichtet.

In der Studie Cuellar 2009 wurde die Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) ermittelt. Nach 8 Wochen bestand dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baldrian und Placebo.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für eine orale Eisengabe oder die Einnahme von Baldrian im Vergleich zu Placebo kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen.

#### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen wurden in 2 Studien, die 2 unterschiedliche Medizinprodukte untersuchten, berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In 1 Studie (Happe 2016) zeigte sich nach 6 Wochen weder bei der Alltagsfunktion noch bei der Tagesschläfrigkeit gemäß ESS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kältetherapie (Ganzkörpertherapie bzw. lokale Kältetherapie) und Scheintherapie.

Ebenfalls wurde die Tagesschläfrigkeit mittels ESS in der Studie Lettieri 2009 für den Vergleich pneumatische Kompression vs. Scheintherapie erhoben. Hierbei wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der pneumatischen Kompression gegenüber der Scheintherapie nach 4 Wochen berichtet. Die klinische Relevanz des Effekts ist dabei jedoch unklar (Details siehe Abschnitt 8.4).

Zusammenfassend ergibt sich für pneumatische Kompression im Vergleich zu einer Scheinbehandlung aufgrund der unklaren klinischen Relevanz des beobachteten Effekts kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen. Für die Kältetherapie (Ganzkörpertherapie bzw. lokale Kältetherapie) ergibt sich im Vergleich zu einer Scheinintervention (Diskussionsrunde) ebenfalls kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

#### **4.5.10 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für die Interventionskategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“, „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ sowie „Bewegungsinterventionen“ vor.

### Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

3 Studien zum Vergleich Eisengabe i. v. vs. Placebo berichteten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

1 Metaanalyse aus 3 Studien mit Eisencarboxymaltose i. v. ergab nach einer Studiendauer von 4 bis 6 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der RLS-spezifischen Lebensqualität, erhoben mittels RLS-QOL, um 8,65 Punkte (95 %-KI [1,66; 15,64]; n = 171) (zur klinischen Relevanz der Änderung siehe Abschnitt 8.4). In 2 Studien (Cho 2016, Cho 2018) wurde die Lebensqualität zusätzlich mit dem Short-Form-36-Fragebogen (SF-36) erhoben. Hier ergab die Metaanalyse nach 6 Wochen wiederum keinen statistisch signifikanten Unterschied: MD 5,92 (95 %-KI [-0,95; 12,79]; n = 128).

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für eine Eisengabe i. v. im Vergleich zu Placebo kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen.

### Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in 3 Studien, die 4 unterschiedliche Medizinprodukte untersuchten, berichtet. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

In 1 Studie zur Kältetherapie (Happe 2016) lagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widersprüchliche Ergebnisse vor. So zeigte sich nach 6 Wochen eine statistisch signifikant bessere Lebensqualität, erhoben mit dem RLS-QLI für Ganzkörper-Kältetherapie in der Kältekammer im Vergleich zur Scheintherapie. Für die lokale Kältetherapie ergab sich im Vergleich zur Scheintherapie im selben Zeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied. Zusätzlich wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch anhand einer visuellen Analogskala erhoben. Hier wurde für beide Interventionsgruppen im Vergleich zur Scheintherapie kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet.

Die Studie Park 2020 berichtete für keine der 3 Interventionsgruppen (elektrisches Fußmassagegerät, Wärmekissen bzw. Kombination aus Fußmassagegerät und Wärmekissen) einen statistisch signifikanten Unterschied im RLS-QOL-Score nach 4 Wochen im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der Studie Lettieri 2009 zeigten sich nach 4 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der pneumatischen Kompression im Vergleich zu einer Scheintherapie in den RLS-QLI-Subscores „soziale Funktion“ sowie „Alltagsaktivitäten“, nicht jedoch im Subscore „emotionales Wohlbefinden“. Die klinische Relevanz des Effekts ist dabei jedoch unklar (Details siehe Abschnitt 8.4).

Zusammenfassend ergibt sich für die pneumatische Kompression im Vergleich zu einer Scheinbehandlung aufgrund der unklaren klinischen Relevanz des beobachteten Effekts kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für eine Kältetherapie, eine elektrische Fußmassage oder eine Wärmetherapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bzw. keiner Behandlung ergibt sich insgesamt ebenfalls kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### Bewegungsinterventionen

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in 1 Studie zu einem Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu einem RLS-Schulungsfilm berichtet (Innes 2020). Nach 12 Wochen wurde weder im SF-36-Subscore für mentale Gesundheit noch im SF-36-Subscore für körperliche Gesundheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen berichtet.

Damit ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen eines Iyengar-Yoga-Programms im Vergleich zu keinem Yoga-Programm (Schulungsfilm) im Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

## **4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

### **4.6.1 Landkarte der Beleglage**

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte														
	Mortalität				Morbidität							LQ			
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE / Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ
<b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b>															
Eisengabe i.v. vs Placebo	-	-	-	-	↑	-	↔	-	↔	-	↔	↕	-	-	↕
Eisengabe oral vs Placebo	-	-	-	-	-	↔	↔	-	-	-	↔	↗	↔	-	-
Vitamin D vs Placebo	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
Baldrian vs Placebo	-	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-	↔	↗	↔	-	-
<b>Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation</b>															
Transkranielle Stimulation vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↕	-	↕	○	-	-	↔	↔	-	-	-
Spinale Stimulation vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↕	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs Scheinbehandlung oder keine Behandlung	-	-	-	-	↗	-	-	-	-	-	↔	↔	-	-	-
<b>Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten</b>															
Nahinfrarotlicht vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kältetherapie lokal vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↔	-	↕	-	-	-	-	↔	↔	-	↔
Kältekammer vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↗	-	↕	-	-	-	-	↔	↔	-	↕
Fußmassage vs keine Behandlung	↔	-	-	-	↗	-	↕	-	-	-	↔	↔	-	-	↔
Wärmetherapie vs keine Behandlung	↔	-	-	-	↔	-	↕	-	-	-	↔	↔	-	-	↔

Studie	Endpunkte														
	Mortalität				Morbidität							LQ			
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität durch Suizid	Kardiovaskuläre Erkrankungen	RLS-Symptomatik	RLS-Häufigkeit und -Dauer	Ein- und Durchschlafstörungen	Depressivität	Fatigue (Erschöpfung)	Stress	SUE / Abbruch wegen UE	Alle UE	Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau	Gesundheitsbezogene LQ
Fußmassage und Wärme vs keine Behandlung	↔	-	-	-	↔	-	↔	-	-	-	↔	↔	-	-	↔
Vibrationsboard vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumatische Kompression vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↗	-	↔	-	↗	-	-	↔	↔	-	↔
<b>Bewegungsinterventionen</b>															
TRE vs Diskussionsrunde zu RLS	-	-	-	-	↔	-	↔	↔	-	↔	↔	↔	-	-	-
Krafttraining vs keine Behandlung	-	-	-	-	↗	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	-
Yoga vs Schulungsfilme	-	-	-	-	↗	-	↔	↗	↗	↔	-	-	-	-	↔
<b>Sonstige Interventionen</b>															
Akupunktur vs keine Behandlung	-	-	-	-	↗	-	↔	-	-	-	-	-	-	-	-
Counterstrain Manipulation vs Scheinbehandlung	-	-	-	-	↗	-	↔	-	-	-	↔	↔	-	-	-
<p>↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden                      ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden                      ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden                      ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis                      ↕: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis                      o Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.                      -: keine Daten berichtet</p> <p>LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short-Form-36-Fragebogen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRE: Trauma Release Exercises; UE: unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>															

#### 4.6.2 Bewertung des Umfangs nicht publizierter Daten

Zu unterschiedlichen nicht medikamentösen Verfahren bei RLS konnten 9 RCTs mit nicht publizierten Daten identifiziert werden. Dies sind einerseits 3 abgeschlossene RCTs bzw. 1 RCT mit unklarem Status ohne Publikationen sowie andererseits 5 aktuell laufende Studien. Die 3 abgeschlossenen RCTs bzw. die RCT mit unklarem Status untersuchten Bewegungstherapie, Akupunktur, transkranielle Stimulation bzw. Niedrigfrequenz-Elektrostimulation. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen in 3 RCTs (30, 8 bzw. 45 Personen) ist von keinem entscheidenden Einfluss der fehlenden Daten auf die Aussagesicherheit zu Bewegungstherapie, Akupunktur oder transkranielle Stimulation auszugehen. Die RCT zu Niedrigfrequenz-Elektrostimulation mit 133 Personen wurde am 21.6.2022 abgeschlossen. Laufende RCTs behandeln 4 unterschiedliche Interventionen (Wärmetherapie: 1 RCT, 120 Personen; Studienbeginn: 2019), Bewegungstherapie (1 RCT, 36 Personen; Studienbeginn: 2021), transkranielle Stimulation (1 RCT, 30 Personen; Studienbeginn: 2018) bzw. Elektrostimulation (1 RCT, insgesamt 80 Personen; Studienbeginn: 2021). Hier könnten die Ergebnisse der laufenden RCT zusammen mit jenen der rezent abgeschlossenen RCT zur Elektrostimulation einen Einfluss auf die aktuell vorliegende Aussagesicherheit haben. Darüber hinaus ist anzumerken, dass 17 der 26 inkludierten RCTs (65 %) keinen Eintrag in einem Studienregister aufweisen. Es besteht daher die Möglichkeit, dass auch weitere nicht registrierte Studien zu nicht medikamentösen Verfahren bei RLS durchgeführt wurden, deren Ergebnisse jedoch nicht publiziert wurden.

#### 4.6.3 Nutzen-Schaden-Abwägung

Insgesamt konnten Studien zu 17 unterschiedlichen nicht medikamentösen Verfahren bei RLS eingeschlossen werden, wobei für mehrere Interventionen ein Anhaltspunkt und für eine Intervention ein Hinweis auf einen Nutzen im Hinblick auf jeweils einzelne Endpunkte, insbesondere die Verbesserung der RLS-Symptomatik, postuliert werden konnte.

**Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel:** Kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen Nutzen, jedoch ein Anhaltspunkt auf einen Schaden ergibt sich für die orale Einnahme von Eisenpräparaten im Vergleich zu Placebo. Dabei traten vor allem gastrointestinale Beschwerden häufiger auf als in der jeweiligen Placebogruppe. Demgegenüber ergibt sich für eine intravenöse Eisengabe im Vergleich zu Placebo (welche jedoch kein nicht medikamentöses Verfahren im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels darstellt) ein Hinweis auf einen Nutzen im Hinblick auf die Verbesserung der RLS-Symptomatik, nicht jedoch für weitere patientenrelevante Endpunkte wie Ein- und Durchschlafstörungen, Fatigue oder gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber konnte hier kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden festgestellt werden. In Leitlinien wird jedoch darauf hingewiesen, dass Daten zu einem langfristigen Nutzen oder Schaden einer Eisengabe bei RLS

fehlen und daher ein regelmäßiges Monitoring der Patientinnen und Patienten, besonders bei einer intravenösen Eisengabe, erfolgen muss.

Für die Einnahme von Baldrian ergibt sich kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen Nutzen, jedoch – aufgrund des vermehrten Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden – ein Anhaltspunkt auf einen Schaden im Vergleich zu Placebo.

Für Vitamin D konnte im Vergleich zu Placebo für keinen der untersuchten Endpunkte ein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen Nutzen oder Schaden festgestellt werden.

**Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation:** Einen Anhaltspunkt auf einen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik ergibt sich auch für eine Niedrigfrequenz-Elektrostimulation im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. Gleichzeitig konnte für diese Intervention kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden festgestellt werden.

Für eine spinale Stimulation ergibt sich im Vergleich zu einer Scheinbehandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen, nicht jedoch für den Endpunkt RLS-Symptomatik. Aussagen zu Schadensaspekten einer spinalen Stimulation sind aufgrund fehlender Ergebnisse zu UEs nicht möglich.

Für die transkranielle Stimulation konnte im Vergleich zu einer Scheintherapie für keinen der untersuchten Endpunkte ein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen Nutzen oder Schaden festgestellt werden.

**Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten:** Für die Anwendung einer pneumatischen Kompression im Vergleich zu einer Scheintherapie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf die Endpunkte RLS-Symptomatik und Fatigue. Gleichzeitig konnte kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden festgestellt werden.

Einen Anhaltspunkt auf einen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik, jedoch nicht für weitere untersuchte Endpunkte, ergibt sich auch für eine Nahinfrarotlichttherapie, Ganzkörper-Kältetherapie sowie die Anwendung eines Fußmassagegeräts oder Vibrationsboards, jeweils im Vergleich zu einer Scheinbehandlung oder keiner entsprechenden Behandlung. Soweit untersucht, konnte für diese Interventionen gleichzeitig kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden festgestellt werden.

Für eine Wärmebehandlung oder eine lokale Kältetherapie konnte im Vergleich zu keiner Behandlung oder einer Scheinbehandlung für keinen der untersuchten Endpunkte ein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen Nutzen oder Schaden festgestellt werden.

**Bewegungsinterventionen:** Für die regelmäßige Ausübung eines Iyengar-Yoga-Programms im Vergleich zu keiner Therapie ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen Nutzen hinsichtlich der Endpunkte RLS-Symptomatik, Depressivität sowie Fatigue. Aussagen zu Schadensaspekten eines Iyengar-Yoga-Programms sind nicht möglich, da UEs in den beiden RCTs nicht untersucht wurden.

Einen Anhaltspunkt auf einen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik, ergibt sich auch für ein Krafttraining der unteren Extremitäten im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention. Gleichzeitig konnte für diese Interventionen kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden festgestellt werden.

Für die Trauma Release Exercises konnte im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention für keinen der untersuchten Endpunkte ein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt auf einen Nutzen oder Schaden festgestellt werden.

**Sonstige Interventionen:** Einen Anhaltspunkt auf einen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik ergibt sich auch für Akupunktur oder Counterstrain Manipulation, jeweils im Vergleich zu einer Scheinbehandlung oder keiner entsprechenden Behandlung. Ein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden konnte für Counterstrain Manipulation nicht festgestellt werden. Für Akupunktur kann der Schaden nicht bewertet werden, da entsprechende Daten fehlen.

## 5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

### 5.1 Interventionskosten

Aufgrund der Vielfalt und Heterogenität der Prüfinerventionen wurden nur die Kosten jener Interventionen recherchiert, die auch in den 26 eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung [43-56,62-73] untersucht wurden. Auch beziehen sich die Kostenangaben prinzipiell auf erwachsene Patientinnen und Patienten (in keiner der Studien waren Kinder oder Jugendliche eingeschlossen). Außerdem wurde die verfeinerte Kostendarstellung (Berücksichtigung zusätzlich anfallender Leistungen – z. B. ärztliche Verabreichung oder Anleitung – sowie Aufschlüsselung von Patientenzuzahlungen) auf jene Interventionen eingeschränkt, für die sich in der Nutzenbewertung zumindest für 1 der Endpunkte (zumindest) 1 Anhaltspunkt für einen Nutzen gezeigt hat.

**Eisengabe:** Die Eisengabe wurde bei der in den Studien [43,46] wirksamen Dosierung als Eisencarboxymaltose intravenös zu 2 mal 500 mg oder 1 mal 1000 mg gegeben. Die gesamten direkten (medizinischen) Kosten betragen für beide Varianten, mit geringem Unterschied, etwa 340 €, der Großteil davon ist regulär erstattungsfähig. Die Infusion ist laut Fachinformation jedoch nur zur Behandlung von Eisenmangelzuständen indiziert, und zwar, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind, nicht angewendet werden können oder die medizinische Notwendigkeit einer raschen Eisengabe besteht. RLS-Patientinnen und -Patienten ohne Eisenmangel, bei denen ein Therapieversuch mit Eisenpräparaten unternommen wird, werden nach Auskunft des für diesen Bericht beteiligten Experten in der Regel oral einzunehmende Eisenpräparate verschrieben. Sowohl verschreibungspflichtige als auch nicht verschreibungspflichtige (und damit prinzipiell nicht erstattungsfähige) Präparate liegen hier vor.

**Spinale Stimulation, Niedrigfrequenz-Elektrostimulation:** Diese Leistungen werden teilweise erstattet. Im Fall der Erstattung über die Position „Elektrotherapie“ gilt laut Heilmittelrichtlinie [36] eine Mengenbeschränkung von maximal 30 Einheiten pro Halbjahr. Hierfür betragen die gesamten direkten Kosten rund 200 € (zu etwa drei Viertel erstattungsfähig). Im Rahmen einer privat bezahlten und über die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgerechneten Leistung kann es zu höheren Kosten kommen, vor allem wenn die Anwendung mit einer höheren Häufigkeit stattfinden soll (30 Einheiten entsprechen in einem halben Jahr 1 bis 2 Einheiten pro Woche). Für die Niedrigfrequenz-Elektrostimulation steht über das Hilfsmittelverzeichnis aber ein für diese Indikation erstattungsfähiges Gerät für transkutane elektrische Nervenstimulation zur Heimanwendung zur Verfügung, wofür je nach Kasse und Vertrag direkte halbjährliche, großteils erstattungsfähige Kosten von etwa 50 € anzusetzen sind (bei langfristiger Verwendung sinken diese noch etwas). Das Gerät zur Heimanwendung ist damit zum einen wesentlich billiger, zum anderen ermöglicht es die bei Bedarf tägliche Anwendung zu Hause direkt vor dem Schlafengehen. Die Anschaffungskosten eines solchen Geräts betragen in Deutschland etwa 140 €.

**Nahinfrarotlicht:** Die Leistung wird in Deutschland nicht erstattet. Auch hier stehen prinzipiell Geräte zur Heimanwendung zur Verfügung mit je nach Gerätetyp variierenden Preisen. Das in der Nutzenbewertungsstudie [53] eingesetzte Gerät ist am nordamerikanischen Markt für rund 1400 € erhältlich. Eine in einer niedergelassenen Praxis durchgeführte Anwendung 3-mal wöchentlich (entspricht der in der Studie [53] untersuchten Frequenz) würde Patientinnen und Patienten, wenn sie privat zahlen (Abrechnung über GOÄ), für ein halbes Jahr rund 330 € kosten.

**Pneumatische Kompression:** Auch hier ist die in der Studie [52] durchgeführte tägliche Anwendung in der Praxis am besten durch ein (Leih-)Gerät in Eigenanwendung durchzuführen. Die Anschaffungskosten des in der Studie [52] verwendeten Geräts betragen am US-amerikanischen Markt umgerechnet rund 2500 €. Das Hilfsmittelverzeichnis sieht Apparate zur Kompressionstherapie vor, jedoch weder mit einer Indikation für RLS noch für Schmerztherapie. Die halbjährlichen Kosten von rund 670 € für eine tägliche Anwendung wurden über die entsprechende Position der GOÄ geschätzt.

**Kältekammer:** Die Kosten der Kältekammertherapie wurden über die Kosten privater Anbieter in Deutschland geschätzt, da von einer regulären Verfügbarkeit in physiotherapeutischen Praxen oder Krankenhausambulanzen nicht ausgegangen werden kann. Auch hier hängen die Kosten stark von der potenziell benötigten Häufigkeit ab – bei 5-maliger Anwendung pro Woche [48] wäre mit Halbjahreskosten von knapp 2000 € zu rechnen.

**Fußmassage:** Das in der Studie [71] verwendete Fußmassagegerät kostet im Onlineshop des Herstellers umgerechnet etwa 300 Euro und ist privat zu bezahlen. Die Anwendung in der Studie erfolgte täglich abends.

**Vibrationstraining:** Die Kosten hierfür wurden über Preisangaben bei privaten Anbietern in Deutschland (z. B. Fitness-Studios mit entsprechender Zusatzausstattung) geschätzt. Bei 3-mal wöchentlichem Training [72] kommt man hier auf – in der Regel privat zu tragende Kosten – von über 900 Euro, wobei die Preise der einzelnen Anbieter teils deutlich differieren. Vibrationsplatten können auch kommerziell erworben werden. Die Preise differieren auch hier stark und liegen im drei- bis vierstelligen Euro-Bereich.

**Krafttraining:** Diese Leistung ist teilweise erstattungsfähig, wobei die Heilmittelrichtlinie [36] für die Position „Gerätegestützte Krankengymnastik“ eine Mengenbeschränkung von maximal 18 Einheiten pro Halbjahr vorsieht. Für diese 18 Einheiten entstehen direkte Kosten von rund 820 € (davon etwa 700 € erstattungsfähig). Die Nutzenbewertungsstudie [44] untersuchte jedoch eine 3-malige Anwendung pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen; hochgerechnet auf ein halbes Jahr wären das 78 Einheiten. Als pragmatische und kostengünstige Variante kommt somit beispielweise die Mitgliedschaft in einem Fitnessstudio infrage, eine

entsprechende fachliche Betreuung vorausgesetzt. Hier kann für ein Halbjahr von Kosten von knapp 300 € ausgegangen werden, die in Einzelfällen von Kassen erstattet werden können.

**Iyengar Yoga:** In den Nutzenbewertungsstudien [50,51] waren 2 Varianten mit unterschiedlicher Intensität vorgesehen. Je nach Dauer und Häufigkeit der Einheiten ergibt sich eine Kostenbandbreite bei privaten Anbietern von etwa 400 bis 830 € pro Halbjahr.

**Akupunktur:** Im Gegensatz zu Yoga und Krafttraining, die in Gruppen durchgeführt werden können, führt die Akupunktur als Einzelbehandlung zu entsprechend hohen, privat zu tragenden Kosten von etwa 3700 € pro Halbjahr (geschätzt über die GOÄ), wenn sie in dieser Zeit kontinuierlich mit einer Frequenz von 3-mal pro Woche [55] durchgeführt wird. Nach Rücksprache mit dem klinischen Experten sind beim Therapieversuch mit Akupunktur nach einer Anfangsbehandlung jedoch auch mehrmonatige Behandlungspausen denkbar.

**Counterstrain Manipulation:** Als Einzelbehandlung ebenfalls relativ teuer ist die im Rahmen der Osteopathie angebotene Counterstrain Manipulation. Bei einer Häufigkeit von 4-mal pro Woche [54] käme es hier bei kontinuierlicher Anwendung sogar zu, ebenfalls privat zu tragenden, Halbjahreskosten von fast 11 000 € (Schätzung anhand Angaben auf der Website des Verbands der Osteopathen Deutschlands e.V.).

**Medikamentöse Vergleichsinterventionen:** Die medikamentöse Therapie 1. Wahl bei leichtem bis mittlerem RLS, **Levodopa plus Benserazid**, kommt unter den getroffenen Annahmen auf Halbjahreskosten von etwa 45 €. Bei den **Dopaminagonisten** – Therapie 1. Wahl bei mittlerem bis schwerem RLS – sind es gerundet 200 € bei Ropinirol, 80 € bei Pramipexol und 1110 € bei Rotigotin. Die Anwendung als Pflaster zeigt sich hier also als mit Abstand teuerste Therapie. Für die **Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden** Gabapentin und Pregabalin betragen die hochgerechneten Halbjahreskosten etwa 360 € bzw. 180 €. Ob die nicht medikamentösen Interventionen additiv zum Einsatz kommen oder ob sie die medikamentöse Standardtherapie fallweise auch ersetzen können, bleibt aufgrund der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung unklar. Die Kosten der medikamentösen Vergleichsinterventionen wurden daher zwar dargestellt, haben bei einem rein additiven Einsatz der nicht medikamentösen Maßnahmen jedoch keine Relevanz für den Kostenvergleich. Denkbar wäre allerdings, dass die nicht medikamentösen Maßnahmen die Medikamentengabe zwar nicht ersetzen, aber reduzieren können.

Tabelle 5 zeigt nochmals eine Übersicht über die gesamten direkten medizinischen Kosten sowie den Erstattungsanteil (bei Leistungen, für die eine Erstattung zumindest fallweise infrage kommt).

Tabelle 5: Durchschnittlicher Ressourcenverbrauch, der jeweils direkt bei der Anwendung der Prüf- oder Vergleichsintervention erforderlich ist, pro Patientin / Patient und Halbjahr, in €

Bezeichnung der Intervention (Annahme zur Häufigkeit)	Ressourcenverbrauch pro Halbjahr, gerundet auf 10 €	
<b>Intervention</b>		
<b>Eisengabe</b> (2x500mg; 1x1000mg [43,46])	gesamt (davon erstattungsfähig):	340 (97 %)
<b>Elektrotherapie</b> (18x pro Halbjahr <sup>a</sup> ; 30x pro Halbjahr <sup>b</sup> )	gesamt (davon erstattungsfähig):	120 (66 %); 210 (75 %)
<b>Transkutane elektrische Nervenstimulation</b> (Leihgerät für zu Hause, Anwendung täglich möglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	50 (81 %)
<b>Nahinfrarotlicht</b> (Annahme: 3x wöchentlich [53])	gesamt (davon erstattungsfähig):	330 (0 %)
<b>Kältekammertherapie</b> (Annahme: 5x wöchentlich [48])	gesamt (davon erstattungsfähig):	1950 (0 %)
<b>Fußmassage</b> (täglich [71])	gesamt (davon erstattungsfähig):	300 (0 %)
<b>Vibrationstraining</b> (3x wöchentlich [72])	gesamt (davon erstattungsfähig):	940 (0 %)
<b>Pneumatische Kompression</b> (Annahme: täglich [52])	gesamt (davon erstattungsfähig):	670 (0 %)
<b>Krafttraining</b> (18x pro Halbjahr <sup>a</sup> )	gesamt (davon erstattungsfähig):	820 (86 %)
<b>Iyengar-Yoga-Programm</b> (Annahme: 2x wöchentlich 90 Min.; 2x wöchentlich 75 Min. für 4 Wochen, danach 1x wöchentlich 75 Min. [50,51])	gesamt (davon erstattungsfähig):	830 (0 %); 400 (0 %)
<b>Akupunktur</b> (Annahme: 3x wöchentlich [55])	gesamt (davon erstattungsfähig):	3660 (0 %)
<b>Osteopathie (Counterstrain Manipulation)</b> (Annahme: 4x wöchentlich [54])	gesamt (davon erstattungsfähig):	10 920 (0 %)
<b>Medikamentöse Vergleichsintervention / Standardtherapie</b>		
<b>Ropinirol</b> (täglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	200 (90 %)
<b>Pramipexol Base</b> (täglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	80 (89 %)
<b>Rotigotin</b> (täglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	1110 (98 %)
<b>Levodopa und Benserazidhydrochlorid</b> (täglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	50 (80 %)
<b>Gabapentin</b> (täglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	360 (90 %)
<b>Pregabalin</b> (täglich)	gesamt (davon erstattungsfähig):	180 (90 %)
a: erstattete Maximalmenge pro Halbjahr für Diagnosegruppe „Chronifiziertes Schmerzsyndrom“ [36] b: erstattete Maximalmenge pro Halbjahr für Diagnosegruppe „ZNS-Erkrankungen“ [36] max.: maximal, Min.: Minuten		

**Insgesamt** zeigen sich im Rahmen der Interventionen **merkbare Kostenunterschiede**, wobei regelmäßig durchgeführte zeitintensive **Einzelbehandlungen** wie Akupunktur oder Osteopathie deutlich teurer sind als **Gruppentrainings** oder **gerätegestützte Anwendungen**. Ein weiterer (kostensenkender) Faktor bei gerätegestützten Anwendungen ist die Möglichkeit von Leihgeräten zur **Heimanwendung**. Diese ermöglicht auch die Anwendung der symptomlindernden Therapien zu Hause direkt vor dem Schlafengehen, ein für viele Patientinnen und

Patienten wichtiger Faktor. Bei Anwendungen vor Ort spielt hingegen die **notwendige Behandlungsfrequenz** eine massiv kostenrelevante Rolle. Ob die in den jeweiligen Studien eingesetzte Häufigkeit auch für die langfristige Anwendung infrage kommt oder ob eine Reduktion der Häufigkeit oder auch Behandlungspausen möglich sind, kann aus der Evidenz nicht beantwortet werden. Bei jenen Leistungen, die nur fallweise erstattet werden, können die Kosten auch von der Inanspruchnahme als Kassenleistung oder als Privatleistung (und unterschiedlichen Tarifkatalogen) abhängen. Nicht zuletzt existieren für einige der teuren Interventionen **möglicherweise kostengünstige Alternativen**, so beispielsweise die selbstständige Durchführung von Yogaübungen nach erfolgter Anleitung, die Inanspruchnahme eines Fitnessstudios oder die selbstständige Durchführung eines Krafttrainings zu Hause anstelle der gerätegestützten Krankengymnastik, die Anwendung von Kältepads oder kalten Tüchern anstelle einer Kältetherapie vor Ort, die Anwendung von Kompressionsstrümpfen statt einer apparativen pneumatischen Kompression.

## 5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

Es konnte keine relevante gesundheitsökonomische Evaluation identifiziert werden.

## 6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

### 6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Betroffene mit RLS stehen meist unter deutlichem **Leidensdruck** (siehe auch Abschnitt 1.2.1): Bei der Mehrzahl führt RLS zu Schlafstörungen, die tagsüber oftmals die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen. Darüber hinaus weisen Betroffene häufig eine verminderte Lebensqualität sowie Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit wie Depression, Ängstlichkeit oder soziale Isolation auf. Oftmals wirkt sich die Erkrankung auch negativ auf Schlaf und Freizeit von Familienangehörigen aus oder beeinträchtigt ihre Beziehung zu den Betroffenen [74]. Auch die Augmentation, die schwerwiegendste Nebenwirkung der dopaminergen Erstlinienbehandlung des RLS, kann zu schwerer psychischer Belastung führen. Für Betroffene, bei denen die Arzneimittel nicht wirken oder zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen führen, können nicht medikamentöse Interventionen, deren Wirksamkeit nachgewiesen ist, eine relevante Therapieoption darstellen [11,24,30]. Neben der hohen Krankheitslast können im Zusammenhang mit RLS auch beträchtliche **finanzielle Belastungen** für betroffene Patientinnen und Patienten, deren Familien und die Gesellschaft anfallen [75,76].

Kinder als **vulnerable Gruppe** können ebenso von RLS und der damit verbundenen psychosozialen Belastung sowie verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffen sein. Da die Symptome nicht so schwerwiegend sind wie bei Erwachsenen, werden Kinder mit RLS meist nicht mit pharmakologischen Wirkstoffen behandelt [77]. Zudem ist gemäß Fachinformation L-DOPA für Menschen unter 25 Jahren kontraindiziert und die Dopaminagonisten sind nicht oder nur begrenzt empfohlen für Kinder und Jugendliche. Gerade auch für Kinder und Jugendliche wären daher wirksame nicht medikamentöse Verfahren eine relevante Therapieoption. Eine weitere vulnerable Gruppe stellen Menschen mit demenziellen Erkrankungen dar. Diese haben ein hohes Risiko, von RLS betroffen zu sein [78], sind aber oftmals nicht in der Lage, ihre Symptome zu beschreiben.

Hinsichtlich ethischer Aspekte im Zusammenhang mit der Auswahl und Durchführung nicht medikamentöser Therapieoptionen bei RLS sei relativierend vorangestellt, dass es sich bei vielen hier untersuchten Interventionen entweder um bereits am Markt befindliche Medizinprodukte handelt, die bereits in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen zum Einsatz kommen, und / oder um nichtinvasive Interventionsformen (wie beispielsweise Yoga oder Krafttraining).

Ein ethischer und rechtlich begründeter Umgang mit Therapieoptionen in der Gesundheitsversorgung ergibt sich aus dem Zusammenspiel von informierter Einwilligung, welche die Berücksichtigung der Präferenzen der Betroffenen beinhaltet, einer am aktuellen medizinischen Standard bzw. an Leitlinien orientierten Abwägung von Risiken und Nutzen und der Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots [79]. Um diesem ethischen Standard entsprechen zu können, ist

auch ein fundiertes Wissen seitens der Gesundheitsdienstleisterinnen und -dienstleister bezüglich des jeweiligen Krankheitsbilds sowie möglicher Therapieoptionen vorauszusetzen. In verschiedenen älteren und neueren Studien wird auf eine **fehlende Awareness** bezüglich RLS hingewiesen [80-82]. Damit verbunden ist nicht nur eine mögliche Fehl- und Unterversorgung Betroffener, sondern fehlende Awareness steht auch einer informierten Einwilligung sowie dem Eingehen auf Präferenzen der Patientinnen und Patienten entgegen [80-83]. Auch um individuelle und gesellschaftliche Kosten gering zu halten, sind ein Bewusstsein und eine Aufmerksamkeit bezüglich der Erkrankung und möglicher auch nicht medikamentöser Therapieoptionen, deren Wirksamkeit nachgewiesen ist, vorausgesetzt.

Im Zusammenhang mit dem medizinethischen Prinzip der Gerechtigkeit sind die Zugänglichkeit und die Leistbarkeit von wirksamen Therapieoptionen von Bedeutung. Viele der in diesem HTA besprochenen Interventionen sind durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) nicht oder nur teilweise erstattungsfähig. Dies kann in Bezug auf **gesundheitliche Chancengerechtigkeit** ein beachtenswerter Aspekt sein, zumal einige Studien Hinweise darauf geben, dass sich ein niedriger sozioökonomischer Status auf die Prävalenz des RLS auswirken kann [84-86]. (Dieser Aspekt wird jedoch kontrovers diskutiert [86].)

Bezüglich der Abwägung von Risiko und Nutzen von Behandlungen helfen Leitlinien, die von den jeweiligen Fachgesellschaften entwickelt werden. In der IRLSSG-Leitlinie wird neben einer oralen Gabe von Eisensulfat gegebenenfalls auch eine einmalige Gabe von Eisencarboxymaltose i. v. als Erstlinientherapie empfohlen (siehe auch Abschnitt 8.2). Das verschreibungspflichtige Infusionspräparat aus Eisencarboxymaltose ist grundsätzlich über die GKV erstattungsfähig, jedoch in Deutschland nur zur Behandlung von Eisenmangelzuständen zugelassen [87]. Damit kann diese Therapieoption gegebenenfalls nur über **Off-Label-Anwendung** verordnet werden. Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete verstanden [79]. Der Einsatz des Off-Label-Use ist weder durch das Arzneimittelgesetz noch durch das ärztliche Berufsrecht verboten, die Erstattungspflicht über die GKV ist an 3 Kriterien gebunden: das Vorliegen einer schwerwiegenden Erkrankung (dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität oder lebensbedrohliche Erkrankung), zugelassene Alternativen fehlen, eine begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht [79,88]. Als ethische Problemstellung im Zusammenhang mit Off-Label-Use wird in der Literatur unter anderem ein möglicher fehlender Konsens (zwischen behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzten und GKV) bezüglich der Einschätzung von Lebensqualitätskriterien genannt, welcher Auswirkungen auf die Kostenübernahme haben kann [79,88]. Auch das Problem der verdeckten Rationierung sowie die Verschiebung des Entscheidungsdrucks auf die Mikroebene (Patientinnen und Patienten) sind hier zu nennen [88]. Insgesamt kann dies das ärztliche Aufklärungsgespräch und die Arzt-Patienten-Kommunikation noch einmal komplexer machen [79].

Als ebenfalls strukturelles Problem stellt sich nicht zuletzt die ethisch relevante Frage nach **Hindernissen bezüglich der Evidenzgenerierung** zu Nutzen und Schaden der zur Debatte stehenden Interventionen. Die unzureichende Evidenzlage zur Wirksamkeit der in diesem HTA untersuchten Interventionen könnte darin begründet sein, dass Anreize und Finanzierungen für entsprechende Forschungstätigkeiten fehlen. „Hier sollte auch bewusst vermieden werden, aus dem „Fehlen von bewiesenem Nutzen“ auf ein „Fehlen von Nutzen“ zu schließen.“ [Einschätzung des Autorenteam]

## 6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Soziale und ethische Aspekte sind nicht immer trennscharf zu unterscheiden, vielmehr überschneiden sie sich oftmals, deshalb werden hier nur Aspekte angesprochen, die im vorangegangenen Kapitel nicht thematisiert wurden, bzw. werden andere Dimensionen bereits besprochener Aspekte beleuchtet.

So hat die zuvor angesprochene Problematik der mangelnden Awareness gegenüber der Erkrankung sowie möglicher nicht medikamentöser Therapieoptionen auch soziale Aspekte. So gehen Varela et al. [83] in ihrer qualitativen Studie den subjektiven Erfahrungen von Betroffenen nach. Diese geben wichtige Hinweise auf die Komplexität des Charakters von RLS sowie die Notwendigkeit, **psychosoziale Aspekte der Erkrankung** zu berücksichtigen [83]: Betroffene schilderten die Empfindungen, die mit den Symptomen verbunden sind, mitunter als ein Gefühl der Qual, das dazu führt, sich „verrückt, beschämt und gedemütigt“ zu fühlen. Wenn Betroffene die Erfahrung machen, dass ihnen von Familienangehörigen oder Freundinnen und Freunden nicht geglaubt wird, kann das eine Quelle von Angst, Frustration, Scham und Unzufriedenheit und damit Leiden sein. Die Erfahrung zu machen, dass Ärztinnen und Ärzte keine Diagnose stellen können und Betroffene zu zahlreichen als unnötig empfundenen Untersuchungen und Terminen geschickt werden, führte dazu, dass sie sich gedemütigt, unglaublich, kritisiert und verspottet vorkamen. Die Autorinnen und Autoren streichen hervor, dass diese **fehlende Anerkennung** zu **Stigmatisierung** und sozialem Leid führen kann [83].

Erleben die Betroffenen dagegen, dass eine Ärztin oder ein Arzt sie versteht, wird das von den Interviewpartnerinnen und -partnern als lang ersehnte Erleichterung beschrieben [83]. Das Autorenteam stellt die Überlegung an, dass sich RLS von anderen chronischen Erkrankungen insofern unterscheidet, als es sich um eine „**unsichtbare**“ **Erkrankung** handelt, deren Symptome Empfindungen sind, die **nur durch klinische Bewertung** gemessen werden können, und dass RLS damit ein höheres Potenzial hat, nachteilige psychosoziale Auswirkungen zu haben [83]. Es streicht die **Notwendigkeit eines interdisziplinären klinischen Ansatzes** hervor, der kulturelle, psychologische und physische Gesundheitsfaktoren berücksichtigt [83].

Auch in der 2018 erschienenen Studie von Ondo [74], die sich mit der Auswirkung von RLS auf die Lebensqualität von Betroffenen und ihren Partnerinnen bzw. Partnern beschäftigt, wird aufgezeigt, dass die Erkrankten das Gefühl haben, dass ihre Erkrankung bagatellisiert wird. Sie sind frustriert, weil sie den Eindruck haben, dass es ihnen gegenüber an Empathie und Verständnis seitens ihrer Angehörigen und der Gesellschaft mangelt [74]. Aufgezeigt wird in dieser Studie ebenso, dass bei RLS auch unter kontinuierlicher Behandlung die Lebensqualität sowohl der Betroffenen als auch ihrer Partnerinnen und Partner beeinträchtigt bleibt. Der Studienautor plädiert dafür, dass die Auswirkungen auf die Betroffenen sowie auf die Partnerinnen bzw. Partner bei der klinischen Entscheidungsfindung mitberücksichtigt werden sollten [74].

Neben gesundheitlichen Belastungen sowie einer eingeschränkten Lebensqualität bestehen empirische Belege dafür, dass ein **zunehmender Schweregrad der Erkrankung mit einer höheren wirtschaftlichen und persönlichen Belastung** für RLS-Patientinnen und -Patienten verbunden ist [89]. Nicht zuletzt deshalb ist die Zugänglichkeit zu und Leistbarkeit von nicht medikamentösen Therapien, deren Wirksamkeit erwiesen ist, aus sozialer Perspektive von Bedeutung.

Wenn es beispielsweise um Interventionen wie Yoga oder Krafttraining geht, die vielleicht mit Anleitung auch zu Hause ohne finanziellen Aufwand kontinuierlich durchgeführt werden können, bedarf es seitens der von RLS Betroffenen jedoch einer gewissen **Gesundheitskompetenz** (z. B. um Wahlmöglichkeiten zu verstehen) sowie **Eigenmotivation**. Seitens der Gesundheitsversorgung bedarf es wiederum entsprechenden Wissens zu Erkrankung und möglichen Therapieformen sowie einer personenzentrierten, verständlichen Gestaltung aller Formen von Gesundheitsinformationen [90].

Was die **gesamtgesellschaftlichen Kosten** von RLS in Deutschland angeht, zeigen Berechnungen aus den Jahren 2009 und 2010, dass diese vergleichbar zu jenen der Epilepsie sind und etwa die Hälfte der durch Parkinson verursachten Krankheitskosten ausmachen. Gesellschaftliche Kosten entstehen auch durch Verlust der Arbeitsproduktivität (einschließlich Fehlzeiten, Präsentismus und allgemeiner Produktivitätsverluste) [89].

Die Prävalenz des RLS und damit der Behandlungsbedarf könnten aufgrund einer mit der Diagnosehäufigkeit verbundenen fehlenden Awareness unterschätzt sein. Es zeigt sich vielfältiger Forschungsbedarf, dies betrifft neben den Themen Fehl- und Unterversorgung zum Beispiel auch den langfristigen Verlauf und Therapiebedarf [76].

### 6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

#### Rechtlicher Rahmen und Marktzulassung

Viele der untersuchten Interventionen verwenden Medizinprodukte und unterliegen daher den Bestimmungen der Medical Device Regulation (MDR) bzw. des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes (MPDG), insbesondere Registrierung, Konformitätsprüfung, CE-Kennzeichnung und Überwachung der Produkte nach Inverkehrbringen [91,92]. Die untersuchten Eisen-, Baldrian- und Vitamin-D-Präparate unterliegen den Bestimmungen der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NEMV) bzw. des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) [93-95].

Elektro-, Kälte- und Bewegungstherapien können von Physiotherapeutinnen bzw. -therapeuten oder Ärztinnen bzw. Ärzten, Akupunktur und Osteopathie von Ärztinnen bzw. Ärzten angeboten werden. Die entsprechenden Ausbildungen sind für Physiotherapeutinnen und -therapeuten in der Grundausbildung enthalten und für Ärztinnen und Ärzte in der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer (BÄK) geregelt [96,97]. Alle untersuchten Therapien können auch von Heilpraktikerinnen bzw. Heilpraktikern angeboten werden, deren Ausbildung nicht bundesweit geregelt ist und sich zwischen den Bundesländern stark unterscheiden kann [98]. Iyengar® Yoga und TRE® (Trauma Release Exercises) sind als Markenzeichen geschützte Begriffe und dürfen daher nur von Personen mit der entsprechenden Ausbildung angeboten werden [99,100]. Elektrostimulationsgeräte, pneumatische Kompressionsgeräte, Fußmassagegeräte, Heizkissen, Nahinfrarotlichtgeräte und Vibrationsboards zur Eigenanwendung sind über den Versandhandel erhältlich.

#### Kostenerstattung und Nutzung

Die meisten untersuchten Interventionen sind für RLS-Patientinnen und -Patienten nicht als GKV-Leistungen erstattungsfähig. Ausnahmen sind

- verschreibungspflichtige Eisenpräparate, die gegebenenfalls über Off-Label-Anwendung verordnet werden könnten,
- Interventionen in den Bereichen der Bewegungstherapie oder der Elektro- oder Kälte-therapie (als ergänzendes Heilmittel in Kombination mit Bewegungs- oder Massage-therapie), die im Rahmen einer Physiotherapie über die Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL) verordnet werden können,
- niederfrequente Elektrostimulationsgeräte, die als Hilfsmittel für RLS-Patientinnen und -Patienten verordnungsfähig sind [101].

Bei den Interventionen im Rahmen einer Physiotherapie können – je nachdem, welche Diagnosegruppe bei der Verordnung angewendet wird – laut HeilM-RL maximal 6 Einheiten (Diagnosegruppe Chronifiziertes Schmerzsyndrom) bzw. maximal 10 Einheiten (Diagnosegruppe

Erkrankungen des Zentralnervensystems) pro Verordnung verschrieben werden. Zusätzliche Behandlungseinheiten bedürfen wiederholter Verordnungen, da RLS nicht als Diagnose zum langfristigen Heilmittelbedarf gelistet ist [36].

Je nach Krankenkasse werden die untersuchten Interventionen gegebenenfalls als freiwillige Satzungsleistungen oder über Bonusprogramme teilfinanziert [39,102].

#### **6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten**

Auf Ebene des Gesundheitssystems sind durch die untersuchten Interventionen keine wesentlichen Änderungen zu erwarten.

Für die Patientinnen und Patienten ergibt sich durch die Notwendigkeit der regelmäßigen Anwendung der Interventionen gegebenenfalls ein beträchtlicher organisatorischer Mehraufwand, wenn die Anwendung durch professionelle Anbieter erfolgt. Eine Alternative kann bei vielen der untersuchten Interventionen mit Medizinprodukten die Eigenanwendung zu Hause sein. Darüber hinaus können teilweise alternative Anwendungen ausprobiert werden, die selbstständig zu Hause durchgeführt werden können (z. B. kalte bzw. heiße Duschen anstatt der untersuchten Formen der Thermotherapie).

Informationen zur Akzeptanz spezifischer in den klinischen Studien untersuchter Interventionen konnten in der Recherche nicht identifiziert werden. In den Betroffeneninterviews wurde teilweise angegeben, dass mehr Informationen zu nicht medikamentösen Behandlungsoptionen erwünscht wären und vor allem im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der medikamentösen Therapien nicht medikamentöse Alternativen interessant wären. Hinsichtlich der Arzt-Patienten-Kommunikation ergibt sich ein verstärkter Beratungs- und Informationsauftrag, um die individuelle Entscheidung zu erleichtern.

## **7 Domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse**

Im Rahmen der Scoping-Phase zu diesem HTA-Bericht wurde ein initiales logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA [103] erstellt. Es soll alle relevanten Aspekte zur Bewertung der Gesundheitstechnologie grafisch veranschaulichen und beinhaltet neben Aspekten zu Population, Intervention, Vergleichsintervention und (patientenrelevanten) Outcomes eine Reihe an Kontext- und Implementierungsfaktoren etwa zu Epidemiologie, Politik, Rechtssystem oder Ethik. Dieses Modell wurde nach Aufarbeitung der Evidenz zu einem erweiterten Modell überarbeitet (siehe Abbildung 1), das eine Kartierung der Evidenz im Sinne eines „illustrativen Inhaltsverzeichnisses“ bieten soll. Es verweist auf die jeweils relevanten Abschnitte des HTA-Berichts, in denen Ergebnisse zum genannten Aspekt behandelt werden. Für die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, die im Rahmen der Nutzenbewertung unter Zugrundelegung einer umfassenden Informationsbeschaffung erarbeitet wurden, wird auch der Umfang der gefundenen Evidenz je Endpunkt gezeigt. Aspekte ohne Verweis auf einen Abschnitt sind nach Einschätzung des Autorenteam relevant, jedoch nicht Teil der Bearbeitung dieses HTA-Berichts.

**Kontext**

<p><b>Epidemiologisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtprävalenz; Prävalenz des klinisch relevanten, behandlungsbedürftigen RLS</li> <li>Zusammenhang mit Alter</li> <li>Risikofaktoren</li> </ul> <p>1.2.1</p>	<p><b>Rechtlich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionen mit Medizinprodukten: MDR, MPDG</li> <li>Interventionen mit Eisenpräparaten/Nahrungsergänzungsmitteln: NEMV, AMG, AM-RL</li> <li>Qualifikation: bundesweite Regelungen bei Physiotherapeuten und Ärzten, länderweite Regelungen bei Heilpraktikern</li> <li>Erstattung der NMV</li> </ul> <p>6.3, AS.3.2</p>	<p><b>Soziokulturell</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Psychosoziale Belastung durch RLS für Betroffene und Angehörige, Stigmatisierungspotenzial</li> <li>Bedarf nach umfassender Betreuung</li> <li>Besonders betroffene Personengruppen</li> <li>Rolle der Gesundheitskompetenz und Eigenmotivation</li> <li>Mögliche Fehl-/Unterversorgung</li> </ul> <p>6.2, AS.2.2</p>	<p><b>Ethische Aspekte zur Krankheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Individuelle Krankheitsbelastung</li> <li>Ethische Hindernisse bei der Evidenzgenerierung</li> <li>Vulnerable Gruppen</li> <li>Awareness zur Krankheit</li> </ul> <p>6.1, AS.1.2</p>	<p><b>Ethische Aspekte zur Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(Verbesserung der) Zugangsgerechtigkeit</li> <li>Off-Label-Use</li> <li>Awareness zum Therapiespektrum</li> <li>Rolle einer informierten, partizipativen Entscheidungsfindung</li> </ul> <p>6.1, AS.1.2</p>	<p><b>Ökonomisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geschätzte Kosten der NMV (direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderliche Ressourcenverbräuche)</li> <li>Aufschlüsselung nach privat zu tragenden versus durch die GKV getragenen (oder erstatteten) Kosten</li> <li>Benötigter Zeitaufwand bei den Betroffenen (Frequenz und Behandlungsdauer)</li> </ul> <p>5.1, A4.1</p>	<p><b>Sozioökonomisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hohe (finanzielle) Krankheitsbelastung (lebenslange Behandlung, eingeschränkte Tagesfunktion, Verlust an Arbeitszeit), sowohl für Betroffene als auch für das Gesundheitswesen</li> </ul> <p>6.1, 6.2, AS.1.2, AS.2.2</p>
<p><b>Politisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„Sichtbarkeit“ der Krankheit und der Behandlungsmöglichkeiten</li> </ul>						
<p><b>Geografisch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wohnortnähe geeigneter Angebote (z.B. städtischer vs. ländlicher Raum)</li> </ul>						

**TeilnehmerInnen**

**Population**

- Alter
- Geschlecht
- Einschränkung primäres RLS
- Relevante Subgruppen

A2.1.1.1, A2.1.3.5, A3.2.1

**Erwartungen / Präferenzen / weitere Aspekte**

- Präferenzen der Betroffenen bezüglich der Therapiewahl
- Erwartungen an die Therapie
- Erwartungen an das Gesundheitspersonal
- Erwartungen an die Krankenversicherung / das Gesundheitssystem

6.1, 6.2, 6.4, AS.1.2, AS.2.2, A.5.4.2

**Implementierung**

**Politik / Finanzierung**

- Vereinheitlichung/Abgrenzung der von den Anbietern benötigten Qualifikation bei einzelnen Therapieformen
- Verstärkte gesellschaftliche Aufklärung zur Erkrankung, zu Risikofaktoren und zum therapeutischen Spektrum (für Betroffene als auch Gesundheitspersonal)
- Erstattungssituation

**Organisation / Struktur / LeistungserbringerInnen**

- (Bedarf an) Ressourcen und Gesundheitspersonal
- Interessengruppen
- Organisatorischer Aufwand für Betroffene
- Akzeptanz der Intervention
- Kommunikation und Kooperation

6.4, AS.4.2

**Interventionen**

**Interventionstheorie**

**Prüfintervention(en)**

- Übergeordnetes Ziel: Behandlung der Symptome
- (Ziele) einzelne(r) Verfahren

1.2.2, A.2.1.1.2

**Komponenten / Ausführung / Durchführungsmechanismus**

**Prüfintervention(en)**

- Zeitraum
- Häufigkeit
- Einzel- oder Gruppenanwendung
- Lokale oder Ganzkörpertherapie
- Notwendige Therapiebestandteile
- Benötigte Ausstattung

A3.2.1

**Vergleichsintervention(en)**

- Placebo
- Scheinbehandlung
- Keine/andere Behandlung
- Zulassungstatus

A2.1.1.2, A3.2.1

**Outcomes**

**Patientenrelevante Endpunkte**

**Mortalität**

- Gesamtmortalität (1●, 25 -)
- Kardiovaskuläre Mortalität (26 -)
- Mortalität durch Suizid (26 -)

**Morbidität**

- Kardiovaskuläre Erkrankungen (26 -)
- RLS-Symptomatik (23●, 1 x, 2 -)
- RLS-Häufigkeit und -Dauer (2●, 24 -)
- Ein- und Durchschlafstörungen (16●, 2○, 8 -)
- Depressivität (3●, 1○, 22 -)
- Fatigue (4●, 22 -)
- Stress (3●, 23 -)
- Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (4●, 22 -)
- Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe (26 -)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (16●, 2○, 8 -)

**Unerwünschte Ereignisse**

- SUE + Abbruch wegen UE (6●, 20 -)
- UE (17●, 9 -)

4.3, 4.5, 4.6, A.2.1.1.3, A3.3

● Daten berichtet und verwertbar  
 ○ Daten berichtet, aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar  
 x Daten trotz geplanter Erhebung nicht berichtet / -keine Daten berichtet / Endpunkt nicht erhoben

**Weitere Outcomes**

- Therapiezufriedenheit (26 -)
- Kosten der Interventionen

5.1, A2.1.1.3, A4.1

**Weitere Outcomes**

- Gesellschaftliche Kosten, Arbeitsunfähigkeitstage

AMG: Arzneimittelgesetz, AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie, MDR: Medical Device Regulation, MPDG: Medizinprodukte-Durchführungsgesetz, NEMV: Nahrungsergänzungsmittelverordnung, NMV: nicht medikamentöse Verfahren, RLS: Restless-Legs-Syndrom

Abbildung 1: Erweitertes logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA: Verortung der Aspekte im HTA-Bericht

## 8 Diskussion

### 8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Harrison et al. [104] untersuchten 2019 in einem systematischen Review nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung des RLS. Insgesamt wurden darin 11 RCTs zu transkranieller Stimulation, Bewegungstherapie, Kompression, Counterstrain Manipulation, Infrarottherapie, Akupunktur, Kältetherapie, Vibrationspads und Yoga eingeschlossen, wobei 8 dieser RCTs auch im vorliegenden HTA-Bericht inkludiert sind. Die übrigen 3 RCTs verglichen entweder unterschiedliche Techniken oder Geräte zur selben Intervention oder untersuchten nicht am Markt zugelassene und verfügbare Produkte und entsprachen daher nicht den Einschlusskriterien des HTA-Berichts. Zusammenfassend schlussfolgern die Autorinnen und Autoren des Reviews, dass einige der untersuchten Maßnahmen zwar zu einer Verbesserung des Schweregrads des RLS und der Schlafqualität beitragen könnten. Da jedoch zu jeder Intervention nur 1 einzige Studie vorliegt, sei die Evidenz insgesamt nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung vorzunehmen. Die vorliegenden Ergebnisse könnten jedoch als Basis für weitere hochwertige RCTs dienen.

Im systematischen Review von Xu 2018 [105] wurden dem Titel nach komplementäre und alternative Therapien eines RLS untersucht, es wurden jedoch RCTs zu diversen nicht medikamentösen Verfahren, also auch Medizinprodukten, inkludiert. 8 dieser RCTs, die Patientinnen und Patienten mit primärem RLS inkludierten, konnten auch in den vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossen werden. Darüber hinaus inkludierte Xu 2018 4 weitere RCTs mit Patientinnen und Patienten mit primärem RLS, die jedoch aufgrund des untersuchten Vergleichs bzw. der Publikationsart (Konferenz-Abstract) nicht den Einschlusskriterien des HTA-Berichts entsprachen, sowie 6 RCTs mit Patientinnen und Patienten mit sekundärem RLS (Nierenerkrankung). Obwohl auch hier die meisten Interventionen nur in 1 einzelnen Studie untersucht wurden, sprechen die Autorinnen und Autoren letztlich eine Empfehlung für Yoga und pneumatische Kompression als Behandlungsalternativen bei primärem RLS aus, weisen jedoch gleichzeitig darauf hin, dass die Verlässlichkeit der Evidenz gering ist und größere und längerfristige RCTs erforderlich sind, bevor nicht medikamentöse Verfahren routinemäßig bei RLS verschrieben werden sollten.

Eine rezente Metaanalyse zu Bewegungsinterventionen bei Schlafstörungen [106] inkludierte 2 RCTs bei Patientinnen und Patienten mit primärem RLS, die beide auch im vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigt sind, sowie eine RCT mit Patientinnen und Patienten mit sekundärem RLS. Darüber hinaus waren 30 RCTs mit Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungen inkludiert. Für das RLS zeigt die durchgeführte Metaanalyse eine statistisch signifikante Reduktion der RLS-Symptomatik, was die Autorinnen und Autoren als Nutzen der Bewegungsintervention im Hinblick auf die Behandlung eines RLS interpretieren. Hierzu sei jedoch angemerkt,

dass in der Metaanalyse zum einen 3 Studien mit inhaltlich sehr heterogenen Bewegungsinterventionen gepoolt und zum anderen auch Studien mit primärem und sekundärem RLS gemeinsam betrachtet wurden.

Avni 2019 [107] untersuchte in einem systematischen Review die Auswirkungen einer Eisengabe auf das RLS, wobei 10 RCTs inkludiert waren. Die Studienpopulationen umfassten dabei Patientinnen und Patienten mit RLS sowohl ohne als auch mit Eisenmangel sowie Patientinnen und Patienten mit RLS und terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse. 5 der 10 Studien sind auch im vorliegenden HTA-Bericht inkludiert, die übrigen entsprechen aufgrund der Population nicht den Einschlusskriterien. Es wurden Metaanalysen mit allen Studien sowie Subgruppenanalysen für intravenöse bzw. orale Eisengabe durchgeführt, jedoch keine Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten ohne Eisenmangel. Zusammenfassend kommt die Autorengruppe zu dem Schluss, dass eine Eisengabe, sowohl oral als auch intravenös, zur Behandlung von RLS wirksam und sicher ist. Es sollten jedoch weitere Untersuchungen zu Dosierung und Therapieschema durchgeführt werden. Darüber hinaus empfehlen sie RCTs mit ausreichender statistischer Power, um Wirksamkeit und Sicherheitsprofil in einem adäquaten Umfang zu ermitteln.

Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2019 [108] befasste sich ebenfalls mit der Eisengabe bei Patientinnen und Patienten mit RLS. Auch in diesem Review waren neben Studien mit Patientinnen und Patienten ohne Eisenmangel RCTs mit Patientinnen und Patienten mit Eisenmangel oder mit terminaler Niereninsuffizienz inkludiert. 5 der 9 im Review analysierten RCTs erfüllten daher nicht die Einschlusskriterien des HTA-Berichts. Neben Metaanalysen mit allen RCTs wurden in diesem Review Subgruppenanalysen zur Art der Verabreichung (i. v. bzw. p. o.), zum Eisenstatus zu Studienbeginn (niedrig / niedrig-normal bzw. unselektiert) sowie zur Nierenfunktion (normal bzw. dialysepflichtig) für den Endpunkt der RLS-Symptomatik durchgeführt. Insgesamt zeigt die Summary-of-Findings-Tabelle nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) auf Basis einer moderaten Qualität der Evidenz einen statistisch signifikanten positiven Effekt einer Eisengabe im Vergleich zu Placebo auf die RLS-Symptomatik. Dabei wird darauf hingewiesen, dass dieses Ergebnis vor allem auf RCTs mit intravenösem Eisen beruht. Für den direkten Vergleich von Eisenpräparaten mit einer medikamentösen Therapie mit Dopaminagonisten oder Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden zeigte sich die Evidenzlage in diesem Review als unzureichend, weshalb unklar bleibt, ob eine Eisengabe als Erstlinientherapie oder nur als Zweitlinientherapie bei Therapieversagen der medikamentösen Therapie bei RLS eingesetzt werden sollte. Letztlich halten die Autorinnen und Autoren fest, dass die derzeitigen Ergebnisse nur auf Kurzzeitstudien mit wenigen Teilnehmerinnen und Teilnehmern beruhen und dass größere, qualitativ hochwertige RCTs notwendig seien, um den beobachteten Nutzen zu bestätigen. Darüber hinaus fehlen RCTs zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie

Schlafqualität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie RCTs, die primär eine orale Eisengabe untersuchen.

Im systematischen Review von Yang 2019 [109] waren sowohl RCTs als auch Beobachtungsstudien zur intravenösen Eisengabe bei Patientinnen und Patienten mit RLS (mit und ohne Eisenmangel) inkludiert. 4 der 7 RCTs des Reviews erfüllten aufgrund der untersuchten Population nicht die Einschlusskriterien des HTA-Berichts. Die Metaanalysen des Reviews ergaben eine statistisch signifikante Reduktion der RLS-Symptomatik durch intravenöse Eisenpräparate im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit RLS, unabhängig vom Wert des peripheren Eisens. Diese Ergebnisse stützen damit die Empfehlungen der Leitlinien der IRLSSG sowie der DGN/DGSM, die neben einer oralen Gabe von Eisensulfat gegebenenfalls auch eine einmalige Eisencarboxymaltose-Dosis von 1000 mg oder 2 Dosen von 500 mg im Abstand von 5 bis 7 Tagen als Erstlinientherapie empfehlen (siehe Abschnitt 8.2). Die Studienlage zur Eisensaccharose wird von den Autorinnen und Autoren des Reviews als unzureichend beurteilt.

## 8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

Ende Juni 2022 wurde die aktualisierte S2k-Leitlinie der DGN und DGSM zu RLS veröffentlicht [26]. Darin werden sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Therapieoptionen des RLS thematisiert. Als initiale Therapie wird dabei für Personen mit einem Ferritinwert von  $\leq 75$  ng/ml und leichtem RLS eine orale Eisengabe, für Personen mit mittel- bis schwergradigem RLS oder Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit oraler Eisenpräparate eine intravenöse Behandlung mit Eisencarboxymaltose empfohlen. Weitere nicht medikamentöse Therapieoptionen können zusätzlich zu einer medikamentösen Behandlung oder auch alleine angewendet werden, wobei hier vor allem die spinale Gleichstromstimulation, ein Bewegungstraining wie z. B. Yoga sowie eine Infrarotlichttherapie auf Basis der vorliegenden Evidenz empfohlen werden. Die angeführte Evidenz ist dabei großteils auch im HTA-Bericht inkludiert. Weitere nicht medikamentöse Verfahren wie Kältetherapie, pneumatische Kompression oder Akupunktur werden hingegen derzeit nicht empfohlen, da die vorhandene Evidenz von einzelnen RCTs, welche auch im HTA-Bericht inkludiert sind, als nicht ausreichend als Grundlage für eine Empfehlung angesehen wird [26].

Weitere internationale Leitlinien zu RLS wurden in den Jahren 2012 [35], 2016 [29] und 2017 [110] veröffentlicht. Aufgrund dieser Publikationszeitpunkte bleiben in den internationalen Leitlinien daher einige rezente RCTs zu nicht medikamentösen Verfahren aus dem HTA-Bericht unberücksichtigt.

Die Leitlinien der American Academy of Neurology (AAN) 2016 [29] sowie der European Federation of Neurological Societies, European Neurological Society und European Sleep Research

Society (EFNS/ENS/ESRS) 2012 [35] fokussieren in ihren Empfehlungen primär auf medikamentöse Therapien des RLS. Demzufolge wird auch in beiden Leitlinien eine Behandlung mit Medikamenten als Therapie 1. Wahl bei RLS empfohlen. Nicht medikamentöse Verfahren werden in beiden Leitlinien nur untergeordnet behandelt, wobei hier in erster Linie die Eisengabe thematisiert wird. Die US-amerikanische Leitlinie der AAN 2016 spricht eine Empfehlung auf Basis moderater Evidenz für Eisensulfat p. o. bei Patientinnen und Patienten mit RLS und niedrigen Ferritin-Werten sowie Eisencarboxymaltose i. v. bei Patientinnen und Patienten mit RLS generell im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik aus. Dabei wird jedoch auch auf gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Verstopfung durch Eisensulfat p. o. hingewiesen. Im Hinblick auf weitere nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wird eine Empfehlung auf Basis moderater Evidenz für die pneumatische Kompression sowie Empfehlungen auf Basis schwacher Evidenz für eine Infrarottherapie sowie eine transkranielle Magnetstimulation hinsichtlich der Verbesserung der RLS-Symptomatik ausgesprochen. Negativ-Empfehlungen auf Basis schwacher Evidenz finden sich zur transkraniellen Gleichstromstimulation sowie zur Vibrationsbehandlung [29].

Die Europäische Leitlinie der EFNS/ENS/ESRS 2012 spricht ebenfalls Empfehlungen für Eisensulfat p. o. und Eisencarboxymaltose i. v. im Hinblick auf einen kurzzeitigen positiven Effekt auf die RLS-Symptomatik aus. Für weitere nicht medikamentöse Verfahren wie die Einnahme von Vitaminpräparaten oder Mineralstoffen, Ausdauer- und Krafttraining, Physiotherapie und Infrarottherapie wird aufgrund unzureichender Evidenz keine Empfehlung ausgesprochen. Die Einnahme von Baldrian wird explizit als ineffektiv eingeschätzt [35]. Die Empfehlungen der beiden Leitlinien beruhen dabei zumeist auf nur 1 RCT zu den einzelnen Interventionen, die großteils auch im HTA-Bericht inkludiert sind.

Neben diesen beiden allgemeinen Leitlinien zu RLS liegt eine Leitlinie der IRLSSG zur Eisen substitution bei RLS vor. Darin wird auf Basis der zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vorhandenen Evidenz sowie eines klinischen Konsenses die Gabe von Eisenpräparaten als eine Option in der Erstlinientherapie des RLS empfohlen. Dabei wird bei Serum-Ferritinwerten < 75 ng/ml in erster Linie eine orale Gabe von Eisensulfat empfohlen, bei Patientinnen und Patienten mit RLS und höheren Ferritinwerten oder mit Unverträglichkeit oraler Eisenpräparate wird 1000 mg Eisencarboxymaltose i. v. als Erstlinientherapie empfohlen. Es wird jedoch explizit darauf hingewiesen, dass keine Daten zu einem langfristigen Nutzen oder Schaden einer Eisengabe bei RLS vorliegen und daher ein regelmäßiges Monitoring der Patientinnen und Patienten, besonders bei einer intravenösen Eisengabe, erfolgen muss. Die Ergebnisse zur oralen Eisengabe beruhen dabei mehrheitlich auf Studien mit Patientinnen und Patienten mit niedrigen Ferritinwerten und / oder Eisenmangel [110].

### 8.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Für den HTA-Bericht erfolgte eine **Einschränkung der Population** auf Personen mit primärem RLS, da ein sekundäres RLS zumeist durch eine Behandlung der Grunderkrankung gelindert bzw. geheilt werden kann. Ebenso nicht inkludiert sind Studien an schwangeren Frauen mit RLS, da auch hier die Symptomatik mit Ende der Schwangerschaft in der Regel ausklingt.

Da in Leitlinien zu RLS nicht medikamentöse Verfahren nur eingeschränkt Berücksichtigung finden und nicht umfassend angeführt sind, konnte hinsichtlich der Auswahl der zu untersuchenden nicht medikamentösen Verfahren vorab nur ein grober Rahmen gesteckt werden. In der Ergebnisdarstellung des HTA inkludiert sind jene Verfahren, die bisher auch in RCTs untersucht wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass es weitere nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung des RLS gibt, die bisher lediglich in Beobachtungsstudien untersucht wurden. Die im HTA-Bericht angeführten Interventionen bilden daher **nicht das ganze Spektrum der potenziell zur Verfügung stehenden nicht medikamentösen Verfahren bei RLS** ab.

Auch bei der **Kostenbestimmung** war hiermit eine Einschränkung hinsichtlich der untersuchten Interventionen zu treffen, dies auch mit Hinblick auf die Vielfalt und Heterogenität der Verfahren. Auch fehlen für die nicht medikamentösen Therapien zumeist klare Angaben oder Empfehlungen zu den **Anwendungshäufigkeiten**, die für die Kostenbestimmung regelmäßig anzuwendender Therapien jedoch unerlässlich sind. Als Ausgangspunkt der Schätzung konnte nur das Vorgehen in den klinischen Studien selbst, in Abstimmung mit dem klinischen Experten, herangezogen werden. Die maximale Dauer in den klinischen Studien war jedoch 12 Wochen. Daten zur Nachhaltigkeit der Effekte und zum Beispiel zur Frage, ob Anwendungspausen möglich sind, waren nicht vorhanden.

### 8.4 Klinische Relevanz

Insgesamt stellt die teilweise unzureichende Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, vor allem in Kombination mit dem Fehlen von objektiven Methoden für die Erhebung der einzelnen Endpunkte in den inkludierten Studien eine Limitation dar. Zwar waren viele der inkludierten RCTs sham-kontrolliert und die Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn gegenüber der Intervention verblindet, jedoch ist unklar, ob diese Verblindung über die gesamte Studiendauer bei allen Therapiearten, wie z. B. aktives Vibrationsboard im Vergleich zu Scheinbehandlung mit Vibrationsboard ohne Funktion, aufrechterhalten werden konnte. Bei anderen Interventionen wie Yoga, Akupunktur oder Krafttraining war eine Verblindung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer grundsätzlich nicht möglich. In den Studien wurden durchgehend unterschiedliche subjektive Fragebögen oder Bewertungsskalen eingesetzt, um den Schweregrad der Erkrankung, die behandlungsbedingte Veränderung des Krankheitsstatus oder die Schlaf- oder Lebensqualität zu beurteilen. Die Ergebnisse dieser Bewertungsskalen können darüber hinaus nur dann sinnvoll interpretiert werden, wenn klar definierte **„minimale klinisch relevante**

**Unterschiede“** (MCIDs) vorliegen. MCIDs sind jene kleinsten Verbesserungen im Skalenwert, die von Patientinnen und Patienten als klinisch bemerkbar erachtet werden [111]. Ohne festgelegte MCIDs kann nicht sicher gesagt werden, ob eine Veränderung der Skalenwerte Verbesserungen widerspiegelt, die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen werden. Für die inkludierten Bewertungsinstrumente liegen zumeist MCIDs vor (siehe Abschnitt A3.3). Für die nachfolgende Relevanzbewertung der Ergebnisse wurden in diesem Bericht die MCIDs näherungsweise auf die Mittelwertdifferenzen zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angewendet. Betrachtet man dabei die Größenordnungen der Veränderungen der Skalenwerte für jene Interventionen und Endpunkte, bei denen sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das jeweilige nicht medikamentöse Verfahren ergibt, aus dem Blickwinkel der klinischen Relevanz, zeigt sich folgendes Bild:

Hinsichtlich der RLS-Symptomatik ist für den IRLSS-Score der MCID bei 3 Punkten definiert [112]. Damit ergibt sich für die intravenöse Eisengabe (-4,1 Punkte, 95 %-KI [-6,33; -1,85]), die Niedrigfrequenz-Elektrostimulation (-3,4 Punkte, 95 %-KI [-6,06; -0,80]), die Ganzkörper-Kältetherapie (-5,0 Punkte, 95 %-KI [-8,7; -1,3]), die elektrische Fußmassage (-8,4 Punkte, 95 %-KI [-14,1; -2,7]), das Vibrationsboard (-4,6 Punkte, 95 %-KI [-7,0; -1,5]) sowie für Yoga (-5,2 Punkte, 95 %-KI [-9,5; -0,97]) eine wahrscheinliche klinische Relevanz der Verbesserung der RLS-Symptomatik. Eine eindeutige klinische Relevanz der Verbesserung der RLS-Symptomatik gemessen mit dem IRLSS-Score ergibt sich demnach für die Nahinfrarotlichttherapie (-8,9 Punkte, 95 %-KI [-13,4; -4,4]), die pneumatische Kompression (-7,0 Punkte, 95 %-KI [-9,3; -4,7]), für Krafttraining der unteren Extremitäten (-7,5 Punkte, 95 %-KI [-10,7; -4,3]), Akupunktur (-8,3 Punkte, 95 %-KI [-11,2; -3,7]) sowie für eine Counterstrain Manipulation (-8,1 Punkte, 95 %-KI [-12,96; -3,2]). Kein so einheitliches Bild zeigt sich bei der Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte hinsichtlich des Endpunkts Ein- und Durchschlafstörungen. So ergibt sich bei einem MCID von 4,4 Punkten für die PSQI-Skala [113] für das Ergebnis bei der spinalen Gleichstromstimulation eine mögliche klinische Relevanz (-4,2 Punkte, 95 %-KI [-5,8; -2,6]). Eindeutig außerhalb der Grenzwerte für eine klinische Relevanz liegen hingegen die Änderungsraten im Vergleich Yoga versus keine Intervention mit -2,5 Punkten (95 %-KI [-3,9; -1,1]) auf der PSQI-Skala. Bei der Verbesserung der Schlafqualität durch die pneumatische Kompression ist die klinische Relevanz unklar, da für das RLS-QLI kein MCID identifiziert werden konnte. Auch hinsichtlich der statistisch signifikanten Ergebnisse bei weiteren Endpunkten für Yoga und für die pneumatische Kompression ist die Beurteilung der klinischen Relevanz nicht immer eindeutig. So ist eine eindeutige klinische Relevanz bei der Verbesserung der Fatigue durch eine pneumatische Kompression im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, gemessen mittels visueller Analogskala, gegeben (mittlere Änderungsrate -2,7 Punkte, 95 %-KI [-3,6; -1,8], MCID 0,8 bis 1,1 Punkte). Der MCID für die POMS-Fatigue-Subskala ist wiederum mit 5,6 Punkten festgelegt [114]. Mit einer mittleren Änderungsrate von 5,3 Punkten aus der Metaanalyse (95 %-KI [-8,25; -2,33]) zeigt sich für den beobachteten Effekt von Yoga auf Fatigue bei

Personen mit RLS eine mögliche klinische Relevanz. Für die POMS-Depression-Subskala konnte hingegen in der Literatur kein eindeutiger MCID identifiziert werden. In einer Publikation werden die MCIDs für die unterschiedlichen POMS-Subskalen mit einem Bereich von 2 bis 12 Punkten beschrieben [115]. Bei einer statistisch signifikanten Änderung der Depressivität im Vergleich Yoga versus keine Intervention von -8,2 Punkten (95 %-KI [-10,72; -5,65]) in der POMS-Depression-Subskala ist daher vermutlich von einer klinischen Relevanz auszugehen. Eindeutig keine klinische Relevanz liegt bei der Änderung des Stresslevels mit -8,2 Punkten (95 %-KI [-10,93 -5,48]) auf der PSS durch Yoga im Vergleich zu keiner Intervention vor (MCID = 11 Punkte [116]). Für die Instrumente zur Erhebung der RLS-spezifischen Lebensqualität (RLS-QLI bzw. RLS-QOL) und der Verringerung der Tagesschläfrigkeit (ESS) konnten keine definierten MCIDs ermittelt werden. Es ist daher unklar, ob eine Verbesserung im RLS-QOL-Score um 8,65 Punkte durch eine Eisengabe i. v. oder eine Verbesserung in den RLS-QLI Subscores „soziale Funktion“ um 12,1 Punkten bzw. „Alltagsaktivität“ um 14,6 Punkten durch eine pneumatische Kompression mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen einhergeht. Ebenso unklar bleibt daher auch, ob die Verringerung der Tagesschläfrigkeit um 4 Punkte in der ESS eine klinisch relevante Verbesserung für die Betroffenen bedeutet. Insgesamt ist hier noch festzuhalten, dass die MCIDs nur beim IRLSS direkt bei der Indikation RLS ermittelt wurden. MCIDs für andere Bewertungsskalen wurden in Studien zu anderen Indikationen als RLS, z. B. Personen nach Schulteroperationen oder Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis, ermittelt.

## 8.5 Weitere Diskussionspunkte

Für einige der untersuchten nicht medikamentösen Verfahren wie Krafttraining der unteren Extremitäten, Akupunktur, Counterstrain Manipulation sowie Medizinprodukte wie pneumatische Kompression, elektrische Fußmassage, Vibrationsboard oder Nahinfrarotlichttherapie wurde im Vergleich zu einer Scheintherapie oder keiner Intervention ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der RLS-Symptomatik berichtet, wodurch sich hier ein Anhaltspunkt für einen Nutzen ergibt. Zu diesen Interventionen lagen jedoch jeweils nur Ergebnisse aus 1 einzelnen RCT mit geringer bis sehr geringer Teilnehmerzahl und einem hohen Verzerrungspotenzial vor. Zudem lag in allen RCTs die Studiendauer im Median bei 5 Wochen (Range: 1 Sitzung bis 14 Wochen), sodass lediglich Aussagen zu Kurzzeiteffekten möglich waren. Weitere RCTs zu diesen Interventionen sind wünschenswert, um die Aussagesicherheit im Hinblick auf den postulierten Nutzen zu erhöhen. Das Fehlen weiterer Studien führte z. B. auch dazu, dass in der rezenten deutschen RLS-Leitlinie für nicht medikamentöse Verfahren wie Akupunktur, pneumatische Kompression oder Kältetherapie trotz positiver Effekte keine Empfehlung ausgesprochen wurde [26]. Daraus ergibt sich für viele der untersuchten nicht medikamentösen Verfahren ein **Forschungsbedarf** in der Durchführung weiterer methodisch adäquater RCTs mit ausreichender statistischer Power und langfristigem Follow-up, um die Wirksamkeit im

Hinblick auf die RLS-Symptomatik, aber auch auf weitere patientenrelevante Endpunkte wie Schlafqualität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie potenzielle Schadensaspekte im ausreichenden Maße zu untersuchen. Mit Blick auf die 1) hohe Kostenbandbreite der Verfahren, 2) Vielfalt der Anwendungsmöglichkeiten und 3) Vorteile einer möglichst flexiblen Anwendung durch die Betroffenen wäre es bei teuren Verfahren (wie etwa der Kältekammer) außerdem wünschenswert, kostengünstige Alternativen, idealerweise mit Möglichkeit zur Heimanwendung, ausreichend mit zu untersuchen. Da für die Vermarktung der Medizinprodukte oder das Anbieten der Therapien jedoch ein Wirksamkeitsnachweis nicht zwingend erforderlich ist, ist die **Durchführung weiterer Studien**, vor allem mit höheren Teilnehmerzahlen und längerer Laufzeit, aufgrund der zu erwartenden Kosten **unsicher**. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der wenigen derzeit laufenden Studien zu nicht medikamentösen Verfahren bei RLS.

Gemäß klinischen Leitlinien wird das primäre RLS in erster Linie pharmakologisch mit den Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin behandelt. Da es sich bei RLS jedoch um eine progressive Erkrankung handelt, kann mit zunehmendem Verlauf der Erkrankung eine Dosissteigerung der Medikation notwendig sein. Darüber hinaus kann vor allem die Einnahme von Dopaminagonisten in hoher Dosierung häufig zu einer Augmentation – das heißt Verschlechterung der ursprünglichen Symptome – führen. Aus diesem Grund können nicht medikamentöse Verfahren vor allem bei Personen mit leichter bis moderater RLS-Symptomatik Behandlungsoptionen darstellen, da so der **Beginn einer medikamentösen Therapie verzögert werden kann**. In den inkludierten Studien wurden jedoch im überwiegenden Maße Patientinnen und Patienten mit schwerer RLS-Symptomatik (mittlerer IRLSS-Score > 20 zu Studienbeginn) und längerer Erkrankungsdauer untersucht. Zudem waren nur in 2 der 26 Studien ausschließlich Personen ohne bisherige pharmakologische Behandlung des RLS eingeschlossen. Eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses HTA-Berichts auf Personen mit leichter RLS-Symptomatik und ggf. erst kurzer Erkrankungsdauer, die potenziell besonders von nicht medikamentösen Verfahren profitieren würden, ist daher nicht eindeutig gegeben.

## 9 Schlussfolgerung

Insgesamt wurden 22 RCTs zu 17 unterschiedlichen nicht medikamentösen Verfahren der Kategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“, „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“, „sonstige Medizinprodukte“, „Bewegungsinterventionen“ und „sonstige Interventionen“ identifiziert. Im Rahmen der Eisenpräparate wurden ergänzend auch 4 RCTs zur intravenösen Eisengabe eingeschlossen, auch wenn diese Intervention über eine nicht medikamentöse Behandlung im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels hinausgeht. Zu den meisten Verfahren lagen dabei Ergebnisse aus nur 1 einzelnen RCT vor. Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag in allen inkludierten RCTs bei unter 100 Personen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag etwa zwischen 42 und 68 Jahren, und die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wiesen zu Studienbeginn zumeist eine schwere RLS-Symptomatik auf. Die Studiendauer lag im Median bei 5 Wochen (1 Sitzung bis maximal 14 Wochen) und war somit eher kurz.

Hinsichtlich des Nutzens nicht medikamentöser Verfahren beim primären Restless-Legs-Syndrom (RLS) besteht ein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der RLS-Symptomatik durch Niedrigfrequenz-Elektrostimulation, Nahinfrarotlichttherapie, pneumatische Kompression, Kältetherapie, Fußmassagegeräte, Vibrationsboard, Bewegungsinterventionen wie Krafttraining oder Yoga sowie Akupunktur oder Counterstrain Manipulation jeweils im Vergleich zu einer Scheintherapie bzw. keiner entsprechenden Therapie. Für ein Iyengar-Yoga-Programm besteht im Vergleich zu keinem entsprechenden Bewegungsprogramm (Schulungsfilm) zusätzlich ein Anhaltspunkt für eine Verbesserung von Depressivität und Fatigue. Für die Anwendung einer pneumatischen Kompression besteht im Vergleich zu einer Scheintherapie neben der RLS-Symptomatik auch ein Anhaltspunkt auf einen Nutzen in Bezug auf den Endpunkt Fatigue. Ein Anhaltspunkt hinsichtlich einer Reduktion von Ein- und Durchschlafstörungen besteht für die Anwendung einer spinalen Gleichstromstimulation im Vergleich zu einer Scheintherapie.

Ein Anhaltspunkt für einen Schaden im Sinne von erhöhten Nebenwirkungsraten besteht bei Baldrian oder auch der oralen Eisengabe jeweils im Vergleich zu Placebo. Für eine intravenöse Eisengabe, welche jedoch kein nicht medikamentöses Verfahren im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels darstellt, besteht hingegen ein Hinweis auf einen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik und gleichzeitig kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden.

Insgesamt bleiben diese Aussagen aufgrund des Fehlens von RCTs mit mittel- oder langfristigem Follow-up auf Kurzeffekte beschränkt. Zudem ist die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz insgesamt aufgrund der bei vielen Interventionen geringen Studienanzahl mit zusätzlich kleinen Teilnehmerzahlen niedrig bis sehr niedrig. Die vorliegenden Ergebnisse können jedenfalls eine Basis für weitere Forschung darstellen.

Bei den Interventionskosten aus Perspektive der Versicherungsgemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung zeigen sich merkbare Unterschiede sowohl hinsichtlich der Kosten selbst als auch hinsichtlich der Aufteilung auf privat zu tragende versus durch die gesetzliche Krankenversicherung erstattete Kosten. Regelmäßig durchgeführte zeitintensive Einzelbehandlungen wie Akupunktur oder Osteopathie sind deutlich teurer als Gruppentrainings wie Yoga oder gerätegestützte Anwendungen. Leihgeräte für die Heimanwendung (beispielsweise zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation oder zur pneumatischen Kompression) zeigen 2 Vorteile: niedrigere Kosten aufgrund der Eigenanwendung sowie die Möglichkeit der Anwendung zu Hause direkt vor dem Schlafengehen – ein für viele Patientinnen und Patienten optimaler Zeitpunkt. Nicht zuletzt existieren für einige der teuren Interventionen möglicherweise kostengünstige Alternativen, die meist auch mit der Möglichkeit zur selbstständigen Anwendung einhergehen (wie selbstständige Durchführung eines Krafttrainings nach einmaliger Anleitung anstelle der gerätegestützten Krankengymnastik).

Eine Gesamtaussage zur Kosteneffektivität der Interventionen ist nicht möglich, da keine ökonomischen Evaluationen zu dieser Frage identifiziert werden konnten.

Unter den ethischen und sozialen Aspekten ist der hohe Leidensdruck, einhergehend mit finanziellen Belastungen, der Betroffenen als auch Angehörigen zu nennen – mit verstärkter Problematik bei vulnerablen Gruppen. Hier werden auch psychosoziale Belastungen relevant bis hin zu einem Stigmatisierungspotenzial. In der Gesellschaft und / oder beim Gesundheitspersonal fehlendes Bewusstsein für die Erkrankung und ihre (auch nicht medikamentösen) Therapieoptionen kann Unter- und Fehlversorgung bewirken und steht der informierten Einwilligung und Aufklärung über Therapiemöglichkeiten sowie dem Eingehen auf Präferenzen der Patientinnen und Patienten entgegen. Hinzu kommt im Fall der Eisengabe bei Patientinnen und Patienten ohne Eisenmangel eine möglicherweise nötige Off-Label-Anwendung. Verlagert sich das nicht medikamentöse Therapiespektrum in Richtung der selbstständigen Anwendung zu Hause, so ist – neben dem Vorteil einer höheren Selbstwirksamkeit – der Rolle von Gesundheitskompetenz und Eigenmotivation entsprechendes Augenmerk zu widmen.

Die infrage kommenden Verfahren beinhalten sowohl Medizinprodukte als auch Nahrungsergänzungsmittel oder Bewegungstherapien – sowie Arzneimittel im Fall der intravenösen Eisengabe – und unterliegen daher sehr unterschiedlichen rechtlichen Bestimmungen hinsichtlich der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen, der Erstattung oder der Qualifikationsanforderungen an das Gesundheitspersonal. Durch die untersuchten Interventionen sind keine wesentlichen Ressourcenverschiebungen im Gesundheitssystem zu erwarten, jedoch ergibt sich für die Patientinnen und Patienten bei einigen Maßnahmen ein beträchtlicher organisatorischer Mehraufwand bei regelmäßigen Interventionen vor Ort

sowie ein verstärkter Informations- als auch Anleitungsbedarf bei zu Hause anwendbaren Alternativen.

Insgesamt beschränkt sich der Bericht auf jene Interventionen, deren Wirksamkeit in RCTs untersucht wurde. Dadurch wurde möglicherweise nicht das gesamte Spektrum der potenziell zur Verfügung stehenden nicht medikamentösen Verfahren bei RLS berücksichtigt. Kaum untersucht wurden bisher außerdem Patientinnen und Patienten mit leichter bis moderater Symptomatik, obwohl nicht medikamentöse Verfahren für diese sehr relevant sein könnten. Auch unter diesem Aspekt bleibt unklar, inwieweit und bei welchen Patientengruppen nicht medikamentöse Verfahren die medikamentöse Therapie ersetzen oder hinauszögern können, inwieweit sie zu einer Dosisverringerung führen oder primär zusätzliche Symptomerleichterung bieten können. Evidenz aus randomisierten klinischen Studien fehlt des Weiteren völlig für Kinder und Jugendliche, für die die medikamentöse Standardtherapie nur beschränkt zugelassen ist. Auch konnten in den Studienregistern nur wenige derzeit laufende Studien mit geringer Studiengröße zu nicht medikamentösen Verfahren bei RLS identifiziert werden, sodass kurz- bzw. mittelfristig keine wesentliche Verbesserung der Datenlage zu erwarten ist.

#### **Fazit zur Beantwortung des Anliegens der Themenvorschlagenden:**

Die Evidenz zeigt Anhaltspunkte auf einen Nutzen – vor allem in Hinblick auf die Verbesserung der RLS-Symptomatik – von Niedrigfrequenz-Elektrostimulation, pneumatischer Kompression, Kältetherapie, Fußmassagegeräten, Vibrationsboard, Nahinfrarotlichttherapie, Akupunktur, Counterstrain Manipulation und Bewegungsprogrammen wie Krafttraining der unteren Extremitäten oder Yoga. Allerdings sind weitere methodisch hochwertige Studien mit ausreichender Teilnehmerzahl und längerem Follow-up wünschenswert, um diese Ergebnisse zu festigen. Darüber hinaus besteht ein Hinweis auf eine Verbesserung der RLS-Symptomatik für eine intravenöse Eisengabe bei Patientinnen und Patienten ohne Eisenmangel, welche allerdings keine nicht medikamentöse Intervention im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels darstellt.

# HTA-Details

## A1 Projektverlauf

### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 mit der Projektnummer HT21-04 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 ein HTA-Berichtsprotokoll. Das HTA-Berichtsprotokoll in der Version 1.0 vom 23.12.2021 wurde am 30.12.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde der vorliegende vorläufige HTA-Bericht durch externe Sachverständige unter Anwendung der Methodik des IQWiG erstellt. Während der Erstellung des HTA-Berichts wurden von den externen Sachverständigen 3 Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert. Vor der Veröffentlichung wurde ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese 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 IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42022308639 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll**

Im vorläufigen HTA-Bericht ergaben sich im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll lediglich redaktionelle Änderungen.

## **A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert.

### **A2.1 Nutzenbewertung**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit Personen jeglichen Alters und Geschlechts, die an einem primären (idiopathischen) RLS, auch bekannt als Wittmaack-Ekbom-Syndrom oder Willis-Ekbom Disease (ICD-10: G25.81), leiden, 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. von Arzneimitteln gegen Depression oder Übelkeit, sowie Studien mit Personen mit alleinigem PLMS ohne das Vorliegen eines RLS.

##### **Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt jegliches nicht medikamentöse 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,
- 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 Eisengabe (zur symptomatischen Behandlung bei Personen ohne Eisenmangel).

Die Prüfinterventionen können allein oder als Add-on zu einer anderen Therapie, die in der Interventions- und Vergleichsgruppe gleich erbracht wird, untersucht werden (z. B. Akupunktur und 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 relevantem 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 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.

### **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,
  - Depressivität,
  - Fatigue (Erschöpfung),
  - Stress
- 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.

### **Studientypen**

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 A2.1.1 genannten Interventionen und 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.

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### **Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

### **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 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Personen jeglichen Alters mit primärem (idiopathischem) RLS (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
EN2	Prüfintervention: jegliches nicht medikamentöse Verfahren zur Linderung der direkten RLS-Symptome (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
EN3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1): 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 A2.1.1 formuliert
EN5	RCTs (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
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 [117] 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>	

### **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.

## **A2.1.2 Informationsbeschaffung**

### **Fokussierte Informationsbeschaffung nach 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 A9.

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 zugrunde liegenden 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.

### **Umfassende Informationsbeschaffung**

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 A2.1.2), 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 primären und weiteren 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

### **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 6) 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.

### **A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese**

#### **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 im Abschnitt A2.1.3 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.

#### **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.

### **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 [118] 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 [119]. 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 schmäler 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 Nutzensaussage 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 und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren.

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [120] angewendet werden.

### **Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die z. B. 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.

### **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. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden.

### 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 7 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 7: 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 eines Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzenaussage führen.

## **A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A2.2.1 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 1 Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

### **A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

#### **A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht**

##### **Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [121], 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 Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt von Kosten-Kosten-Analysen.

##### **Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

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

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

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

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 6 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

### **A2.2.2.2 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

#### **Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **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 Standard (CHEERS-Statement) [122].

**Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit [123].

**A2.2.2.3 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.

**A2.3 Ethische Aspekte****A2.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monografien, Projektberichten, aber z. B. 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.

**A2.3.2 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 Stakeholderinnen und Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [57].

### **A2.3.3 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.

## **A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A2.4.1 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 Monografien, 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.

### **A2.4.2 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 Stakeholderinnen und Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [57].

### **A2.4.3 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 Mozygamba 2016 [59] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen. Ergänzend wird die Checkliste aus dem HTA-Core-Model von EUnetHTA [58] 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 [60] 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 [61] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

### **A2.5 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 [103].

### **A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Die Suche fand am 07.10.2021 statt. Von den 8 identifizierten systematischen Übersichten zum Thema (siehe Abschnitt A8.1.1) wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

##### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

###### **A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studieneinklassifizierung gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.1.1. Die letzte Suche fand am 22.12.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.1.2.

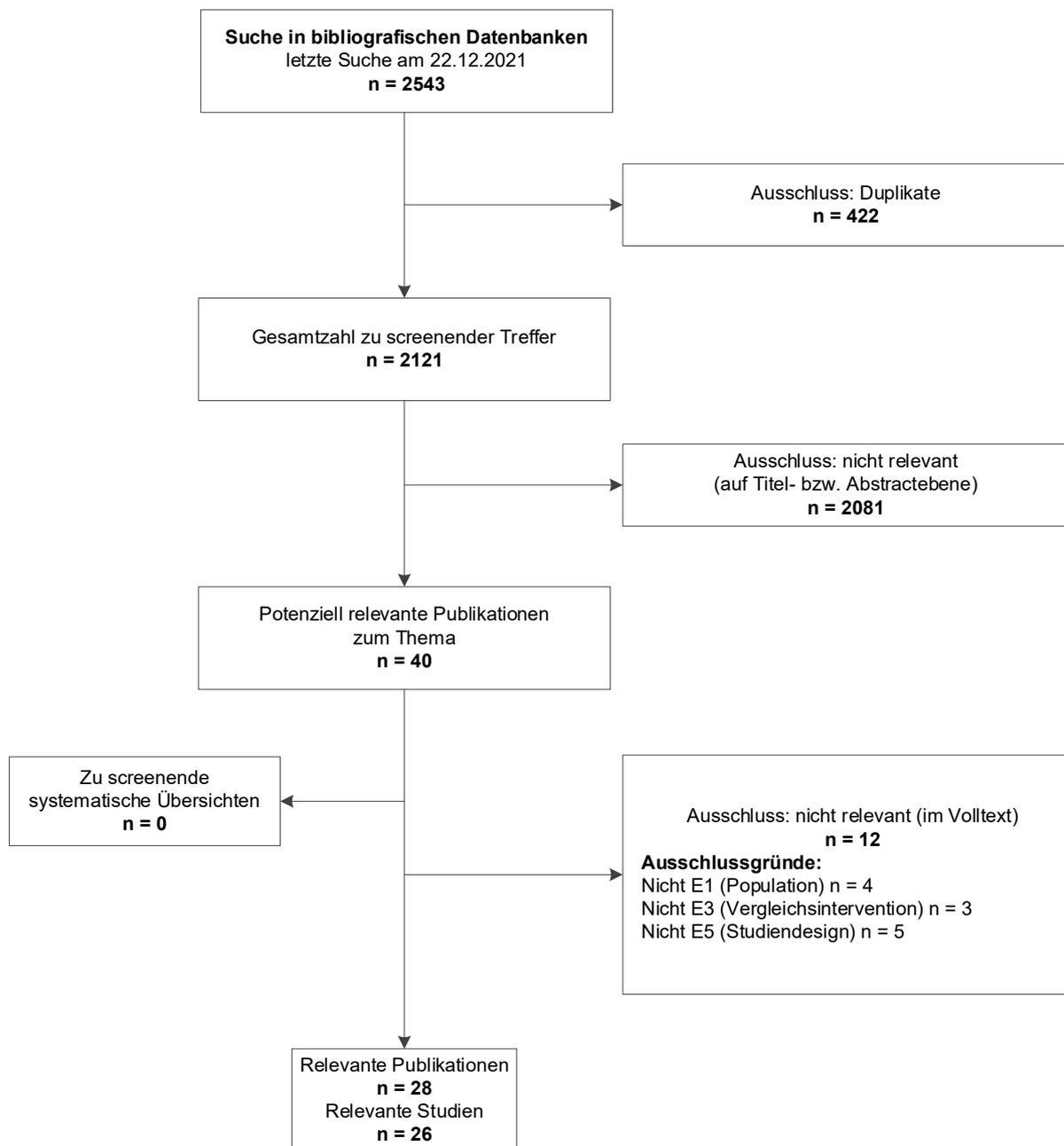


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

### A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 9):

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Allen 2011 <sup>a</sup>	Nct01382901	ClinicalTrials.gov	ja
Buchfuhrer 2021 <sup>a</sup>	Nct04700683	ClinicalTrials.gov	nein <sup>b</sup>
Innes 2020 <sup>a</sup>	Nct03570515	ClinicalTrials.gov	nein <sup>b</sup>
Lettieri 2009 <sup>a</sup>	Nct00479531	ClinicalTrials.gov	nein <sup>b</sup>
Park 2020 <sup>a</sup>	Nct02526277	ClinicalTrials.gov	ja
Wali 2019 <sup>a</sup>	Nct02256215	ClinicalTrials.gov	nein <sup>b</sup>
Koo 2015 <sup>a</sup>	Kct0000618	Korean Clinical Trial Registry	nein <sup>b</sup>
Harrison 2018 <sup>a</sup>	Actrn12615000011583	ANZ Clinical Trials Registry	nein <sup>b</sup>
a: Publikation zur Studie in der bibliographischen Recherche bereits identifiziert b: Ergebnisbericht als Publikation vorhanden			

In den Studienregistern wurden darüber hinaus 3 abgeschlossene, 5 laufende Studien und 1 Studie mit unklarem Status, jeweils ohne berichtete Ergebnisse, identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 10.01.2022 statt.

### A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden 8 systematische Übersichten zum Thema identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

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

#### A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorinnen- und Autorenanfragen zu 2 abgeschlossenen Studien und 1 Studie mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse versendet (Tabelle 10). Zu diesen Anfragen sind keine Antworten eingegangen.

Tabelle 10: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein
Jprn-umin000030807	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Details zu Studiendesign / Methode</li> <li>▪ Patientencharakteristika</li> <li>▪ Ergebnisse</li> </ul>	nein
Nct00258492	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Details zu Studiendesign / Methode</li> <li>▪ Patientencharakteristika</li> <li>▪ Ergebnisse</li> </ul>	nein
Irct20190708044138n1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Details zu Studiendesign / Methode</li> <li>▪ Patientencharakteristika</li> <li>▪ Ergebnisse</li> </ul>	nein

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 26 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Allen 2011	ja [124]	ja [125] / ja
Altunrende 2014	ja [126]	nein
Auckerman 2006	ja [127]	nein
Buchfuhrer 2021	ja [128]	ja [129] / nein
Cho 2016	ja [130]	nein
Cho 2018	ja [131]	nein
Cho 2021	ja [132]	nein
Cuellar 2009	ja [133]	nein
Davis 2000	ja [134]	nein
Earley 2009	ja [135]	nein
Happe 2016	ja [136]	nein
Harrison 2018	ja [137]	ja [138] / nein
Heide 2014	ja [139]	nein
Innes 2012	ja [140]	nein
Innes 2020	ja [141,142]	ja [143] / nein
Koo 2015	ja [144]	ja [145] / nein
Lanza 2018	ja [146]	nein
Lettieri 2009	ja [52]	ja [147] / nein
Mitchell 2011	ja [148]	nein

Mitchell 2016	ja [149]	nein
Park 2020	ja [150]	ja [151] / ja
Peters 2012	ja [152,153]	nein
Raissi 2017	ja [154]	ja [155] / nein
Rozeman 2014	ja [156]	nein
Wali 2019	ja [157]	ja [158] / nein
Wang 2020	ja [159]	nein

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für 2 abgeschlossene Studien bzw. Studien mit unklarem Status wurden Autorinnen- und Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (geplantes Studienende)
Effects of acupuncture on sensory symptoms and motor signs in patients with Restless Legs Syndrome	Studienregistereintrag, Jprn-umin000030807 [160]	RCT	8	abgeschlossen
Effect of transcranial direct current stimulation and high definition stimulation on restless leg syndrome	Studienregistereintrag, Irct20190708044138n1 [161]	RCT	45	abgeschlossen
Noninvasive Peripheral Nerve Stimulation for Medication-Refractory Primary RLS (The RESTFUL Study)	Studienregistereintrag, Nct04874155 [162]	RCT	133	abgeschlossen <sup>a</sup>
Restless Legs Syndrome Exercise Intervention	Studienregistereintrag, Nct00258492 [163]	RCT	30	unklar
Comparison of the effect of magnesium and vitamin B6 on the improvement of restless leg syndrome	Studienregistereintrag, Irct2017070134806n1 [164]	RCT	72	laufend <sup>b</sup>
Effect of local heat on restless legs syndrome and excessive fatigue in nurses	Studienregistereintrag, Irct20190723044316n1 [165]	RCT	120	laufend <sup>b</sup>
Investigation of the Effects of Different Exercise Programs in Patients With Restless Legs Syndrome	Studienregistereintrag, Nct04711993 [166]	RCT	36	laufend (17.04.2022)
Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in	Studienregistereintrag, Nct05007743 [167]	RCT	80	laufend (04.2022)

Chronic Pain Patients and Healthy Controls (tVNS-PP)				
The Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Restless Legs Syndrome	Studienregistereintrag, ChiCTR1800017556 [168]	RCT	30	laufend (04.2022)
<p>a: Status der Studie am 21.6.2022 von „laufend“ auf „abgeschlossen“ geändert. Keine Autorenanfrage, da Datenerhebung für den Bericht bereits abgeschlossen.</p> <p>b: keine Angabe des voraussichtlichen Enddatums</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

### A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Eisengabe</b>					
Allen 2011	RCT, parallel, doppelblind, placebokontrolliert	46	15 Zentren in den USA 03/2006–07/2007	4 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) <b>sekundär:</b> LQ (RLS-QOL) Schlafqualität (MOS sleep total score) Erschöpfung (Fatigue severity scale)
Cho 2016	RCT, parallel, doppelblind, placebokontrolliert	64	Republik Korea 09/2013–10/2015	6 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> RLS-Symptomatik (VAS) LQ (RLS-QOL; SF-36) Schlafqualität (PSQI)
Cho 2018	RCT, parallel, doppelblind, placebokontrolliert	64	Republik Korea 03/2015–02/2017	6 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> RLS-Symptomatik (VAS) LQ (RLS-QOL; SF-36) Schlafqualität (PSQI)
Davis 2000	RCT, parallel, doppelblind, placebokontrolliert	28	Iowa, USA k. A. zum Zeitraum	14 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik <b>sekundär:</b> Schlafqualität (VAS) Aktivitäten des täglichen Lebens (VAS)

Earley 2009	RCT, parallel, doppelblind, placebokontrolliert	18	Maryland, USA k. A. zum Zeitraum	2 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (GRS und PLMS) Eisenstatus <b>sekundär:</b> k. A.
<b>Vitamin D</b>					
Wali 2019	RCT, parallel, 3-fach verblindet, placebokontrolliert	35	Jeddah, Saudi Arabien 12/2015–12/2017	12 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> k. A.
<b>Baldrian</b>					
Cuellar 2009	RCT, parallel, 3-fach verblindet, placebokontrolliert	48	Pennsylvania, USA; k. A. zum Zeitraum	8 Wochen	<b>primär:</b> Schlafqualität (PSQI-Score) <b>sekundär:</b> Tagesschläfrigkeit (ESS) RLS-Symptomatik (IRLSS)
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; ESS: Epworth sleepiness scale; GRS: Gobar rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; LQ: Lebensqualität; MOS: Medical Outcome Study; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PLMS: periodische Bewegungen der Extremitäten im Schlaf; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short-Form-36-Fragebogen; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 14: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Transkranielle Stimulation</b>					
Altunrende 2014	RCT, parallel, doppelblind, sham-kontrolliert	19	Türkei k. A. zum Zeitraum	4 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> k. A. <b>sonstige:</b> UE
Lanza 2018	RCT, cross-over, doppelblind, sham-kontrolliert	13	Turin, Italien k. A. zum Zeitraum	1 Sitzung	<b>primär:</b> k. A. <b>sekundär:</b> k. A. <b>sonstige:</b> Schlafqualität (VAS)
Koo 2015	RCT, parallel, doppelblind, sham-kontrolliert	33	Republik Korea k. A. zum Zeitraum	18 Tage	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) <b>sekundär:</b> Schlafqualität (PSQI, MOS sleep total score) Subjektiver Gesamteindruck (PGI-I) Depressivität (BDI-II)
<b>Spinale Stimulation</b>					
Heide 2014	RCT, cross-over, doppelblind, sham-kontrolliert	20	Göttingen, Deutschland k. A. zum Zeitraum	1 Sitzung	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (VAS) <b>sekundär:</b> k. A.

Wang 2020	RCT, parallel, sham-kontrolliert	30	Beijing, China 01/2017–12/2018	2 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) Schlafqualität (PSQI) <b>sekundär:</b> k. A. <b>sonstige:</b> UE
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>					
Rozeman 2014	RCT, cross-over, Kontrolle: keine Intervention	21	Niederlande k. A. zum Zeitraum	1 Sitzung	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (VAS) <b>sekundär:</b> PLMS-Symptomatik (PLM-Score)
Buchfuhrer 2021	RCT, cross-over, einfachblind (Patientinnen und Patienten), sham-kontrolliert	43	USA k. A. zum Zeitraum	2 Wochen	<b>primär:</b> NPNS-Device Performance <b>sekundär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS; NRS-Score) Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) <b>sonstige:</b> UE
Cho 2021	RCT, parallel, einfachblind (Patientinnen und Patienten), sham-kontrolliert	48	Republik Korea 09/2017–03/2019	1 Sitzung	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (VAS-Score) <b>sekundär:</b> k. A.
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>BDI-II: Beck Depression Inventory - 2nd Edition; CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; MOS: Medical Outcome Study; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; PLMS: periodische Bewegungen der Extremitäten im Schlaf; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 15: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>					
Mitchell 2011	RCT, parallel, doppelblind, sham-kontrolliert	34	Utah, USA 01/2009–08/2009	6 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS)
<b>Kältetherapie</b>					
Happe 2016	RCT, parallel, einfachblind (Endpunkterheber), sham-kontrolliert	35	Bremen, Deutschland k. A. zum Zeitraum	6 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> Schlafqualität (VAS, MOS sleep total score) Tagesschläfrigkeit (ESS) LQ (RLS-QLI)
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>					
Park 2020	RCT, 2x2 faktorielles Design, einfachblind (Endpunkterheber), Kontrolle: keine Intervention	28	Ohio, USA 01/2016–09/2018	4 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> LQ (RLS-QOL) Schlafqualität (MOS Sleep Scale) <b>sonstige:</b> UE
<b>Vibrationsboard</b>					
Mitchell 2016	RCT, crossover, sham-kontrolliert	13	Utah, USA k. A. zum Zeitraum	4 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS)
<b>Pneumatische Kompression</b>					

Lettieri 2009	RCT, parallel, doppelblind, sham-kontrolliert	35	Columbia, USA 09/2005–10/2007	4 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS, JHRLSS) <b>sekundär:</b> LQ (RLS-QLI) Tagesschläfrigkeit (ESS) Fatigue (VAS)
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>ESS: Epworth sleepiness scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins RLS scale; k. A.: keine Angaben; LQ: Lebensqualität; MOS: Medical Outcome Study; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 16: Bewegungsinterventionen - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Trauma Release Exercises</b>					
Harrison 2018	RCT, parallel, offen, Kontrolle: Diskussionsrunde zu RLS	18	Australien 03/2015–05/2015	6 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS; VAS) <b>sekundär:</b> Schlafqualität (PIRS-20) Depressivität (MDI) Stress (VAS)
<b>Krafttraining</b>					
Auckerman 2006	RCT, parallel, offen, Kontrolle: keine Intervention	28 <sup>b</sup>	USA k. A. zum Zeitraum	12 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS)
<b>Yoga</b>					

Innes 2012	RCT, parallel, offen, Kontrolle: Schulungsfilm	20°	USA 12/2006–12/2007	8 Wochen	<b>primär:</b> Schlafqualität (PSQI) Stress (PSS) Stimmung (POMS) <b>sekundär:</b> k. A.
Innes 2020	RCT, parallel, einfachblind (Studienpersonal), Kontrolle: Schulungsfilm	41	USA k. A. zum Zeitraum	12 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> Schlafqualität (PSQI) Stress (PSS) Stimmung (POMS) LQ (SF-36)
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: 41 Personen randomisiert, zu Studienbeginn 4 Wochen nach Randomisierung nur 28 Personen erreichbar</p> <p>c: Subgruppe mit RLS aus RCT mit 75 postmenopausalen Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko</p> <p>IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; LQ: Lebensqualität; MDI: Major Depression Inventory; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; POMS: Profile of Mood States; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PSS: Perceived Stress Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SF-36: Short-Form-36-Fragebogen; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 17: Sonstige Interventionen - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Akupunktur</b>					
Raissi 2017	RCT, parallel, einfachblind (Endpunkterheber), Kontrolle: keine Intervention	50	Iran 03/2014–10/2015	8 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS; VAS) Schlafqualität (PSQI) <b>sekundär:</b> k. A.
<b>Counterstrain Manipulation</b>					
Peters 2012	RCT, parallel, einfachblind, sham-kontrolliert	39	London, UK 10/2009–12/2010	6 Wochen	<b>primär:</b> RLS-Symptomatik (IRLSS) <b>sekundär:</b> Schlafqualität Klinischer Gesamteindruck (CGI-I) RLS-Medikation
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; NRS: numerische Rating-Skala; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSOS: Patient-specific outcome score; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 18: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Eisengabe</b>			
Allen 2011	1000 mg <b>Eisencarboxymaltose</b> i. v.: jeweils 500 mg in 100 ml Kochsalzlösung an 2 Tagen (Tag 0 und Tag 5) im Zeitraum von 15 Minuten	<b>Placebo:</b> 100 ml Kochsalzlösung i. v. an 2 Tagen (Tag 0 und Tag 5) im Zeitraum von 15 Minuten	Absetzen der gesamten RLS-Medikation mindestens 1 Woche vor Studienbeginn
Cho 2016	1000 mg <b>Eisencarboxymaltose</b> in 100 ml Kochsalzlösung i. v. zu Studienbeginn (Tag 0) im Zeitraum von 15 Minuten	<b>Placebo:</b> 100 ml Kochsalzlösung i. v. zu Studienbeginn (Tag 0) im Zeitraum von 15 Minuten	Absetzen der gesamten RLS-Medikation mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn
Cho 2018	500 mg <b>Eisencarboxymaltose</b> in 100 ml Kochsalzlösung i. v. zu Studienbeginn (Tag 0) im Zeitraum von 15 Minuten	<b>Placebo:</b> 100 ml Kochsalzlösung i. v. zu Studienbeginn (Tag 0) im Zeitraum von 15 Minuten	Absetzen der gesamten RLS-Medikation mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn
Davis 2000	325 mg <b>Eisensulfat</b> -Lösung 2x täglich für 12 Wochen	325 mg <b>Placebo</b> -Lösung (H <sub>2</sub> O / 2 % Carboxymethylcellulose; 50:50) 2x täglich für 12 Wochen	Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation; keine Änderung während der Studie erlaubt
Earley 2009	1000 mg <b>Eisensaccharose</b> (Venofer®) in 1000 ml Kochsalzlösung i. v.: jeweils 500 ml an 2 Tag (Tag 3 und Tag 4) im Zeitraum von 10 bzw. 12 Stunden	<b>Placebo:</b> 1000 ml Kochsalzlösung i. v.: jeweils 500 ml an 2 Tag (Tag 3 und Tag 4) im Zeitraum von 10 bzw. 12 Stunden	Absetzen der gesamten RLS-Medikation für mindestens 2 Wochen
<b>Vitamin D</b>			
Wali 2019	Einnahme von <b>Vitamin-D-Kapseln</b> für 12 Wochen; 50 000 IU mind. 1x in der Woche für 6-8 Wochen, danach mind. 800-1000 IU täglich	<b>Placebo</b> -Kapseln äquivalent zu Vitamin D	keine Angaben
<b>Baldrian</b>			
Cuellar 2009	800 mg <b>Baldrian-Kapseln</b> (Pharmavite Company, USA) 1x täglich 60 Minuten vor dem Zubettgehen für 8 Wochen	<b>Placebo</b> 1x täglich 60 Minuten vor dem Schlafengehen für 8 Wochen	keine Angaben
i. v.: intravenös; RLS: Restless-Legs-Syndrom			

Tabelle 19: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Transkranielle Stimulation</b>			
Altunrende 2014	<b>Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über den primär supplementärmotorischen Cortex (SMA):</b> MagPro X100 magnetic stimulator (MagVentura Company, Dänemark); 1000 Stimuli mit einer Frequenz von 5 Hz pro Sitzung; 1 Sitzung jeden 3. Tag; insgesamt 10 Sitzungen	<b>Scheinbehandlung</b> über den S1; 1 Sitzung jeden 3. Tag; insgesamt 10 Sitzungen	Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation (Dopaminagonist); keine Änderung während der Studie erlaubt
Lanza 2018	<b>IG 1: Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über den primär motorischen Cortex (M1):</b> Magstim 2002 magnetic stimulator (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK); 1000 Stimuli mit einer Frequenz von 1 Hz pro Sitzung; jeweils 1 Sitzung <b>IG 2: rTMS über den somatosensorischen Cortex (S1);</b> sonst wie IG 1	<b>Scheinbehandlung</b> über den primär motorischen Cortex; 1 Sitzung	Absetzen der RLS-Medikation 1 Woche vor Studienbeginn
Koo 2015	<b>IG 1: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) mit kathodaler Stimulation</b> über die aktive Elektrode: Phoresor II Auto Model PM850 (IOMED, Salt Lake City, USA), Platzierung der aktiven Elektrode am Scheitel über dem primär motorischen Cortex, Gegenelektrode über der Subokzipitalregion; 2mA über 20 Minuten (zwischen 17:00 und 19:00 Uhr); 5 Sitzungen in 1 Woche <b>IG 2: tDCS mit anodaler Stimulation</b> über die aktive Elektrode; sonst wie IG 1	<b>Scheinbehandlung:</b> anodale Stimulation über die aktive Elektrode; 20 Minuten Sitzungsdauer mit Abschaltung des tDCS nach 30 Sekunden; 5 Sitzungen in 1 Woche	keine Einnahme von RLS-Medikation
<b>Spinale Stimulation</b>			
Heide 2014	<b>IG-1: Spinale transkutane Gleichstromstimulation (tsDCS) mit kathodaler Stimulation</b> über die aktive Elektrode: Neuro Conn DC Stimulator (neurocare group AG, Deutschland); Platzierung der Elektrode im Brustwirbelbereich 2 cm links paravertebral und längs zur Th11-Ebene, Gegenelektrode über der rechten supraklavikulären Region; 2,5mA über eine Dauer von 900 Sekunden; jeweils 1 Sitzung	<b>Scheinbehandlung:</b> 900 Sekunden Sitzungsdauer mit Abschaltung des tsDCS nach 40 Sekunden, 1 Sitzung	Absetzen der gesamten RLS-Medikation mindestens 5 Medikamenten-Halbwertszeiten vor Studienbeginn

	<u>IG-2: tsDCS mit anodaler Stimulation</u> über die aktive Elektrode; sonst wie IG 1		
Wang 2020	<b>Spinale transkutane Gleichstromstimulation (tsDCS)</b> (Yunshen tech, China), Platzierung der anodalen Elektrode im Brustwirbelbereich Th10, kathodale Gegenelektrode über der rechten Schulter; 2mA über 20 Minuten; 14 Sitzungen in 14 aufeinanderfolgenden Tagen	<b>Scheinbehandlung:</b> 20 Minuten Sitzungsdauer mit Abschaltung des tsDCS nach 30 Sekunden; 14 Sitzungen in 14 aufeinanderfolgenden Tagen	Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation; keine Änderung während der Studie erlaubt
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>			
Rozeman 2014	<u>IG-1:</u> SIT + <b>Elektrostimulation des Nervus tibialis posterior</b> eines Beines; Steigerung der Intensität bis Reflex an der Großzehe; Pulsdauer: 0,2 ms; Frequenz 3 Hz. <u>IG-2:</u> SIT + <b>Elektrostimulation</b> an einem Bein ohne Reizung des Nervus tibialis posterior; Platzierung des Stimulators seitlich neben dem Nervus Tibialis posterior (kein Reflex an der Großzehe); Pulsdauer: 0,2 ms; Frequenz 3 Hz.	<b>SIT ohne Elektrostimulation</b>	Suggested Immobilization Test (SIT); Patientinnen und Patienten liegen im Bett mit 45° geneigtem Oberkörper und ausgestreckten Beinen; Anweisung, sich über die Dauer des Tests nicht bewusst zu bewegen und die Augen offen zu halten. Dauer 30 Minuten. 3 aufeinanderfolgende Sitzungen (Kontrolle, IG 1, IG 2) mit jeweils 10 Minuten Pause (Umhergehen in der Pause war erlaubt)  Absetzen der gesamten RLS-Medikation mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn
Buchfuhner 2021	<b>Nichtinvasive periphere Nervenstimulation (NPNS):</b> Noctrix Health, Inc. (Oakland, USA); 2 tragbare Elektrostimulatoren + Patches; Platzierung von je 1 Stimulator + Patch an jedem Bein unterhalb des Knies über dem Kopf des Wadenbeins in der Nähe des Nervus peroneus communis; persönliche Einweisung in Verbendung und Platzierung des Geräts inkl. Steigerung der Intensität bis zur maximalen noch angenehmen Stärke; Anwendung zu Hause über 14 Tage: täglich eine Sitzung mit 30 Minuten Stimulation vor dem Zubettgehen; 30 Sek. Anstiegsphase bis zu max. Intensität; 30 Min. Stimulation bei max. Intensität; 30 Sek. Abklingphase; zusätzliche 3 weitere Sitzungen pro Tag optional (abhängig von Schmerzdauer und -intensität)	<b>Scheinbehandlung:</b> siehe Interventionsgruppe, jedoch täglich 30 Min. Stimulation bei Intensität 0	Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation; keine Änderung während der Studie erlaubt

<p>Cho 2021</p>	<p><b>Elektrostimulation:</b> KD-PRO 5000 GOLD (Kukdong Electronics Co., Ltd; Republik Korea); tragbarer frei erhältlicher Stimulator + Patches zur Behandlung lokaler Schmerzen; individuelle Platzierung der Patches am Bein im Bereich der größten Schmerzen durch die Patientinnen und Patienten; Frequenz 3 Hz; 1 Stimulation am einem Tag zwischen 20:00 und 22:00 Uhr je nach Zeitpunkt des Auftretens der Schmerzen; Stimulation über 20 Minuten bei maximal verträglicher Intensität; Bestimmung des Schmerzempfindens alle 5 Minuten mittels VAS; bei Nichterreichen von VAS 0 (temporäre Schmerzfreiheit) nach 20 Minuten Erhöhung der Intensität für 2 zusätzliche 5-Minuten-Intervalle</p>	<p><b>Scheinbehandlung</b> siehe Interventionsgruppe, jedoch Intensität 0</p>	<p>Absetzen der eventuell bestehenden RLS-Medikation mind. 14 Tage vor Studienbeginn</p>
<p>IG: Interventionsgruppe; M1: primär motorischer Cortex; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; RLS: Restless-Legs-Syndrom; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; SIT: Suggested Immobilization Test; SMA: primärer supplementärmotorischer Cortex; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; tsDCS: spinale transkutane Gleichstromstimulation; vlg.: vergleiche</p>			

Tabelle 20: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>			
Mitchell 2011	3x wöchentlich 30-minütige <b>Nahinfrarotlichttherapie</b> der unteren Extremität für 4 Wochen (insgesamt 12 Sitzungen); Anodyne Therapy System 480 (Anodyne Therapy Tampa, USA); gepulstes Licht bei 292 Hz Frequenz und 890 nm Wellenlänge; Energiedichte: 62,4 Joule/cm <sup>2</sup> ; 8 Therapie-Pads mit je 60 Dioden werden direkt auf die Haut aufgebracht + Steuergerät	<b>Scheinbehandlung:</b> vlg. Interventionsgruppe, jedoch mit verdeckten Dioden an den Pads, sodass weder Licht noch andere Energie emittiert werden konnte	Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation
<b>Kältetherapie</b>			
Happe 2016	<u>IG 1:</u> <b>Lokale Kryotherapie:</b> Cryo 5 (Zimmer Elektromedizin; Neu-Ulm, Deutschland); kalte Luft (-17°C) wurde über einen flexiblen Schlauch direkt auf die betroffenen Körperstellen (Unterschenkel bis Knie) geleitet; Behandlungsdauer pro Bein: 3 Minuten bei einem mittleren Abstand von 5 cm bei ständiger Bewegung des Schlauches; Behandlung täglich außer am Wochenende zwischen 18:00 und 18:30 Uhr für 2 Wochen	<b>Scheinbehandlung:</b> siehe Interventionsgruppe 2, jedoch bei lediglich -10°C	Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation

<p><b>IG 2: Ganzkörper-Kryotherapie:</b> Cold air Chamber (Crio Medizintechnik GmbH, Birkenfeld, Deutschland); Kältekammer bei -60°C; jeweils 3 Minuten Aufenthalt in Badebekleidung; periphere Körperteile (Nase, Ohren, Hände und Füße) wurden abgedeckt (Handschuhe, Gesichtsmaske etc.); 4 Personen gleichzeitig in der Kammer; Anweisung, sich in der Kammer ständig zu bewegen; Behandlung täglich außer am Wochenende zwischen 18:00 und 18:30 Uhr für 2 Wochen</p>			
<p><b>Fußmassage und Wärmetherapie</b></p>			
<p>Park 2020</p>	<p><b>IG-1: Fußmassage allein:</b> MMF07 Foot Massager (Medmassager; Fletcher, NC, USA); Verwendung des Geräts auf Geschwindigkeitsstufe 3 täglich 30 Minuten vor dem Zubettgehen für 4 Wochen; Platzierung der Füße barfuß, mit Socken oder Schuhen auf das Massagegerät; Führen eines Tagebuchs zur Dokumentation der Dauer der Verwendung und der Einstellungen</p> <p><b>IG-2: Wärmetherapie allein:</b> Electric Heating Pad mit UltraHeat Technology (Sunbeam Corporation Ltd, Australien); Verwendung des Geräts täglich 30 Minuten vor dem Zubettgehen für 4 Wochen; Platzierung des Pads am Oberschenkel; Start bei mittlere Heizstufe; individuelle Anpassung möglich; Führen eines Tagebuchs zur Dokumentation der Dauer der Verwendung und der Einstellungen</p> <p><b>IG-3: Kombination Fußmassage + Wärmetherapie:</b> kombinierte Verwendung der Interventionen aus IG 1 und IG 2 täglich 30 Minuten vor dem Zubettgehen für 4 Wochen</p>	<p><b>keine aktive Intervention</b> keine Änderung der Nachtroutine</p>	<p>Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation; keine Änderung während der Studie erlaubt</p>
<p><b>Vibrationsboard</b></p>			
<p>Mitchell 2016</p>	<p><b>Vibrationsbehandlung:</b> Patientin bzw. Patient steht mit gebeugten Knien (40°) auf einem Vibrationsboard; 10x 30 Sekunden Behandlung bei einer Frequenz von 26 Hz und Amplitude von 2 mm; zwischen den Durchgängen eine 1-minütige Pause im Stehen</p> <p>3 Behandlungen pro Woche jeweils zwischen 18:00 und 22:00 Uhr über 14 Tage</p>	<p><b>Scheinbehandlung:</b> vlg. Interventionsgruppe, jedoch ohne Vibrationsreiz</p>	<p>keine Angaben</p>
<p><b>Pneumatische Kompression</b></p>			
<p>Lettieri 2009</p>	<p><b>Pneumatische Kompression:</b> AirCast VenaFlow (AirCast LLC Company, USA); Beinmanschetten werden um die Beine gelegt und für 5 Sekunden pro Minute mit einem Druck von 40 cm H<sub>2</sub>O-Säule (29,4 mmHg) automatisch</p>	<p><b>Scheinbehandlung:</b> vlg. Interventionsgruppe, jedoch Druck von 3-4 cm H<sub>2</sub>O-Säule (2,2-2,9 mmHg)</p>	<p>Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation</p>

<p>aufgeblasen; Behandlungszeit: mind. 1 Stunde pro Tag für 4 Wochen;                  Einschulung über das Anlegen der Manschette und die richtige Verwendung;                  Anweisung zur täglichen Verwendung zu Hause; Führen eines Tagebuchs zur                  Dokumentation der Dauer der Verwendung und über RLS-Symptome; Beginn                  der Behandlung kurz vor Beginn des Einsetzens der Symptome</p>
<p>IG: Interventionsgruppe; RLS: Restless-Legs-Syndrom; vlg.: vergleiche</p>

Tabelle 21: Bewegungsinterventionen - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>TRE</b>			
Harrison 2018	<p><b>TRE:</b> 3-stündige Einweisungseinheit + 5 1-stündige Einheiten 1x pro Woche durch einen zertifizierten Instruktor; Erlernen von Übungen, die einen milden klonischen Spasmus (neurogenes Zittern) hervorrufen; Einführungsübungen im Stand (Dauer ca. 30 Minuten): Pronation/Supination des Sprunggelenks, Wadenheben, Quadrizeps-Übung, Dehnung des hinteren Oberschenkelmuskels, Lenden-Darmbeinmuskulübung, Kniebeugen an der Wand; Bodenübungen (Dauer etwa 15 Minuten): isometrische Adduktoren-Übungen (aufrecht sitzend, Fußsohlen berühren sich, Oberschenkel zum Boden drücken; wenn Ermüdung oder Zittern beginnt, werden die Knie nacheinander näher zusammengeführt und 2 Minuten lang gehalten, während der Tremor anhält), Sitzen am Boden mit parallelen Beinen und Fußsohlen am Boden; Anweisung zu weiteren selbstständigen Übungen mindestens 1x pro Woche zu Hause</p>	<p><b>Diskussionsrunde</b> über Erfahrungen mit RLS, geleitet durch einen erfahrenen Moderator; eine 3-stündige Sitzung zu Beginn + 5 1-stündige Sitzungen (1x pro Woche); Audioaufzeichnung der Gespräche</p>	<p>Beibehaltung der bestehenden RLS-Behandlung, soweit möglich</p>
<b>Krafttraining</b>			
Aukerman 2006	<p><b>Sportprogramm:</b> 3x pro Woche über 12 Wochen; Krafttraining der unteren Extremitäten an Geräten +</p>	<p><b>kein Sportprogramm</b></p>	<p>Unterweisung in Lebensstilmaßnahmen zur</p>

	<p>Ausdauertraining (Gehen am Laufband); individuelle Einweisung durch zertifizierten Physiotherapeuten inkl. Schulung zur Anwendung der Borg-Skala zur Bestimmung der Belastungsintensität (Rate of Perceived Exertion (RPE)); Anweisung, die Übungsintensität auf einem RPE-Wert von 10-13 zu halten;</p> <p>Laufband: Schrittgeschwindigkeit und Dauer gemäß den aktuellen Empfehlungen des American College of Sports Medicine; 30 Minuten Gehen am Laufband bei 40 bis 60 % der altersgemäßen Pulsrate inkl. 5 Minuten Warm-up- und Cool-down-Periode</p> <p>Krafttraining: 1 Satz mit 8-12 Wiederholungen jeder Übung in den ersten 2 Wochen, Steigerung auf 2 Sätze mit 8-12 Wiederholungen in den übrigen 10 Wochen; Steigerung der Gewichte, wenn 2 Sätze mit 12 Wiederholungen ohne maximale Anstrengung an 2 aufeinanderfolgenden Tagen möglich waren</p> <p>Übungen: horizontale Beinpresse, Beinstrecken, Beinbeugen, Hüft-Adduktion und -Abduktion, Wadenpresse; Dauer des Krafttrainings nach eigenem Ermessen</p>		<p>Verbesserung der RLS-Symptomatik (Alkohol- und Rauchverzicht, Vermeiden von übermäßigem Koffeinkonsum, Schlafhygiene); Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation</p>
<b>Yoga</b>			
Innes 2012	<p>sanftes <b>lyengar-Yoga-Programm</b> speziell für ältere, bewegungsarme Erwachsene; 90-minütige Einheiten 2x pro Woche für 8 Wochen mit einem erfahrenen Iyengar-Yoga-Instruktor (&gt; 30 Jahre Erfahrung); Gruppengröße ≤ 14 Personen; Programm mit 23 aktiven und kräftigenden Yogaposen; Aufwärmphase mit Atemübungen zu Beginn, 10-15 Minuten Entspannungsphase am Ende;</p> <p>Übungsmaterial für zu Hause (DVD und Broschüre mit Yogaübungen); Anweisung zu mind. 30 Minuten Heimtraining an Tagen ohne Gruppentraining</p>	<p>standardisierte selbstentwickelte <b>Schulungsfilme zu Gesundheitsthemen</b> mit Relevanz für ältere, übergewichtige Frauen (z. B. Menopause, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen; Brustkrebs; keine RLS-Thematik) + anschließende 15-minütige Diskussion, moderiert durch einen Gesundheitsspezialisten; 90-minütige Einheiten 2x pro Woche für 8 Wochen</p>	<p>150 \$ Aufwandsentschädigung; keine RLS-Medikation</p>

Innes 2020	<p>sanftes <b>lyengar-Yoga-Programm</b> für 12 Wochen; 75-minütige Einheiten 2x pro Woche in den ersten 4 Wochen, danach 75-minütige Einheit 1x pro Woche in den verbleibenden 8 Wochen; Gruppenkurse, geleitet von zertifizierten Iyengar-Yoga-Instruktoren (<math>\geq 5</math> Jahre Erfahrung im Unterricht von Personen mit chronischen Erkrankungen); Gruppengröße <math>\leq 12</math> Personen; Programm mit 25 aktiven und kräftigenden Yogaposen speziell für bewegungsarme Erwachsene ohne Yogaerfahrung; Aufwärmphase mit Atemübungen zu Beginn, 10 Minuten Entspannungsphase am Ende; Übungsmaterial für zu Hause (DVD und Broschüre mit Yogaübungen, Yogamatten; Yogagurt); Anweisung zu mind. 30 Minuten Heimtraining an 5 Tagen in der Woche</p>	<p>11 standardisierte selbstentwickelte 60-minütige <b>Schulungsfilme zu RLS-Themen</b> + anschließende 10- bis 15-minütige Diskussion, moderiert durch eine Lehrperson, geschult in der Behandlung von Schlafstörungen; 75-minütige Einheiten 1x pro Woche für 12 Wochen, Gruppengröße <math>\leq 12</math> Personen; laienverständliches Schulungsmaterial zu Symptomen, Ursachen, Epidemiologie und nicht medikamentösen Maßnahmen bei RLS gemäß aktueller nationaler Leitlinien</p> <p>Anweisung zum Führen eines Tagebuchs mit allen RLS- bzw. schlaffördernden Behandlungen, die sie versuchen</p>	<p>kleine Aufwandsentschädigung; Beibehaltung der bestehenden RLS-Medikation</p>
<p>RLS: Restless-Legs-Syndrom; RPE: Grad der empfundenen Anstrengung; TRE: Trauma Release Exercises</p>			

Tabelle 22: Sonstige Interventionen - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Akupunktur</b>			
Raissi 2017	10 <b>Akupunktur</b> -Sitzungen mit erfahrener Akupunktur; 3x pro Woche über 4 Wochen; 13 bilaterale Akupunkturpunkte; sterile Dong-Bang-Einweg-Stahlnadeln (0,25 x 40 mm); Punkturtiefe: 15-30 mm; Manipulation (Drehen, Ziehen etc.) für etwa 1 Minute bis zur Entwicklung des „Qi“-Empfindens (Taubheit, Schmerzen oder ausstrahlendes Empfinden), danach Belassen der Nadeln über 30 Minuten; Wiederholung der Manipulation alle 10 Minuten; Dauer der Gesamtbehandlung: 1 Stunde	<b>keine Akupunktur</b>	RLS-Medikation: Gabapentin, 300 mg pro Tag für 8 Wochen
<b>Manuelle Therapie</b>			
Peters 2012	<b>Counterstrain Manipulation der unteren Körperhälfte unter Einbeziehung der RLS-spezifischen Punkte</b> nach Longden durch eine osteopathische Ärztin oder einen osteopathischen Arzt; 4-wöchentliche Sitzungen innerhalb von 9 Wochen Schulung zur selbstständigen Durchführung der Behandlung der RLS-Punkte und Anweisung, diese zu Hause selbst regelmäßig zu wiederholen	<b>Manipulation ohne RLS-Punkte:</b> siehe Interventionsgruppe, jedoch Vermeidung der RLS-spezifischen Punkte nach Longden	Beibehaltung oder, wenn möglich, Reduktion der bestehenden RLS-Medikation
RLS: Restless-Legs-Syndrom			

Tabelle 23: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Eisengabe</b>		
Allen 2011	Alter ≥ 18 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien RLS-Symptome ≥ 5 Nächte/Woche in den letzten 3 Monaten IRLSS-Score ≥ 15 PLMS ≥ 15 pro Stunde in den letzten 3 Monaten reguläre Schlafzeit zwischen 21:00 und 9:00 Uhr	sekundäres RLS Schmerz- oder schlafbezogene Störungen (z. B. Schlaf-Apnoe-Syndrom) Einnahme von Eisenpräparaten ≥ 10 Bluttransfusionen in den letzten 2 Jahren Akathisie chronische oder schwere akute Infektionen Krebserkrankungen Ferritin > 300 ng/ml
Cho 2016	Alter ≥ 18 Jahre primäres RLS ohne weitere Erkrankungen RLS-Diagnose mittels Hopkins-Hening Telephone Diagnostic questionnaire nach IRLSSG-Kriterien RLS-Symptome ≥ 5 Nächte/Woche IRLSS-Score ≥ 15 nach Absetzen der Medikation für mindestens 14 Tage Absetzen einer RLS-Behandlung (Antidepressiva, Hypnose, Dopaminagonisten, Benzodiazepine, Narkotika) mindestens 14 Tage vor Studienbeginn	sekundäres RLS Medikation mit Auswirkungen auf RLS-Symptomatik, die nicht abgesetzt werden kann (z. B. Antipsychotika oder Antidepressiva) Hypersensitivität gegen Eisen i. v. schwere gesundheitliche Störungen, die den Eisenstoffwechsel beeinflussen können oder eine Kontraindikation zu FCM darstellen (z. B. chronische Leber- oder Nierenerkrankung, chronische Herzinsuffizienz) Ferritinwerte > 300 ng/ml Hämoglobin < 12 g/dl Transferrin-Sättigung ≥ 45 %
Cho 2018	Alter ≥ 18 Jahre primäres RLS ohne weitere Erkrankungen RLS-Diagnose mittels Hopkins-Hening Telephone Diagnostic questionnaire nach IRLSSG-Kriterien RLS-Symptome ≥ 5 Nächte/Woche IRLSS-Score ≥ 15 nach Absetzen der Medikation für mindestens 14 Tage Absetzen einer RLS-Behandlung (Antidepressiva, Hypnose, Dopaminagonisten, Benzodiazepine, Narkotika) mindestens 14 Tage vor Studienbeginn	sekundäres RLS Medikation mit Auswirkungen auf RLS-Symptomatik, die nicht abgesetzt werden kann (z. B. Antipsychotika oder Antidepressiva) Hypersensitivität gegen Eisen i. v. schwere gesundheitliche Störungen, die den Eisenstoffwechsel beeinflussen können oder eine Kontraindikation zu FCM darstellen (z. B. chronische Leber- oder Nierenerkrankung, chronische Herzinsuffizienz) Ferritinwerte > 300 ng/ml Hämoglobin < 12 g/dl Transferrin-Sättigung ≥ 45 %
Davis 2000	symptomatisches RLS PLMS ≥ 15 pro Stunde zu Studienbeginn Absetzen medikamentöser RLS-Behandlung mind. 1 Woche vor Studienbeginn Absetzen von Nahrungsergänzungsmitteln, Vitaminen oder Kräutern, die Eisen enthalten, mind. 1 Woche vor Studienbeginn	Allergie gegen Eisensulfat Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) aktuelle oder vergangene Behandlung mit Eisensulfat (≥ 200 mg pro Tag für zumindest die Hälfte der Zeit in den letzten 6 Monaten) Hämochromatose Magengeschwüre gastrointestinaler Tumor in den letzten 2 Jahren bakterielle Infektion Medikation mit Auswirkungen auf RLS-Symptomatik
Earley 2009	idiopathisches RLS medikamentöse Behandlung des RLS	sekundäres RLS Hämoglobin < 12 g/dl Schmerzerkrankung oder andere Schlafstörungen

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
		Schlaf-Apnoe-Rate > 25 pro Stunde organische Erkrankungen, die die RLS-Symptomatik oder die Eisenaufnahme beeinflussen können
<b>Vitamin D</b>		
Wali 2019	Alter 18-75 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien Vitamin-D-Mangel guter allgemeiner Gesundheitszustand	sekundäres RLS primäre Schlafstörungen aktuelle Behandlung des RLS oder Vitamin-D-Supplementierung Medikation mit Auswirkungen auf RLS-Symptomatik Medikamente, die die Vitamin-D-Aufnahme hemmen können Erkrankungen, die die Vitamin-D-Aufnahme hemmen können (z. B. Zöliakie, Morbus Crohn, chronische Pankreatitis, Mukoviszidose) Kontraindikation für Vitamin D (z. B. Hyperparathyreoidismus, Nierensteine, Lebererkrankungen, granulomatöse Erkrankungen, Vitamin-D-Spiegel $\geq$ 250 nmol/L) Vitamin-D-Intoleranz
<b>Baldrian</b>		
Cuellar 2009	Alter $\geq$ 21 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien RLS-Symptome $\geq$ 3 Nächte/Woche	positiver toxikologischer Befund, abnorme Leberwerte, erhöhter Alkoholkonsum Einnahme von Vitaminen oder Mineralien außerhalb der empfohlenen Tagesdosen Einnahme von Kräutern oder Naturprodukten Einnahme von Benzodiazepinen oder Barbituraten Schlafstörungen Einnahme von Baldrian innerhalb der letzten 4 Monate Lebererkrankungen
FCM: Eisencarboxymaltose; IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; i. v.: intravenös; PLMS: periodische Bewegungen der Extremitäten im Schlaf; RLS: Restless-Legs-Syndrom		

Tabelle 24: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Bewegung</b>		
<b>Transkranielle Stimulation</b>		
Altunrende 2014	RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien Rechtshänderinnen bzw. Rechtshänder Einnahme von RLS-Medikation (Dopaminagonist) seit mindestens 1 Monat	sekundäres RLS Schlafstörungen Kontraindikation für TMS frühere TMS-Behandlung
Lanza 2018	Alter $\geq$ 18 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien RLS-Dauer $\geq$ 1 Jahr	sekundäres RLS

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
	RLS-Symptome $\geq 3$ Nächte/Woche IRLSS-Score $\geq 20$ (schwere Symptomatik)	Schlafstörungen (z. B. obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, chronische Schlaflosigkeit, abnormer Schlaf-Wach-Rhythmus, Narkolepsie) Störungen mit Symptomen ähnlich zu RLS (z. B. Akathisie, neurogene Claudicatio, neurophatische Schmerzen, Osteoarthritis) kognitive Einschränkungen (MMSE-Score $< 24$ ) Einnahme von psychoaktiver Medikation
Koo 2015	Frauen im Alter von 18-70 Jahren keine RLS-Medikation bisher RLS-Diagnose nach koreanischen Kriterien RLS-Dauer $\geq 1$ Jahr RLS-Symptome $\geq 3$ Nächte/Woche IRLSS-Score $\geq 20$ (schwere Symptomatik)	sekundäres RLS kognitive Störungen, die eine Beschreibung der Symptome verhindern Störungen mit Symptomen ähnlich zu RLS (z. B. ADHS, Akathisie, neurogene Claudicatio, Morbus Parkinson, Arthritis) Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das ZNS
<b>Spinale Stimulation</b>		
Heide 2014	primäres, idiopathisches RLS RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien Absetzen medikamentöser RLS-Behandlung für Studienbeginn	sekundäres RLS
Wang 2020	idiopathisches RLS RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien	sekundäres RLS Drogen- oder Alkoholmissbrauch
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>		
Rozeman 2014	RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien IRLSS-Score $\geq 15$ (moderate bis schwere Symptomatik) JHRLSS-Score $\geq 2$ RLS-Symptome 6-7 Tage/Woche Absetzen bestehender RLS-Medikation 2 Wochen vor Studienbeginn	sekundäres RLS neurologische Störungen oder Schlafstörungen psychische Erkrankungen Einnahme von Antidepressiva
Buchfuhrer 2021	RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien IRLSS-Score $\geq 15$ (moderate bis schwere Symptomatik) RLS-Symptome hauptsächlich in den unteren Beinregionen und Füßen RLS-Symptome hauptsächlich abends und nachts Absetzen bestehender RLS-Medikation	sekundäres RLS unzureichend behandelte Schlafstörungen (z. B. obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, chronische Schlaflosigkeit) aktive medizinische Implantate Epilepsie Hautprobleme im Bereich der stimulierten Region schwere periphere Neuropathie schwankende RLS-Medikation Einnahme von Schlafmitteln oder Antidepressiva
Cho 2021	Alter $\geq 18$ Jahre primäres RLS nach IRLSSG-Kriterien IRLSS-Score $\geq 11$ Absetzen bestehender RLS-Medikation 2 Wochen vor Studienbeginn	sekundäres RLS Eisenmangel schwere Erkrankungen Einnahme von Schlafmitteln oder Antidepressiva
IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Severity Scale; MMSE: Mini Mental Status Examination; RLS: Restless-Legs-Syndrom; TMS: Transkranielle Magnetstimulation; ZNS: Zentrales Nervensystem		

Tabelle 25: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>		
Mitchell 2011	RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien	vermindertes Gefühl der Fußsohle und des Fußrückens
<b>Kältetherapie</b>		
Happe 2016	Alter 18-75 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien keine medikamentöse Therapie des RLS oder stabile medikamentöse Therapie ohne Zeichen von Verschlechterung in den letzten 3 Monaten IRLSS-Score $\geq 15$ Auftreten der RLS-Symptome vor 18:00 Uhr	Einnahme von Analgetika oder Hypnotika Drogen- oder Alkoholmissbrauch Anwendung alternativer Therapien für RLS geplante Operationen schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz (NYHA III), schwere Herzrhythmusstörungen, schwere KHK, Angina Pectoris, unkontrollierter Bluthochdruck, PAVK (Stadium III), Raynaud-Phänomen, schwere Infektionen der oberen Atemwege, kälteinduziertes Bronchialasthma, schwere Klaustrophobie Polyneuropathie
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>		
Park 2020	Alter 18-75 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien belastende RLS-Symptome trotz optimaler medikamentöser Behandlung keine Änderung in der RLS-Medikation in den letzten 4 Wochen	sekundäres RLS begleitende Schlafstörung (Schlaflosigkeit oder obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom)
<b>Vibrationsboard</b>		
Mitchell 2016	RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien IRLSS-Score $\geq 11$	diabetische Neuropathie tiefe Beinvenenthrombose Eisenmangel offene Wunde an der unteren Extremität oder eine Fraktur an irgendeiner Stelle des Körpers innerhalb der letzten 3 Monate
<b>Pneumatische Kompression</b>		
Lettieri 2009	Alter $> 17$ Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien Auftreten folgender Symptome: Bewegungsdrang, Zunahme der Symptome in Ruhe, zirkadiane Rhythmusstörungen, Besserung bei abendlicher Bewegung	psychische oder physische Einschränkungen Kontraindikation für pneumatische Kompression Anwendung von pneumatischen Kompressionen vor Studienbeginn Einnahme von RLS-Medikation (Antidepressiva, Eisenpräparate, Dopaminagonisten, Gabapentin, Benzodiazepine, Narkotika) bei einer schwankenden Dosierung und schwankenden RLS-Symptomatik
IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; NYHA: New York Heart Association; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; RLS: Restless-Legs-Syndrom; TMS: Transkranielle Magnetstimulation		

Tabelle 26: Bewegungsinterventionen - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Bewegung</b>		
Harrison 2018	Alter ≥ 18 Jahre RLS (mind. 4 IRLSSG-Kriterien erfüllt)	akute psychische Erkrankungen körperliche Einschränkungen, die einem Ausführen der Übungen widersprechen
Auckerman 2008	Alter ≥ 18 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien	orthopädische Probleme, welche die Ausführung der Übungen einschränken koronares Ereignis in den letzten 6 Monaten unkontrollierte Hypertonie Nierenerkrankung (Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl) Anämie (Hämoglobin < 13 g/dl bei Männern bzw. < 11 g/dl bei Frauen)
<b>Yoga</b>		
Innes 2012	Frauen im Alter ≥ 45 Jahre Nichtraucherinnen Postmenopause (Amenorrhoe > 120 Monate) körperlich inaktiv (weniger als 20 Minuten Bewegung 3x pro Woche) Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) und / oder Taillenumfang ≥ 88 cm oder Verwandte 1. Grades mit essenzieller Hypertonie oder Diabetes <u>Für Subgruppe:</u> RLS (mind. 4 IRLSSG-Kriterien erfüllt) RLS-Symptome mindestens 1x im Monat	Praktizieren von Yoga im letzten Jahr unkontrollierte Hypertonie Schlaf-Apnoe-Syndrom Diabetes, Krebserkrankung, Herzinsuffizienz oder andere schwere chronische Erkrankungen orthopädische, neurologische oder andere Probleme, die der Teilnahme an einem 8-wöchigen Yoga-Programm widersprechen
Innes 2020	Alter ≥ 18 Jahre RLS-Diagnose durch Spezialistin oder Spezialisten in Schlafmedizin alle IRLSSG-Kriterien erfüllt RLS-Symptome mindestens 1x pro Woche in den letzten 3 Monaten Score ≥ 2 bei IRLSS Frage 6 kein Beginn einer neuen Medikation oder RLS-Behandlung während der Studie	Praktizieren von Yoga im letzten Jahr Einnahme von Psychopharmaka Dosisänderung von Dopaminagonisten oder anderen Medikamenten mit Wirkung auf das ZNS in den letzten 3 Monaten Hämoglobin < 13 g/dl bei Männern bzw. < 12 g/dl bei Frauen Krebserkrankung (außer nichtmelanozytärer Hautkrebs) oder Herzinsuffizienz orthopädische, neurologische oder andere Probleme, die der Teilnahme an einem 12-wöchigen Yoga-Programm widersprechen oder die Endpunkte beeinflussen (z. B. Neuropathien, Morbus Parkinson, Nierenerkrankung, Schlaf-Apnoe-Syndrom) MI in den letzten 6 Monaten
BMI: Body-Mass-Index; IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; MI: Myokardinfarkt; RLS: Restless-Legs-Syndrom; ZNS: Zentrales Nervensystem		

Tabelle 27: Sonstige Interventionen - Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen/Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Akupunktur</b>		
Raissi 2017	RLS-Diagnose durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für physikalische Medizin und Rehabilitation RLS-Symptome seit mindestens 6 Monaten IRLSS-Score $\geq$ 20 (schwere Symptomatik)	sekundäres RLS andere Schlaf- oder Bewegungsstörungen psychische oder organische Erkrankungen kognitive Einschränkungen Blutungsstörungen oder Einnahme von Antikoagulantien Einnahme von Schlafmedikation oder Sedativa
<b>Counterstrain Manipulation</b>		
Peters 2012	Alter $\geq$ 18 Jahre RLS-Diagnose nach IRLSSG-Kriterien IRLSS-Score $\geq$ 14 (moderate bis schwere Symptomatik) gleichbleibende Stärke der RLS-Symptomatik seit 3 Monaten	Remission der RLS-Symptomatik innerhalb der letzten 3 Monate Kontraindikation für Studienintervention (z. B. Hüftpathologie) Einnahme von Medikamenten, die RLS auslösen können, wie Antidepressiva Faktoren, die mit RLS assoziiert sind, wie Urämie oder Eisenmangel
IRLSSG: International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; RLS: Restless-Legs-Syndrom		

Tabelle 28: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	IRLSS-Score MW (SD)	Dauer RLS-Symptomatik [Jahre] MW (SD)	Serum-Ferritin [ng/ml] MW (SD)	RLS-Medikation vor Studienbeginn [nicht naiv / naiv] %	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
<b>Eisengabe</b>								
Allen 2011								
FCM i. v. 1000 mg	24	49,5 (11,4)	71 / 29	25,0 (5,8)	k. A.	w: 28,1 (22,9) / m: 70,0 (22,8)	k. A.	0 (0)
Placebo	22	54,8 (13,6)	53 / 47	24,2 (5,5)	k. A.	w: 24,8 (20,2) / m: 58,7 (33,1)	k. A.	3 (14)
Cho 2016								
FCM i. v. 1000 mg	32	49,7 (13,7)	81,3 / 18,7	27,4 (4,03)	9,34 (8,09)	53,5 (41,8)	40,6 / 59,4	3 (9)
Placebo	32	52,3 (10,7)	75 / 25	28,0 (5,16)	9,88 (8,95)	69,3 (55,4)	37,5 / 62,5	1 (3)
Cho 2018								
FCM i. v. 500 mg	32	47,3 (13,3)	81,3 / 18,7	28,1 (5,7)	12,9 (14,3)	50,7 (40,8)	k. A.	1 (3)
Placebo	32	51,5 (12,0)	81,3 / 18,7	27,3 (5,3)	9,0 (8,8)	70,2 (59,5)	k. A.	4 (12,5)
Davis 2000								
Eisensulfat	14	58,6 (33-80) <sup>a</sup>	64,3 / 38,7	k. A.	k. A.	134,8 (9-680) <sup>a</sup>	100 / 0	6 (42,9)
Placebo	14	59,9 (33,76) <sup>a</sup>	71,4 / 28,6	k. A.	k. A.	100,6 (8-335) <sup>a</sup>	100 / 0	1 (7,1)
Earley 2009								
Eisen-Saccharose	11	66,4 (11,4)	55 / 45	30,8 (9,2)	k. A.	78,3 (41,7)	k. A.	0 (0)
Placebo	7	61,4 (10,0)	71 / 29	29,7 (2,9)	k. A.	70,3 (21,5)	k. A.	0 (0)
<b>Vitamin D</b>								
Wali 2019								
Vitamin D oral	17	42,7 (4,7)	35,3 / 64,7	14,6 (4,5)	k. A.	k. A.	k. A.	5 (29)
Placebo	18	42,4 (5,5)	27,8 / 72,2	16,11 (6,2)	k. A.	k. A.	k. A.	8 (44)

<b>Baldrian</b>								
Cuellar 2009								
Baldrian oral	24	50,3 (13,5)	70,6 / 29,4	23 (5,9)	k. A.	k. A.	k. A.	7 (29,2)
Placebo	24	48,7 (13,1)	78,9 / 21,1	24 (8,0)	k. A.	k. A.	k. A.	4 (16,7)
a: Mittelwert (Spannweite)								
FCM: Eisencarboxymaltose; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; i. v. intravenös; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

Tabelle 29: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	IRLSS-Score MW (SD)	Dauer RLS-Symptomatik [Jahre] MW (SD)	Serum-Ferritin [ng/ml] MW (SD)	RLS-Medikation vor Studienbeginn [nicht naiv / naiv] %	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
<b>Transkranielle Stimulation</b>								
Altunrende 2014								
rTMS	11	53,9 (14,3)	100 / 0	31,7 (3,0)	9,3 (8,1)	70,3 (25,2)	100 / 0	0 (0)
Sham	8	58,1 (10,7)	25 / 75	29,6 (3,3)	7,8 (10,6)	81,8 (46,2)	100 / 0	3 (37,5)
Lanza 2018 <sup>b</sup>								
rTMS S1								
rTMS M1	13	68,0 (53-72) <sup>a</sup>	76,9 / 23,1	26,1 (20-39) <sup>a</sup>	8,8 (2-12) <sup>a</sup>	k. A.	46,2 / 53,8	0 (0)
Sham								
Koo 2015								
tDCS Kathode	10	47,3 (11,0)	100 / 0	29,7 (3,6)	15,7 (16,3)	94,3 (58,1)	0 / 100	1 (9,1)
tDCS Anode	10	44,1 (13,4)	100 / 0	27,3 (3,5)	12,3 (9,7)	62,5 (51,9)	0 / 100	1 (9,1)
Sham	11	46,0 (10,1)	100 / 0	29,0 (5,6)	15,6 (10,5)	73,2 (34,9)	0 / 100	0 (0)

<b>Spinale Stimulation</b>								
Heide 2014 <sup>b</sup>								
tsDCS Kathode								
tsDCS Anode	20	56,2 (14,9)	75 / 25	27 (k. A.)	17,9 (11,2)	k. A.	90 / 10	0 (0)
Sham								
Wang 2020								
tsDCS Anode	15	61,4 (8,4)	80 / 20	27,2 (6,7)	k. A.	k. A.	13,4 / 86,6	0 (0)
Sham	15	62,9 (7,8)	73,3 / 26,7	24,6 (7,8)	k. A.	k. A.		0 (0)
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>								
Rozeman 2014 <sup>b</sup>								
taktile und propriozeptive Stimulation								
	18	50 (31-69) <sup>c</sup>	44 / 66	26 (15-38) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	27,8 / 72,2	3 (14,3)
nur taktile Stimulation								
keine Stimulation								
Buchfuhrer 2021								
NPNS first	21	54,4 (10,7)	52 / 48	24,0 (4,0)	23,5 (17,6)	k. A.	67 / 33	4 (9,3)
Sham first	18	57,7 (14,5)	56 / 44	24,1 (3,8)	17,8 (11,6)	k. A.	61 / 39	
Cho 2021								
Elektrostimulation	22	57,64 (9,28)	59,1 / 48,9	30,73 (4,6)	14,45 (11,92)	88,22 (78,18)	k. A.	2 (8,3)
Sham	24	51,75 (12,81)	83,3 / 16,7	28,71 (5,74)	10,54 (11,63)	80,76 (65,23)	k. A.	0 (0)
a: Mittelwert (Spannweite)								
b: Cross-over-Design; Angaben nur für Gesamtpopulation verfügbar								
c: Median (Spannweite)								
IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; M1: primär motorischer Cortex; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; S1: primärer supplementärmotorischer Cortex; SD: Standardabweichung; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; tsDCS: spinale transkutane Gleichstromstimulation; w: weiblich								

Tabelle 30: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	IRLSS-Score MW (SD)	Dauer RLS-Symptomatik [Jahre] MW (SD)	Serum-Ferritin [ng/ml] MW (SD)	RLS-Medikation vor Studienbeginn [nicht naiv / naiv] %	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>								
Mitchell 2011								
Nahinfrarotlicht	17	54,4 (14,3)	71 / 29	24,5 (5,3)	17,6 (19,3)	k. A.	47,1 / 52,9	0 (0)
Sham	17	55,5 (17,1)	47 / 53	23,6 (6,9)	12,7 (13,3)	k. A.	52,9 / 47,1	1 (5,8)
<b>Kältetherapie</b>								
Happe 2016								
lokale Kälte	12	64,3 (8,6)	91,7 / 8,3	23,8 (5,1)	21,9 (8,5) <sup>a</sup>	k. A.	83,3 / 16,7	8 (18,6) <sup>b</sup>
Kältekammer	12	56,9 (16,1)	75,0 / 25,0	24,6 (5,0)	21,2 (10,5) <sup>a</sup>	k. A.	91,7 / 8,3	
Sham	11	61,6 (11,0)	72,7 / 27,3	25,7 (5,6)	24,9 (10,6) <sup>a</sup>	k. A.	90,9 / 9,1	
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>								
Park 2020								
Fußmassage allein	8	61,1 (13,3)	87,5 / 12,5	19,9 (9,8)	k. A.	k. A.	92,9 / 7,1	0 (0)
Wärme allein	6	61,8 (6,2)	50 / 50	22,8 (6,6)	k. A.	k. A.		0 (0)
Fußmassage + Wärme	7	58,4 (12,0)	71,4 / 28,6	19,9 (5,1)	k. A.	k. A.		0 (0)
keine Behandlung	7	54,2 (10,4)	57,1 / 42,9	24,6 (8,1)	k. A.	k. A.		0 (0)
<b>Vibrationsboard</b>								
Mitchell 2016 <sup>c</sup>								
Vibration	11	54,7 (12,4)	36,4 / 63,6	22,2 (3,7)	> 20 (18,8)	k. A.	k. A.	1 (9)
Sham								
<b>Pneumatische Kompression</b>								
Lettieri 2009								

Kompression	21	53,2 (9,8)	66,7 / 33,3	20,3 (5,9)	4,5 (2,6)	0,82 (0,2) <sup>d</sup>	64,3 / 35,7	0
Sham	14	47,8 (8,4)	50 / 50	19 (5,2)	4,1 (2,5)	0,94 (0,05) <sup>d</sup>	66,7 / 32,3	0

a: eigene Berechnung  
b: Studienabbrecher insgesamt; keine Angaben zu den einzelnen Gruppen  
c: Cross-over-Design; Angaben nur für Gesamtpopulation verfügbar  
d: umgerechnet von ng/dL in µg/L

IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 31: Bewegungsinterventionen - Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	IRLSS-Score MW (SD)	Dauer RLS-Symptomatik [Jahre] MW (SD)	Serum-Ferritin [ng/ml] MW (SD)	RLS-Medikation vor Studienbeginn [nicht naiv / naiv] %	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
<b>Trauma Release Exercises</b>								
Harrison 2018								
TRE	9	56,2 (9,1)	89 / 11	18,1 (7,5)	20,1 (18,1)	k. A.	44 / 56	0 (0)
Diskussionsrunde	9	60,4 (12,5)	33,3 / 66,6	20,9 (6,4)	17,1 (11,9)	k. A.	11 / 89	3 (33,3)
<b>Krafttraining</b>								
Auckerman 2008								
Sportprogramm	11	53,3 (9,9)	37 / 63	20,6 (6,4)	k. A.	k. A.	18,2 / 81,8	0 (0)
kein Sportprogramm	17	53,9 (9,9)	76 / 24	22,5 (6,4)	k. A.	k. A.	11,8 / 88,2	5 (29,4)
<b>Yoga</b>								
Innes 2012								
Yoga	10	58,4 (2,0) <sup>a</sup>	100 / 0	k. A.	k. A.	81,4 (13,35) <sup>a</sup>	0 / 100	2 (20)
Schulungsfilm	10	58,9 (2,88) <sup>a</sup>	100 / 0	k. A.	k. A.	80,56 (15,32) <sup>a</sup>	0 / 100	0 (0)

Innes 2020								
Yoga	19	52,29 (2,40) <sup>a</sup>	84,21 / 15,79	23,42 (1,03) <sup>a</sup>	14,29 (2,11) <sup>a</sup>	k. A.	57,9 / 42,1	6 (31,6)
Schulungsfilm	22	47,41 (2,99) <sup>a</sup>	72,73 / 27,27	20,68 (0,91) <sup>a</sup>	9,13 (1,52) <sup>a</sup>	k. A.	15,8 / 84,2	5 (22,7)
a: Mittelwert (Standardfehler)								
IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SD: Standardabweichung; TRE: Trauma Release Exercises; w: weiblich								

Tabelle 32: Sonstige Interventionen - Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	IRLSS-Score MW (SD)	Dauer RLS-Symptomatik [Jahre] MW (SD)	Serum-Ferritin [ng/ml] MW (SD)	RLS-Medikation vor Studienbeginn [nicht naiv / naiv] %	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
<b>Akupunktur</b>								
Raissi 2017								
Akupunktur	17	49,13 (15,57)	94,1 / 8,9	28,52 (9,47)	8,15 (9,41)	k. A.	100 / 0	8 (32)
keine Akupunktur	16	47,65 (13,93)	68,8 / 31,2	22,73 (11,10)	7,84 (8,46)	k. A.	100 / 0	9 (36)
<b>Counterstrain Manipulation</b>								
Peters 2012								
Manipulation RLS-Punkte	20	55,5 (13,9)	65 / 35	24,5 (4,9)	11,0 (12,9)	k. A.	10 / 90	2 (5)
Sham	19	52,5 (11,3)	67 / 32	26,3 (5,4)	15,3 (16,0)	k. A.	36,8 / 63,2	0 (0)
IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

### A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 33 bis Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 33: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<b>Eisengabe</b>							
Allen 2011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Cho 2016	ja	unklar	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Cho 2018	ja	unklar	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Davis 2000	ja	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Earley 2009	unklar	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
<b>Vitamin D</b>							
Wali 2019	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Baldrian</b>							
Cuellar 2009	ja	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
a: Studienprotokoll oder Studienregistereintrag nicht verfügbar							
b: vorzeitiger Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit der Intervention							

Tabelle 34: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<b>Transkranielle Stimulation</b>							
Altunrende 2014	unklar	unklar	ja	unklar	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
Lanza 2018	ja	ja	ja	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Koo 2015	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
<b>Spinale Stimulation</b>							
Heide 2014	unklar	unklar	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Wang 2020	unklar	unklar	ja	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>							
Rozeman 2014	unklar	unklar	nein	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>c,d</sup>	hoch
Buchfuhrer 2021	unklar	unklar	ja	nein	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Cho 2021	unklar	unklar	ja	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
a: Studienprotokoll oder Studienregistereintrag nicht verfügbar b: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen c: möglicher Carry-over-Effekt bei Cross-over-Studie d: Zunahme der Symptome im Laufe des Abends möglich, daher Bedingungen nicht bei allen 3 Interventionen gleich							

Tabelle 35: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>							
Mitchell 2010	ja	unklar	ja	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
<b>Kältetherapie</b>							
Happe 2016	ja	unklar	ja	nein	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>							
Park 2020	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
<b>Vibrationsboard</b>							
Mitchell 2016	ja	ja	ja	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
<b>Pneumatische Kompression</b>							
Lettieri 2009	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
a: Studienprotokoll oder Studienregistereintrag nicht verfügbar							
b: möglicher Carry-over-Effekt bei Cross-over-Studie							

Tabelle 36: Bewegungsinterventionen - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<b>Trauma Release Exercises</b>							
Harrison 2018	ja	unklar	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Krafttraining</b>							
Aukerman 2006	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch
<b>Yoga</b>							
Innes 2012	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch
Innes 2020	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen							
b: Studienprotokoll oder Studienregistereintrag nicht verfügbar							

Tabelle 37: Sonstige Interventionen - endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<b>Akupunktur</b>							
Raissi 2017	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
<b>Counterstrain Manipulation</b>							
Peters 2012	ja	ja	ja	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: keine Powerkalkulation durchgeführt							

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten jeweils getrennt für die unterschiedlichen Interventionskategorien dargestellt.

#### A3.3.1 Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität fanden sich nur in 1 Studie aus der Interventionskategorie „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“. In Park 2020 wurde im Rahmen der Darstellung von SUE berichtet, dass es weder in den Interventionsgruppen mit elektrischem Fußmassagegerät, Wärmekissen bzw. Kombination aus Fußmassagegerät und Wärmekissen noch in der Kontrollgruppe ohne Behandlung während der Studiendauer von 4 Wochen zu einem Todesfall kam.

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Tabelle 38: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Park 2020	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

**Ergebnisse zu Gesamtmortalität**

Tabelle 39: Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>								
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	8	0	0	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung		6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung		7	0	0			
n: Anzahl Patientinnen/Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen/Patienten								

**A3.3.2 Kardiovaskuläre Mortalität**

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität.

**A3.3.3 Mortalität durch Suizid**

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zu Mortalität durch Suizid.

**A3.3.4 Kardiovaskuläre Morbidität**

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen.

**A3.3.5 RLS-Symptomatik****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu RLS-Symptomatik**

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt RLS-Symptomatik ist getrennt nach Interventionskategorie nachfolgend in

Tabelle 40 bis Tabelle 44 dargestellt.

Tabelle 40: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Allen 2011	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Cho 2016	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Cho 2018	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Earley 2009	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Vitamin D</b>						
Wali 2019	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
<b>Baldrian</b>						
Cuellar 2009	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
a: Vorzeitiger Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit der Intervention ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 41: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Transkranielle Stimulation</b>						
Altunrende 2014	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
Koo 2015	hoch	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
<b>Spinale Stimulation</b>						
Heide 2014	hoch	ja	ja	nein <sup>c</sup>	ja	hoch
Wang 2020	hoch	unklar	ja	nein <sup>d</sup>	ja	hoch
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>						
Rozeman 2014	hoch	nein	ja	unklar	nein <sup>e,f</sup>	hoch
Buchfuhrer 2021	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	hoch
Cho 2021	hoch	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	hoch
<p>a: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen</p> <p>b: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (7 Tage nach der Intervention) als in der Publikation (3 und 13 Tage nach der Intervention) angegeben.</p> <p>c: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) als in der Publikation (6 Wochen) angegeben.</p> <p>d: unzureichende Darstellung der Ergebnisse (teilweise nur Abbildungen)</p> <p>e: möglicher Carry-over-Effekt bei Cross-over-Studie</p> <p>f: Zunahme der Symptome im Laufe des Abends möglich, daher Bedingungen nicht bei allen 3 Interventionen gleich</p> <p>ITT: Intention-to-Treat</p>						

Tabelle 42: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>						
Mitchell 2010	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
<b>Kältetherapie</b>						
Happe 2016	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>						
Park 2020	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Vibrationsboard</b>						
Mitchell 2016	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Pneumatische Kompression</b>						
Lettieri 2009	hoch	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
a: möglicher Carry-over-Effekt bei Cross-over-Studie						
b: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (3-4 Monate nach der Intervention) als in der Publikation (4 Wochen nach der Intervention) angegeben.						
ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 43: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Trauma Release Exercises</b>						
Harrison 2018	hoch	nein	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
<b>Krafttraining</b>						
Aukerman 2006	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
<b>Yoga</b>						
Innes 2020	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
a: im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) als in der Publikation (6 Wochen) angegeben						
b: statistisch signifikante Baselineunterschiede bei RLS-Symptomatik zwischen den Gruppen						
ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 44: Sonstige Interventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Symptomatik

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Akupunktur</b>						
Raissi 2017	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
<b>Counterstrain Manipulation</b>						
Peters 2012	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Keine Powerkalkulation durchgeführt						
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RLS-Symptomatik in allen 23 Studien als hoch eingeschätzt.

## Ergebnisse zu RLS-Symptomatik

In die Nutzenbewertung zum Endpunkt RLS-Symptomatik gingen Ergebnisse aus insgesamt 23 Studien aus allen untersuchten Interventionskategorien ein. Zur Erfassung des Endpunkts kamen dabei unterschiedliche Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Tabelle 45 bis Tabelle 49 geben einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 53 bis Tabelle 55.

Tabelle 45: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik

Studie	Instrumente						
	IRLSS	JHRLSS	CGI-I	PGI-I	VAS - Symptoms	GRS - Symptoms	NRS - Symptoms
<b>Eisengabe</b>							
Allen 2011	x		x	x			
Cho 2016	x				x		
Cho 2018	x				x		
Earley 2009	x					x	
<b>Vitamin D</b>							
Wali 2019	x						
<b>Baldrian</b>							
Cuellar 2009	x						
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 46: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik

Studie	Instrumente						
	IRLSS	JHRLSS	CGI-I	PGI-I	VAS - Symptoms	GRS - Symptoms	NRS - Symptoms
<b>Transkranielle Stimulation</b>							
Altunrende 2014	x						
Koo 2015	x		x	x			
<b>Spinale Stimulation</b>							
Heide 2014					x		
Wang 2020	x						
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>							
Rozeman 2014					x		
Buchfuhrer 2021	x		x				x
Cho 2021					x		
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 47: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik

Studie	Instrumente						
	IRLSS	JHRLSS	CGI-I	PGI-I	VAS - Symptoms	GRS - Symptoms	NRS - Symptoms
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>							
Mitchell 2010	x						
<b>Kältetherapie</b>							
Happe 2016	x				x		
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>							
Park 2020	x						
<b>Vibrationsboard</b>							
Mitchell 2016	x						
<b>Pneumatische Kompression</b>							
Lettieri 2009	x	x					
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 48: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik

Studie	Instrumente						
	IRLSS	JHRLSS	CGI-I	PGI-I	VAS - Symptoms	GRS - Symptoms	NRS - Symptoms
<b>Trauma Release Exercises</b>							
Harrison 2018	x				x		
<b>Krafttraining</b>							
Auckerman 2006	x						
<b>Yoga</b>							
Innes 2012							
Innes 2020	x						
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 49: Sonstige Interventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der RLS-Symptomatik

Studie	Instrumente						
	IRLSS	JHRLSS	CGI-I	PGI-I	VAS - Symptoms	GRS - Symptoms	NRS - Symptoms
<b>Akupunktur</b>							
Raissi 2017	x				x		
<b>Counterstrain Manipulation</b>							
Peters 2012	x		x				
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; VAS: Visuelle Analogskala							

In der nachfolgenden Tabelle 50 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der RLS-Symptomatik dargestellt.

Tabelle 50: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der RLS-Symptomatik

Instrument	Bewertung durch	Items/Domänen/Subskalen	Validiert	Antwort Optionen (Punkte)	Minimum Score Maximum Score	Richtung der Skala	geringster klinisch relevanter Unterschied
International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLSS)	Patientin/Patient	10 Items / 2 Subskalen (Symptome, Auswirkungen der Symptome)	ja	0-4	Minimum: 0 Maximum: 40	höhere Werte bedeuten höheren Schweregrad der Symptome	3 Punkte
Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale (JHRLSS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	0-3	Minimum: 0 Maximum: 3	höhere Werte bedeuten häufigere Symptome	nicht verfügbar
Clinical Global Impression Improvement (CGI-I)	Ärztin/Arzt	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-7	Minimum: 1 Maximum: 7	1 Punkt=starke Verbesserung; 4=keine Veränderung; 7=starke Verschlechterung	1 Punkt
Patient Global Impression Improvement (PGI-I)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-7	Minimum: 1 Maximum: 7	1 Punkt=starke Verbesserung; 4=keine Veränderung; 7=starke Verschlechterung	1 Punkt
Visuelle Analogskala (VAS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-100	Minimum: 1 Maximum: 100	höhere Werte bedeuten mehr Beschwerden	10-14 mm
Global Rating Scale (GRS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	0-10	Minimum: 0 Maximum: 10	höhere Werte bedeuten mehr Beschwerden	1 Punkt
Numerical Rating Scale (NRS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	0-6	Minimum: 0 Maximum: 6	höhere Werte bedeuten höheren Schweregrad der Symptome	nicht verfügbar
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; GRS: Global rating scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; JHRLSS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; NRS: numerische Rating-Skala; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 51: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Dichotomer Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Eisengabe</b>									
<b>Allen 2011 (1000 mg FCM i. v. vs. Placebo)</b>									
CGI-I Score (4 Wo) <sup>a</sup>	24	12	48,3	19	3	14,3	3,17 <sup>b</sup>	1,04; 9,64 <sup>b</sup>	0,006
PGI-I Score (4 Wo) <sup>a</sup>	24	11	45,8	19	2	9,5	4,35 <sup>b</sup>	1,09; 17,33 <sup>b</sup>	0,034
IRLSS-Score ≤ 10 (4 Wo) <sup>c</sup>	24	7	29	19	1	5	5,54 <sup>b</sup>	0,74; 41,23 <sup>b</sup>	0,051
<b>Cho 2016 (1000 mg FCM i. v. vs. Placebo)</b>									
IRLSS-Score ≤ 10 (6 Wo) <sup>c</sup>	32	12	37,5	32	3	9,4	4,00 <sup>b</sup>	1,25; 12,84 <sup>b</sup>	0,02 <sup>b</sup>
a: Personen mit sehr großer oder großer Verbesserung.									
b: eigene Berechnung									
c: RLS-Remitter (Personen mit niedriger Symptomatik zu Studienende)									
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; FCM: Eisencarboxymaltose; FU: Follow-up-Dauer; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; RR: Risk Ratio									

Tabelle 52: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Dichotomer Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Transkranielle Stimulation</b>									
<b>Koo 2015 (tDCS Kathode vs. tDCS Anode vs. Sham)</b>									
CGI-I Score (18 Tage) <sup>a</sup>	10	4	36	11	4	36	1,10 <sup>b</sup>	0,37; 3,27 <sup>b</sup>	0,94
	10	3	30				0,82 <sup>b</sup>	0,24; 2,82 <sup>b</sup>	
PGI-I Score (18 Tage) <sup>a</sup>	10	2	18	11	3	27	0,73 <sup>b</sup>	0,15; 3,53 <sup>b</sup>	0,804
	10	3	30				1,10 <sup>b</sup>	0,28; 4,25 <sup>b</sup>	
IRLSS-Score (18 Tage) <sup>a</sup>	10	3	30	11	3	27	1,10 <sup>b</sup>	0,28; 4,25 <sup>b</sup>	0,987
	10	3	30				1,10 <sup>b</sup>	0,28; 4,25 <sup>b</sup>	
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>									
<b>Buchfuhrer 2014 (NPNS vs. Sham)</b>									
CGI-I Score (14 Tage) <sup>a</sup>	39	26	66	39	7	17	3,72 <sup>b</sup>	1,83; 7,53 <sup>b</sup>	0,001
<b>Cho 2021 (Elektrostimulation vs. Sham)</b>									
VAS-Score (1 Sitzung) <sup>a</sup>	22	17	77,3	24	8	33,3	2,32 <sup>b</sup>	1,26; 4,26 <sup>b</sup>	0,003
a: Personen mit sehr großer oder großer Verbesserung									
b: eigene Berechnung									
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; FU: Follow-up-Dauer; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; PGI-I: Patient Global Impression Improvement; RR: Risk Ratio; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; VAS: Visuelle Analogskala									

Tabelle 53: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>										
<b>Allen 2011</b>										
<i>IRLSS-Score (4 Wochen)</i>										
FCM i. v. 1000 mg	24	25,0	5,8	k. A.	-8,9	8,5	-4,9 <sup>c</sup>	-9,27; -0,53 <sup>c</sup>	0,04	
Placebo	19	24,2	5,5	k. A.	-4,0	6,1				
<b>Cho 2016</b>										

<i>IRLSS-Score (6 Wochen)</i>										
FCM i. v. 1000 mg	32	27,4	4,03	k. A.	-11,9	8,04	-4,02 <sup>c</sup>	-7,47; -0,57 <sup>c</sup>	0,03	
Placebo	32	28,0	5,16	k. A.	-7,88	5,89				
<i>VAS Score (6 Wochen)</i>										
FCM i. v. 1000 mg	32	79,7	8,98	k. A.	-40,6	22,7	-19,30 <sup>c</sup>	-29,78; -	0,001	
Placebo	32	80,6	11,9	k. A.	-21,3	20,0		8,52 <sup>c</sup>		
<b>Cho 2018</b>										
<i>IRLSS-Score (6 Wochen)</i>										
FCM i. v. 500 mg	32	28,1	5,7	k. A.	-8,3	7,5	-3,50 <sup>c</sup>	-7,48; 0,48 <sup>c</sup>	0,1	
Placebo	32	27,3	5,3	k. A.	-4,8	8,7				
<i>VAS Score (6 Wochen)</i>										
FCM i. v. 500 mg	32	72,8	16,7	k. A.	-23,4	24,1	-10,10 <sup>c</sup>	-21,67; 1,47 <sup>c</sup>	0,077	
Placebo	32	74,5	16,5	k. A.	-13,3	23,1				
<b>Earley 2009</b>										
<i>IRLSS-Score (2 Wochen)</i>										
Eisensaccharose i. v. 1000 mg	11	30,8	9,2	k. A.	-10,1	5,1	1,90 <sup>c</sup>	-7,14; 10,94 <sup>c</sup>	0,68 <sup>c</sup>	
Placebo	7	29,7	2,9	k. A.	-12,0	11,5				
<i>GRS Score (2 Wochen)</i>										
Eisensaccharose i. v. 1000 mg	11	3,5	1,1	k. A.	-1,02	0,94	-1,03 <sup>c</sup>	-1,82; -0,24 <sup>c</sup>	0,02	
Placebo	7	3,4	0,8	k. A.	0,01	0,75				
<i>PLMS/h (2 Wochen)</i>										
Eisensaccharose i. v. 1000 mg	11	107	93	k. A.	-24,8	89,4	-13,10 <sup>c</sup>	-71,28; 45,08 <sup>c</sup>	0,66 <sup>c</sup>	
Placebo	7	123	87	k. A.	-11,7	32,9				
<b>Vitamin D</b>										
<b>Wali 2019</b>										
<i>IRLSS-Score (12 Wochen)</i>										
Vitamin D oral	12	14,6	4,5	14,5	8,2	-0,1 <sup>c</sup>	5,3 <sup>c</sup>	4,2 <sup>c</sup>	-12,8; 4,4 <sup>c</sup>	0,32
Placebo	10	16,11	6,2	10,3	11,1	-5,8 <sup>c</sup>	7,2 <sup>c</sup>			
<i>IRLSS-Score (12 Wochen) Subgruppe Patienten mit Vitamin D-Mangel</i>										
Vitamin D oral	8 <sup>d</sup>	14,82	5,2	13,8	8,9	-1,0 <sup>c</sup>	5,7 <sup>c</sup>	8,0 <sup>c</sup>	-0,64; 16,67 <sup>c</sup>	0,07
Placebo	6 <sup>d</sup>	16,81	6,3	7,8	13,9	-9,0 <sup>c</sup>	9,6 <sup>c</sup>			
<b>Baldrian</b>										
<b>Cuellar 2009</b>										
<i>IRLSS-Score (8 Wochen)</i>										
Baldrian 800 mg	17	23,0	5,9	k. A.	-3,4	9,4	1,3 <sup>c</sup>	-5,08; 7,68 <sup>c</sup>	0,708	
Placebo	20	24,0	8,0	k. A.	-4,7	10,4				
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										

b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.  
c: eigene Berechnung  
d: keine Angaben zur Anzahl der analysierten Patienten mit Vitamin D Mangel; Abschätzung auf Basis der Patientinnen und Patienten mit Vitamin D Mangel zu Studienbeginn (11/17 bzw. 11/18) und der Studienabbrecher (29 % bzw. 44 %)  
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; FU: Follow-up-Dauer; GRS: Global Rating Scale; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PMLS/h: Periodische Beinbewegungen im Schlaf pro Stunde; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 54: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Transkranielle Stimulation</b>										
<b>Altunrende 2014</b>										
<i>IRLSS-Score (30 Tage)</i>										
rTMS	11	31,7	3,0	12,7	5,1	-19,0 <sup>c</sup>	3,2 <sup>c</sup>	-18,0 <sup>c</sup>	-20,47; -15,53 <sup>c</sup>	<0,001
Sham	8	29,6	3,3	28,6	3,8	-1,0 <sup>c</sup>	2,3 <sup>c</sup>			
<b>Koo 2015</b>										
<i>IRLSS-Score (18 Tage)</i>										
tDCS Kathode	10	29,7	3,6	k. A.		-11,0	2,7	1,0 <sup>c</sup>	-1,66; 3,66 <sup>c</sup>	0,897
tDCS Anode	10	27,3	3,5	k. A.		-10,0	2,6	2,0 <sup>c</sup>	-0,62; 4,62 <sup>c</sup>	
Sham	11	29,0	5,6	k. A.		-12,0	3,5			
<b>Spinale Stimulation</b>										
<b>Heide 2014</b>										
<i>VAS-Score (1 Sitzung)</i>										
tsDCS Kathode	20	62,9	11,1	59,9	17,3	-3,0 <sup>c</sup>	10,7 <sup>c</sup>	4,0 <sup>c</sup>	-4,22; 12,22 <sup>c</sup>	0,501
tsDCS Anode	20	65,2	15,6	44,4	21,2	-20,8 <sup>c</sup>	12,8 <sup>c</sup>	-13,8 <sup>c</sup>	-22,58; -5,02 <sup>c</sup>	0,008
Sham	20	63,8	11,9	56,8	23,2	-7,0 <sup>c</sup>	15,4 <sup>c</sup>			
<b>Wang 2020</b>										
<i>IRLSS-Score (14 Tage)</i>										
tsDCS Anode	15	27,2	6,7	15,0	7,4	-12,4 <sup>c</sup>	4,5 <sup>c</sup>	-11,2 <sup>c</sup>	-14,53; -7,87 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Sham	15	24,6	7,8	23,4	7,2	-1,2 <sup>c</sup>	4,8 <sup>c</sup>			
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>										
<b>Rozeman 2014</b>										
<i>VAS-Score (1 Sitzung)</i>										

Taktile und propriozeptive Stimulation	18	29,25 <sup>d</sup>	26,35 <sup>d</sup>	49,75 <sup>d</sup>	24,70 <sup>d</sup>	20,5 <sup>c</sup>	16,2 <sup>c</sup>	-11,2 <sup>c,e</sup>	-27,52; 5,12 <sup>c,e</sup>	0,29
Nur taktile Stimulation	18	20,5 <sup>d</sup>	17,84 <sup>d</sup>	47,5 <sup>d</sup>	26,89 <sup>d</sup>	27,0 <sup>c</sup>	16,5 <sup>c</sup>	-13,45 <sup>c,e</sup>	-30,49; 3,59 <sup>c,e</sup>	
Keine Stimulation	18	17,25 <sup>d</sup>	16,47 <sup>d</sup>	60,95 <sup>d</sup>	25,25 <sup>d</sup>	43,7 <sup>c</sup>	15,6 <sup>c</sup>			
<b>Buchfuhrer 2014</b>										
<i>IRLSS-Score (14 Tage)</i>										
NPNS	39	24,0	k. A.	17,2	k. A.	-6,81	0,94 <sup>f</sup>	-3,43 <sup>c</sup>	-6,06; -0,80 <sup>c</sup>	0,003
Sham	39	24,0	k. A.	20,6	k. A.	-3,38	0,96 <sup>g</sup>			
<i>Täglicher NRS-Score (14 Tage)</i>										
NPNS	39	4,25	k. A.	2,96	k. A.	k. A.		k. A.		0,003
Sham	39	4,39	k. A.	4,47	k. A.	k. A.				
<i>Gesamt NRS-Score (14 Tage)</i>										
NPNS	39	3,59	k. A.	1,91	k. A.	-6,81	k. A.	k. A.		0,002
Sham	39	3,47	k. A.	3,35	k. A.	-3,38	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Mittelwert/SD berechnet aus Median/Range mittels Excel-Tool von Wan 2014 [169]</p> <p>e: Vergleich VAS-Score nach Ende SIT</p> <p>f: Standardfehler</p> <p>g: Standardfehler</p> <p>FU: Follow-up-Dauer; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; NRS: Numerical Rating Scale; PMLS/h: Periodische Beinbewegungen im Schlaf pro Stunde; SD: Standardabweichung; SIT: Suggested Immobilization Test; VAS: Visuelle Analogskala</p>										

Tabelle 55: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Nahinfrarotlichttherapie</b>										
<b>Mitchell 2011</b>										
<i>IRLSS-Score (6 Wochen)</i>										
Nahinfrarotlicht	17	24,5	5,3	k. A.		-13,4	8,1	-8,9 <sup>c</sup>	-13,42; -4,38 <sup>c</sup>	0,001

Sham	17	23,6	6,9	k. A.		-4,5	5,0				
<b>Kältetherapie</b>											
<b>Happe 2016</b>											
<i>IRLSS-Score (6 Wochen)</i>											
Lokale Kälte	12	23,8	5,1	20,6	9,2	-3,2 <sup>c</sup>	6,0 <sup>c</sup>	-2,1 <sup>c</sup>	-6,04; 1,84 <sup>c</sup>		0,30 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	24,6	5,0	18,5	8,6	-6,1 <sup>c</sup>	5,5 <sup>c</sup>	-5,0 <sup>c</sup>	-8,70; -1,30 <sup>c</sup>		0,008 <sup>c</sup>
Sham	11	25,7	5,6	24,6	3,8	-1,1 <sup>c</sup>	3,4 <sup>c</sup>				
<i>RLS-Schweregrad – VAS Score (6 Wochen)</i>											
Lokale Kälte	12	56,6	23,8	47,5	27,3	-9,1 <sup>c</sup>	16,5 <sup>c</sup>	-10,6 <sup>c</sup>	-22,80; 1,60 <sup>c</sup>		0,09 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	43,4	16,8	32,7	20,7	-10,7 <sup>c</sup>	12,4 <sup>c</sup>	-12,2 <sup>c</sup>	-22,74; -1,66 <sup>c</sup>		0,02 <sup>c</sup>
Sham	11	53,7	19,6	55,2	21,9	1,5 <sup>c</sup>	13,3 <sup>c</sup>				
<b>Fußmassage / Wärmebehandlung</b>											
<b>Park 2020</b>											
<i>IRLSS-Score (4 Wochen)</i>											
Fußmassage allein	8	19,9	9,8	12,3	4,2	-7,6 <sup>c</sup>	6,9 <sup>c</sup>	-8,4	-14,1; -2,7		0,005 <sup>d</sup>
Wärme allein	6	22,8	6,6	17,3	8,1	-5,5 <sup>c</sup>	4,9 <sup>c</sup>	-3,4	-9,5; 2,8		0,268 <sup>d</sup>
Fußmassage + Wärme	7	19,9	5,1	16,9	6,2	-3,0 <sup>c</sup>	3,7 <sup>c</sup>	-3,2	-9,2; 2,7		0,267 <sup>d</sup>
Keine Behandlung	7	24,6	8,1	21,3	8,5	-3,3 <sup>c</sup>	5,3 <sup>c</sup>				
<b>Vibrationsboard</b>											
<b>Mitchell 2016</b>											
<i>IRLSS-Score (2 Wochen)</i>											
Vibration	11	22,3	4,3	17,1	4,9	-5,2 <sup>c</sup>	3,0 <sup>c</sup>	-4,6 <sup>c</sup>	-7,70; -1,50 <sup>c</sup>		0,004 <sup>c</sup>
Sham	11	18,3	5,6	17,7	7,1	-0,6 <sup>c</sup>	4,3 <sup>c</sup>				
<b>Pneumatische Kompression</b>											
<b>Lettieri 2009</b>											
<i>IRLSS-Score (4 Wochen)</i>											
Kompression	21	20,3	5,9	8,4	3,4	-11,9 <sup>c</sup>	3,8 <sup>c</sup>	-7,0 <sup>c</sup>	-9,30; -4,70 <sup>c</sup>		0,002
Sham	14	19	5,2	14,1	3,9	-4,9 <sup>c</sup>	3,1 <sup>c</sup>				
<i>JHRLS-Score (4 Wochen)</i>											
Kompression	21	2,3	0,5	1,2	0,7	-1,1 <sup>c</sup>	0,4 <sup>c</sup>	-0,9 <sup>c</sup>	-1,13; -0,67 <sup>c</sup>		0,02
Sham	14	2,4	0,5	2,2	0,5	-0,2 <sup>c</sup>	0,3 <sup>c</sup>				
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: adjustiert nach RLS Schweregrad zu Studienbeginn (leicht/moderat vs. schwer/sehr schwer)</p> <p>FU: Follow-up-Dauer; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; ITT: Intention-To-Treat; JHRLS: Johns Hopkins Restless Legs Syndrome Severity Scale; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>											

Tabelle 56: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Trauma Release Exercises</b>										
<b>Harrison 2018</b>										
<i>IRLSS-Score (6 Wochen)</i>										
TRE	9	18,1	7,5	11,2	8,4	-6,9	5,7	-4,7	-2,5; 11,8	0,36
Diskussion	7	20,9	3,2	15,9	4,5	-5,0	4,6			
<i>VAS-Score (6 Wochen)</i>										
TRE	9	3,8 <sup>c</sup>	1,6	2,7	2,4	-1,1 <sup>c</sup>	1,5 <sup>c</sup>	-0,9	-1,5; 3,3	0,56
Diskussion	7	6,4 <sup>c</sup>	1,1	3,6	1,6	-2,8 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>			
<b>Krafttraining</b>										
<b>Auckerman 2008</b>										
<i>IRLSS-Score (12 Wochen)</i>										
Sportprogramm	11	20,6	6,4	12,1	5,6	-8,5 <sup>c</sup>	3,9 <sup>c</sup>	-7,5 <sup>c</sup>	-10,73; -4,27 <sup>c</sup>	0,001
Kein Sportprogramm	12	22,5	6,4	21,5	6,3	-1,0 <sup>c</sup>	4,0 <sup>c</sup>			
<i>VAS-Score (6 Wochen)</i>										
Sportprogramm	11	4,0	1,8	2,0	1,2	-2,0 <sup>c</sup>	1,1 <sup>c</sup>	-2,1 <sup>c</sup>	-2,96; -1,24 <sup>c</sup>	<0,001
Kein Sportprogramm	12	4,2	1,7	4,3	1,3	0,1 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>			
<b>Yoga</b>										
<b>Innes 2020</b>										
<i>IRLSS-Score (12 Wochen)</i>										
Yoga	19	23,42	1,03 <sup>d</sup>	k. A.		-9,35	1,70 <sup>d</sup>	-5,24 <sup>c</sup>	-9,51; -0,97 <sup>c</sup>	0,015
Schulungsfilm	21	20,68	0,91 <sup>d</sup>	k. A.		-4,11	1,36 <sup>d</sup>			
<i>IRLSS Symptom Schweregrad Subskala (12 Wochen)</i>										
Yoga	19	15,58	0,68 <sup>d</sup>	k. A.		-6,19	0,98 <sup>d</sup>	-3,78 <sup>c</sup>	-6,50; -1,06 <sup>c</sup>	0,01
Schulungsfilm	21	13,82	0,55 <sup>d</sup>	k. A.		-2,41	0,98 <sup>d</sup>			
<i>IRLSS Symptom Auswirkungen Subskala (12 Wochen)</i>										
Yoga	19	5,42	0,48 <sup>d</sup>	k. A.		-2,54	0,80 <sup>d</sup>	-1,01 <sup>c</sup>	-2,81; 0,79 <sup>c</sup>	0,16
Schulungsfilm	21	4,86	0,47 <sup>d</sup>	k. A.		-1,53	0,45 <sup>d</sup>			
<i>RLS Schweregrad (12 Wochen)</i>										
Yoga	19	5,00	0,54 <sup>d</sup>	k. A.		-2,54	0,53 <sup>d</sup>	-1,96 <sup>c</sup>	-3,32; -0,60 <sup>c</sup>	0,003
Schulungsfilm	21	4,23	0,29 <sup>d</sup>	k. A.		-0,58	0,45 <sup>d</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										

c: eigene Berechnung  
d: Standardfehler  
FU: Follow-up-Dauer; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; TRE: Trauma Release Exercises; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 57: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu RSL-Symptomatik (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Akupunktur</b>										
<b>Raissi 2017</b>										
<i>IRLSS-Score bei Interventionsende (4 Wochen)</i>										
Akupunktur	17	28,52	9,47	15,52	9,30	-13,0 <sup>c</sup>	5,9 <sup>c</sup>	-8,1 <sup>c</sup>	-12,57; -3,63 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Keine Akupunktur	16	22,73	11,10	17,82	11,41	-4,9 <sup>c</sup>	7,1 <sup>c</sup>			
<i>IRLSS-Score nach Follow-up (8 Wochen)</i>										
Akupunktur	17	28,52	9,47	14,26	10,17	-14,3 <sup>c</sup>	6,2 <sup>c</sup>	-8,3 <sup>c</sup>	12,90; -3,70 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Keine Akupunktur	16	22,73	11,10	16,78	11,69	-6,0 <sup>c</sup>	7,2 <sup>c</sup>			
<i>VAS-Score bei Interventionsende (4 Wochen)</i>										
Akupunktur	17	9,13 <sup>c</sup>	1,84	3,47	2,25	-5,7 <sup>c</sup>	1,4 <sup>c</sup>	-3,1 <sup>c</sup>	-4,33; -1,87 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Keine Akupunktur	16	7,78 <sup>c</sup>	2,57	5,17	3,47	-2,6 <sup>c</sup>	2,1 <sup>c</sup>			
<i>VAS-Score nach Follow-up (8 Wochen)</i>										
Akupunktur	17	9,13 <sup>d</sup>	1,84	3,21	2,27	-5,9 <sup>c</sup>	1,4 <sup>c</sup>	-2,8 <sup>c</sup>	3,98; -1,62 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Keine Akupunktur	16	7,78 <sup>d</sup>	2,57	4,73	3,38	-3,1 <sup>c</sup>	2,0 <sup>c</sup>			
<b>Counterstrain Manipulation der RLS-Punkte</b>										
<b>Peters 2012</b>										
<i>IRLSS-Score (6 Wochen)</i>										
Manipulation RLS-Punkte	19	24,5	4,9	14,28	k. A.	-10,33	k. A.	-8,06	-3,15; -12,96	0,002
Sham	18	26,3	5,4	23,56	k. A.	-2,28	k. A.			
<i>CGI-I-Score (6 Wochen)</i>										
Manipulation RLS-Punkte	19	k. A.		3,53	k. A.	k. A.		0,84	0,12; 1,56	0,023
Sham	18	k. A.		2,68	k. A.	k. A.				
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										

b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung

c: eigene Berechnung

d: statistisch signifikanter Baseline-Unterschied

CGI-I: Clinical Global Impression Improvement; FU: Follow-up-Dauer; IRLSS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

## Metaanalysen

Zum Vergleich Eisengabe mit intravenösen Eisenpräparaten vs. Placebo wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Diese zeigt nach 2 bis 6 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Eisencarboxymaltose i. v. im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die RLS-Symptomatik erhoben mittels IRLSS Fragebogen.

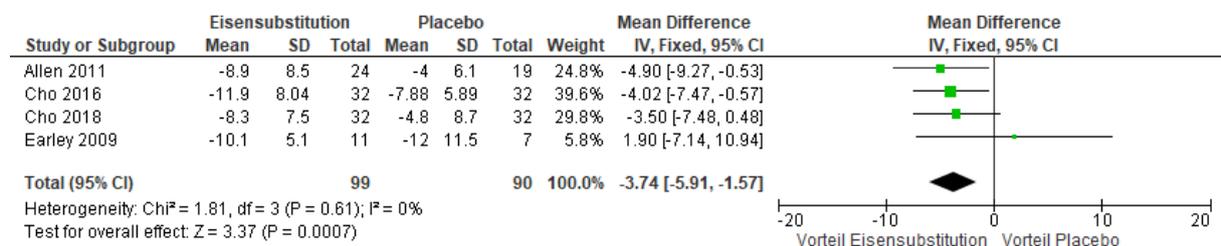


Abbildung 3: Metaanalyse – RLS-Symptomatik (IRLSS-Score); Eisengabe vs. Placebo

Es wurde eine Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der verschiedenen Eisenpräparate durchgeführt. Dabei zeigt sich für die Eisengabe mit Eisencarboxymaltose ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu Placebo, für die Subgruppe Eisensaccharose vs. Placebo ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei jedoch nur eine einzelne Studie (Earley 2009) in diese Subgruppe eingeht (siehe Abbildung 4)

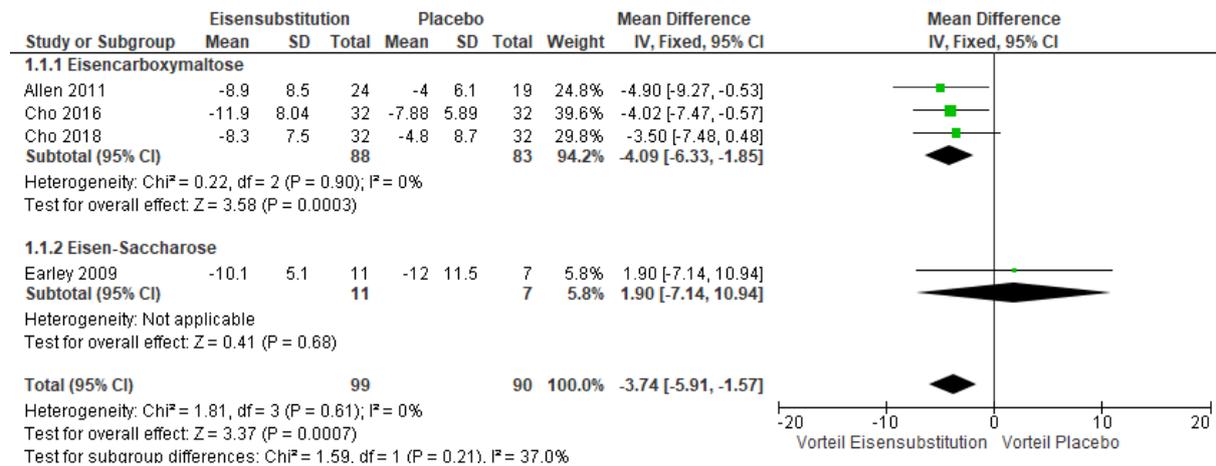


Abbildung 4: Subgruppenanalyse nach verwendetem Eisenpräparat – RLS-Symptomatik (IRLSS-Score); Eisengabe vs. Placebo

Zu den übrigen Interventionen konnten keine Metaanalysen für den Endpunkt RLS-Symptomatik durchgeführt werden, da die berichteten Ergebnisse aufgrund der Heterogenität der Interventionen oder der unterschiedlichen Instrumente zur Endpunkterhebung in den einzelnen Studien nicht sinnvoll poolbar waren.

### A3.3.6 RLS-Häufigkeit und -Dauer

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt RLS-Symptomatik ist nachfolgend in Tabelle 58 dargestellt.

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer

Tabelle 58: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: RLS-Häufigkeit und -Dauer

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Davis 2000	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
Earley 2009	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch

a: Vorzeitiger Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit der Intervention  
ITT: Intention-to-Treat

In beiden Studien wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RLS-Häufigkeit und -Dauer als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer

Für die Nutzenbewertung zum Endpunkt RLS-Häufigkeit und -Dauer lagen nur Ergebnisse aus 2 Studien aus der Interventionskategorie „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“ vor. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich in Tabelle 59. Davis 2000 berichtete den mittleren Anteil an Nächten mit RLS-Symptomen nach 12 Wochen, während Earley 2009 die mittlere tägliche Zeit mit RLS-Symptomen in Stunden berichtete.

Tabelle 59: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu RLS-Häufigkeit und -Dauer (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>										
<b>Davis 2000</b>										
% Nächte mit RLS-Symptomen (12 Wochen)										
Eisensulfat p. o.	8	69,7	1-100 <sup>c</sup>	k. A.		-1,17	3,91	-0,17 <sup>d</sup>	-8,36; 8,02 <sup>d</sup>	0,974
Placebo	13	61,5	1-100 <sup>c</sup>	k. A.		-1,0	14,22			
<b>Earley 2009</b>										
Zeit mit RLS-Symptomen [Stunden] (2 Wochen)										
Eisensaccharose i. v. 1000 mg	11	5,8	2,2	k. A.		-2,9	2,5	-1,60 <sup>d</sup>	-4,84; 1,64 <sup>d</sup>	0,33 <sup>d</sup>
Placebo	7	4,1	3,4	k. A.		-1,3	3,9			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: Spannweite										
d: eigene Berechnung										
FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung										

### Metaanalysen

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunkts in den beiden Studien, konnte keine Metaanalyse durchgeführt.

### A3.3.7 Ein- und Durchschlafstörungen

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen ist getrennt nach Interventionskategorie nachfolgend in Tabelle 60 bis Tabelle 64 dargestellt.

Tabelle 60: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Allen 2011	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Cho 2016	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Cho 2018	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Davis 2000	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
Earley 2009	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Baldrian</b>						
Cuellar 2009	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
a: Vorzeitiger Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit der Intervention ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 61: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Transkranielle Stimulation</b>						
Lanza 2018	hoch	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
Koo 2015	hoch	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
<b>Spinale Stimulation</b>						
Wang 2020	hoch	unklar	ja	unklar	ja	hoch

<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>						
Cho 2021	hoch	nein	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
a: unzureichende Darstellung der Ergebnisse b: PSQI-Scale: ein Erhebungszeitpunkt wird nicht berichtet (3 Tage nach der Intervention); keine Werte berichtet, nur statistische Signifikanz ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 62: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Kältetherapie</b>						
Happe 2016	hoch	ja	nein	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>						
Park 2020	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Pneumatische Kompression</b>						
Lettieri 2009	hoch	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
a: signifikanter Baseline Unterschied zwischen den Gruppen b: berichtete Endpunkte (4 Wochen nach Intervention) abweichend von den geplanten Erhebungszeitpunkten laut Studienregister (3-4 Monate nach Intervention) ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 63: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Trauma Release Exercises</b>						
Harrison 2018	hoch	nein	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
<b>Yoga</b>						
Innes 2012	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch

Innes 2020	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) als in der Publikation (6 Wochen) angegeben						
ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 64: Sonstige Interventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Akupunktur</b>						
Raissi 2017	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Counterstrain Manipulation</b>						
Peters 2012	hoch	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
a: signifikanter Baseline Unterschied zwischen den Gruppen						
b: Ergebnisse zu geplantem Erhebungszeitpunkt laut Studienregister (9 Wochen) werden nicht berichtet						
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen in 1 Studie zu Yoga als niedrig (Innes 2020), für die übrigen 17 Studien als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen

Insgesamt lagen Daten aus 18 Studien zum Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen vor aus allen Interventionskategorien vor. In die Nutzenbewertung gingen jedoch nur Ergebnisse aus 16 Studien ein. Die Daten aus 2 Studien aus der Kategorie „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“ (Cho 2021, Koo 2015) waren nicht verwertbar. Zur Erfassung des Endpunkts Ein- und Durchschlafstörungen kamen unterschiedliche Erhebungsinstrumente in den Studien zum Einsatz. Tabelle 65 bis Tabelle 69 geben einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 71 bis Tabelle 78.

Tabelle 65: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Instrumente			
	MOS Sleep Scale	PSQI	VAS sleep	PIRS-20
<b>Eisengabe</b>				
Allen 2011	x			
Cho 2016		x		
Cho 2018		x		
Davis 2000			x	
<b>Baldrian</b>				
Cuellar 2009		x		
MOS: Medical Outcome Study; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 66: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Instrumente			
	MOS Sleep Scale	PSQI	VAS sleep	PIRS-20
<b>Transkranielle Stimulation</b>				
Lanza 2018			x	
Koo 2015	x	x		
<b>Spinale Stimulation</b>				
Wang 2020		x		
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>				
Cho 2021		x		
MOS: Medical Outcome Study; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 67: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Instrumente			
	MOS Sleep Scale	PSQI	VAS sleep	PIRS-20
<b>Kältetherapie</b>				
Happe 2016	x		x	
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>				
Park 2020	x			
MOS: Medical Outcome Study; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 68: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Instrumente			
	MOS Sleep Scale	PSQI	VAS sleep	PIRS-20
<b>Trauma Release Exercises</b>				
Harrison 2018				x
<b>Yoga</b>				
Innes 2012		x		
Innes 2020		x		
MOS: Medical Outcome Study; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 69: Sonstige Interventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Ein- und Durchschlafstörungen

Studie	Instrumente			
	MOS Sleep Scale	PSQI	VAS sleep	PIRS-20
<b>Akupunktur</b>				
Raissi 2017		x		
MOS: Medical Outcome Study; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visuelle Analogskala				

In der nachfolgenden Tabelle 70 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der Ein- und Durchschlafstörungen dargestellt.

Tabelle 70: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Ein- und Durchschlafstörungen

Instrument	Bewertung durch	Items/Domänen	Validiert	Antwort Optionen	Minimum Score Maximum Score	Richtung der Skala	geringster klinisch relevanter Unterschied
Medical Outcome Study Sleep Scale (MOS)	Patientin/Patient	12 Items / 6 Domänen (Schlafstörungen; Schläfrigkeit; Schlaffeffizienz; Schnarchen; Aufwachen; Schlafquantität)	ja	1-6	Minimum: 0 <sup>a</sup> Maximum: 100	höhere Werte bedeuten größere Schlafprobleme	7,9 Punkte
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	Patientin/Patient	19 Items / 7 Domänen (subjektive Schlafqualität; Schlaflatenz; Schlafdauer; Schlaffeffizienz; Schlafstörungen; Schlafmedikation; Beeinträchtigung der Tagesfunktionen)	ja	0-3	Minimum: 0 Maximum: 21	höhere Werte bedeuten geringere Schlafqualität	4,4 Punkte
Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items (PIRS-20)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-7	Minimum: 1 Maximum: 7	1 Punkt=starke Verbesserung; 4=keine Veränderung; 7=starke Verschlechterung	nicht verfügbar
Visuelle Analogskala (VAS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-100	Minimum: 1 Maximum: 100	höhere Werte bedeuten bessere Schlafqualität	nicht verfügbar
a: Antwortoptionen von 9 Items werden in einen Score von 0 – 100 umgewandelt MOS: Medical Outcome Study; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 71: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Dichotomer Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>							
<b>Davis 2000 (325 mg Eisensulfat vs. Placebo) – 12 Wochen</b>							
Schafqualität <sup>a</sup>	8	3 37,5	13	5 38,5	0,97 <sup>b</sup>	0,32; 3,01 <sup>b</sup>	1,0
Schlafstörungen durch RLS <sup>a</sup>	8	2 25,0	13	2 15,4	1,63 <sup>b</sup>	0,28; 9,36 <sup>b</sup>	0,618
a: Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung b: eigene Berechnung FU: Follow-up-Dauer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RLS: Restless-Legs-Syndrom							

Tabelle 72: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Dichotomer Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Fußmassage / Wärmebehandlung</b>							
<b>Park 2020</b>							
<i>Fußmassage vs. Kontrolle – 6 Wochen</i>							
Optimale Schlafqualität	8	4 50,0	7	2 28,6	19,5	-27,6; 68,8	0,437 <sup>a</sup>
<i>Wärme vs. Kontrolle – 6 Wochen</i>							
Optimale Schlafqualität	6	1 16,7	7	2 28,6	-13,8	-54,7; 27,1	0,609 <sup>a</sup>
<i>Fußmassage + Wärme vs. Kontrolle – 6 Wochen</i>							
Optimale Schlafqualität	1	4 57,1	7	2 28,6	23,3	-22,1; 68,7	0,314 <sup>a</sup>
a: adjustiert nach RLS Schweregrad zu Studienbeginn (leicht/moderat vs. schwer/sehr schwer) FU: Follow-up-Dauer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RLS: Restless-Legs-Syndrom							

Tabelle 73: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Dichotomer Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Yoga</b>							
<b>Innes 2012 (Yoga vs. Schulungsfilm) – 8 Wochen</b>							
Schlaflosigkeit <sup>a</sup>	8	1 12,5	10	7 70	0,06 <sup>b</sup>	0,01; 0,74 <sup>b</sup>	0,03
a: Anteil Patientinnen mit PSQI > 5 b: eigene Berechnung FU: Follow-up-Dauer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RLS: restless Legs syndrom							

Tabelle 74: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>										
<b>Allen 2011</b>										
MOS Sleep Scale (4 Wochen)										
FCM i. v. 1000 mg	24	k. A.		k. A.		75,8	79,0	43,7 <sup>c</sup>	-2,58; 89,98 <sup>c</sup>	0,094
Placebo	19	k. A.		k. A.		35,1	75,2			
<b>Cho 2016</b>										
PSQI (6 Wochen)										
FCM i. v. 1000 mg	32	11,3	3,81	k. A.		-2,56	3,85	-0,43 <sup>c</sup>	-2,31; 1,45 <sup>c</sup>	0,65
Placebo	32	10,9	4,31	k. A.		-2,13	3,84			
<b>Cho 2018</b>										
PSQI (6 Wochen)										
FCM i. v. 500 mg	32	12,3	3,6	k. A.		-1,9	4,6	1,30 <sup>c</sup>	-3,28; 5,88 <sup>c</sup>	0,645
Placebo	32	13,0	12,1	k. A.		-3,2	12,4			
<b>Davis 2000</b>										
VAS Schlaf (12 Wochen)										
Eisensulfat	8	63	35-98 <sup>c</sup>	k. A.		-8,3	13,49	-4,62 <sup>c</sup>	-17,73; 8,49 <sup>c</sup>	0,532
Placebo	13	70,1	33-99 <sup>c</sup>	k. A.		-3,68	16,9			

<b>Earley 2009</b>									
Schlaffeffizienz (2 Wochen)									
Eisensaccharose i. v. 1000 mg	11	76,2	13,8	k. A.	-35,5	92,0	5,90 <sup>c</sup>	-84,82; 96,72 <sup>c</sup>	0,90 <sup>c</sup>
Placebo	7	74,2	17,1	k. A.	-41,4	98,2			
Schafzeit pro Nacht [Minuten] (12 Wochen)									
Eisensulfat	8	300,7	71,1	k. A.	-39,7 <sup>e</sup>	151,2 <sup>e</sup>	-65,7 <sup>c</sup>	-171,83;	0,974
Placebo	13	271,0	123,7	k. A.	26,0 <sup>e</sup>	31,1 <sup>e</sup>	40,43 <sup>c</sup>		
<b>Baldrian</b>									
<b>Cuellar 2009</b>									
PSQI (8 Wochen)									
Baldrian 800 mg	17	14,4	3,7	k. A.	4,5	5,3	0,1 <sup>c</sup>	-3,18; 3,38 <sup>c</sup>	0,939
Placebo	20	12,4	5,0	k. A.	4,4	4,8			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Spannweite</p> <p>e: Mittelwert/SD: berechnet aus Median, IQR mit Excel-Tool aus Wan 2014 [169]</p> <p>FCM: Eisencarboxymaltose; FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MOS: Medical Outcome Study; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

Tabelle 75: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Transkranielle Stimulation</b>										
<b>Lanza 2018</b>										
VAS Schlaf (1 Sitzung)										
rTMS – M1	13	4,7 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	4,7 <sup>c</sup>	4,2 <sup>c</sup>	0 <sup>d</sup>	2,5 <sup>d</sup>	0,7 <sup>d</sup>	-1,11; 2,51 <sup>d</sup>	0,45 <sup>d</sup>
rTMS – S1	13	4,7 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	6,3 <sup>c</sup>	2,5 <sup>c</sup>	1,6 <sup>d</sup>	2,0 <sup>d</sup>	2,3 <sup>d</sup>	0,68; 3,92 <sup>d</sup>	0,005 <sup>d</sup>
Sham	13	4,7 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	4,0 <sup>c</sup>	1,7 <sup>c</sup>	-0,7 <sup>d</sup>	2,2 <sup>d</sup>			
VAS Einschlafen (1 Sitzung)										
rTMS – M1	13	5 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	5 <sup>c</sup>	1,7 <sup>c</sup>	0 <sup>d</sup>	2,2 <sup>d</sup>	1,0 <sup>d</sup>	-0,96; 2,96 <sup>d</sup>	0,25 <sup>d</sup>
rTMS – S1	13	5 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	6 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	1,0 <sup>d</sup>	3,3 <sup>d</sup>	2,0 <sup>d</sup>	-0,16; 4,16 <sup>d</sup>	0,07 <sup>d</sup>
Sham	13	5 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	4 <sup>c</sup>	1,7 <sup>c</sup>	-1,0 <sup>d</sup>	2,2 <sup>d</sup>			
<b>Koo 2015</b>										
PSQI (18 Tage)										
tDCS Kathode	10	12,5	9,3-15,8 <sup>e</sup>	k. A.		k. A.		k. A.		0,065
tDCS Anode	10	11,5	10,0-13,5 <sup>e</sup>	k. A.		k. A.				
Sham	11	14,0	13,0-15,5 <sup>e</sup>	k. A.		k. A.				
<b>Spinale Stimulation</b>										
<b>Wang 2020</b>										
PSQI (14 Tage)										
tsDCS Anode	15	14,9	2,8	10,3	3,7	-4,6 <sup>d</sup>	2,2 <sup>d</sup>	-4,2 <sup>d</sup>	-5,77; -2,63 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>
Sham	15	12,3	3,4	11,9	3,6	-0,4 <sup>d</sup>	2,2 <sup>d</sup>			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: Mittelwert/SD: berechnet aus Median, IQR mit Excel-Tool aus Wan 2014 [169]</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Median (Quartillen)</p> <p>FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MOS: Medical Outcome Study; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; RLS: Restless-Legs-Syndrom; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; SD: Standardabweichung; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; tsDCS: spinale transkutane Gleichstromstimulation; VAS: Visuelle Analogskala</p>										

Tabelle 76: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Kältetherapie</b>										
<b>Happe 2016</b>										
Schlafqualität - VAS-Score (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	45,4	20,7	58,7	26,8	13,3 <sup>c</sup>	16,1 <sup>c</sup>	14,9 <sup>c</sup>	3,67; 26,13 <sup>c</sup>	0,009 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	46,6	13,4	59,4	18,3	12,8 <sup>c</sup>	11,0 <sup>c</sup>	14,4 <sup>c</sup>	5,36; 23,44 <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
Sham	11	43,6	18,2	42,0	16,4	-1,6 <sup>c</sup>	11,1 <sup>c</sup>			
Schlafzeit pro Nacht [Stunden] – MOS Sleep Scale Frage 2 (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	5,7	1,4	6,5	1,1	0,8 <sup>c</sup>	0,8 <sup>c</sup>	0,6 <sup>c</sup>	-0,14; 1,34 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	5,6	0,9	6,2	0,8	0,6 <sup>c</sup>	0,5 <sup>c</sup>	0,4 <sup>c</sup>	-0,26; 1,06 <sup>c</sup>	0,23 <sup>c</sup>
Sham	11	5,5	1,6	5,7	1,2	0,2 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>			
Einschlafdauer – MOS Sleep Scale Frage 1 (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	2,6	1,2	1,6	0,8 <sup>c</sup>	-1,0 <sup>c</sup>	0,7 <sup>c</sup>	-0,4 <sup>c</sup>	-1,11; 0,31 <sup>c</sup>	0,27 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	2,5	1,6	2,1	0,9 <sup>c</sup>	-0,4 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>	0,2 <sup>c</sup>	-0,62; 1,02 <sup>c</sup>	0,63 <sup>c</sup>
Sham	11	3,1	1,6	2,5	1,5 <sup>c</sup>	-0,6 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>			
MOS Sleep Scale (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	39,0	6,7	38,2	5,8	-0,8 <sup>c</sup>	4,0 <sup>c</sup>	-1,7 <sup>c</sup>	-4,89; 1,49 <sup>c</sup>	0,30 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	35,0	6,5	39,1	4,2	4,1 <sup>c</sup>	4,0 <sup>c</sup>	3,2 <sup>c</sup>	0,01; 6,39 <sup>c</sup>	0,05 <sup>c</sup>
Sham	11	33,8	6,3	34,7	4,9	0,9 <sup>c</sup>	3,8 <sup>c</sup>			
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>										
<b>Park 2020</b>										
MOS Sleep Scale (4 Wochen)										
Fußmassage allein	8	46,7	19,9	26,6	9,9	-20,1 <sup>c</sup>	13,4 <sup>c</sup>	-21,4	-36,1; -6,6	0,006 <sup>d</sup>
Wärme allein	6	43,6	19,2	31,2	15,8	-12,4 <sup>c</sup>	11,5 <sup>c</sup>	-17,1	-32,5; -1,8	0,030 <sup>d</sup>
Fußmassage + Wärme	7	39,8	9,3	37,0	3,7	-2,8 <sup>c</sup>	6,7 <sup>c</sup>	-11,0	-25,7; 3,7	0,136 <sup>d</sup>
keine Behandlung	7	52,6	14,1	48,6	18,4	-4,0 <sup>c</sup>	11,1 <sup>c</sup>			
<b>Pneumatische Kompression</b>										
<b>Lettieri 2009</b>										
RLS-QLI - Schlafqualität (4 Wochen)										
Kompression	21	47,8	13,8	64,1	14,9	16,3 <sup>c</sup>	9,1 <sup>c</sup>	8,0 <sup>c</sup>	2,13; 13,87 <sup>c</sup>	0,05
Sham	14	40,3	7,4	48,6	13,1	8,3 <sup>c</sup>	8,4 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
c: eigene Berechnung										

d: adjustiert nach RLS Schweregrad zu Studienbeginn (leicht/moderat vs. schwer/sehr schwer)  
 FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MOS: Medical Outcome Study; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 77: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>TRE</b>										
<b>Harrison 2018</b>										
PIRS-20 (6 Wochen)										
TRE	9	26,2	10,3	17,7	12,1	-8,5 <sup>c</sup>	7,3 <sup>c</sup>	-2,2	-12,2; 16,5	0,31
Diskussion	7	21,9	14,1	19,9	12,9	-2,0 <sup>c</sup>	8,6 <sup>c</sup>			
<b>Yoga</b>										
<b>Innes 2012</b>										
PSQI (8 Wochen)										
Yoga	8	8,71	1,15 <sup>c</sup>	3,57	0,53 <sup>c</sup>	-5,1 <sup>c</sup>	2,2 <sup>c</sup>	-2,59	k. A.	0,01
Schulungsfilm	10	9,25	1,05 <sup>c</sup>	8,00	0,93 <sup>c</sup>	-1,3 <sup>c</sup>	2,0 <sup>c</sup>			
Schlafzeit pro Nacht [Stunden] (8 Wochen)										
Yoga	8	5,72	0,45 <sup>c</sup>	7,33	0,53 <sup>c</sup>	1,6 <sup>c</sup>	0,9 <sup>c</sup>	1,35	k. A.	<0,001
Schulungsfilm	10	6,40	0,32 <sup>c</sup>	6,28	0,30 <sup>c</sup>	-0,1 <sup>c</sup>	0,6 <sup>c</sup>			
<b>Innes 2020</b>										
PSQI (12 Wochen)										
Yoga	19	11,65	0,84 <sup>d</sup>	k. A.		-2,11	0,84 <sup>d</sup>	-1,17 <sup>c</sup>	-3,16; 0,82 <sup>c</sup>	0,09
Schulungsfilm	21	10,67	0,78 <sup>d</sup>	k. A.		-0,94	0,57 <sup>d</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: eigene Berechnung										
d: Standardfehler										
FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PIRS-20: Pittsburgh Insomnia Rating Scale, 20 Items; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; RLS: Restless-Legs-Syndrom; SD: Standardabweichung; TRE: Trauma Release Exercises										

Tabelle 78: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu Ein- und Durchschlafstörungen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Akupunktur</b>										
<b>Raissi 2017</b>										
PSQI bei Interventionsende (4 Wochen)										
Akupunktur	17	11,13 <sup>c</sup>	6,60	9,39	5,77	-1,7 <sup>d</sup>	4,0 <sup>d</sup>	-1,4 <sup>d</sup>	-4,13; 1,33 <sup>d</sup>	0,31 <sup>d</sup>
Keine Akupunktur	16	6,91 <sup>c</sup>	6,30	6,65	6,31	-0,3 <sup>d</sup>	4,0 <sup>d</sup>			
PSQI nach Follow-up (8 Wochen)										
Akupunktur	17	11,13 <sup>c</sup>	6,60	9,43	6,16	-1,7 <sup>d</sup>	3,8 <sup>d</sup>	-1,7 <sup>d</sup>	-4,44; 1,04 <sup>d</sup>	0,22 <sup>d</sup>
Keine Akupunktur	16	6,91 <sup>c</sup>	6,30	6,86	6,81	0,0 <sup>d</sup>	4,2 <sup>d</sup>			
<b>Counterstrain Manipulation</b>										
<b>Peters 2012</b>										
Schlaflosigkeit [Stunden] (6 Wochen)										
Manipulation RLS- Punkte	19	2,2	1,2	k. A.		-0,95	k. A.	-0,48	-1,09; 0,129	0,119
Sham	18	2,3	1,5	k. A.		-0,47	k. A.			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: statistisch signifikanter Baseline-Unterschied										
d: eigene Berechnung										
FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MOS: Medical Outcome Study; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; RLS: Restless-LegsSyndrom; SD: Standardabweichung										

## Metaanalysen

Eine Metaanalyse wurden zum Vergleich Yoga vs. Schulungsfilm durchgeführt. Diese zeigt nach 8 bis 12 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für ein Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu Schulungsfilmen im Hinblick auf die Schlafqualität erhoben mittels PSQI Fragebogen.

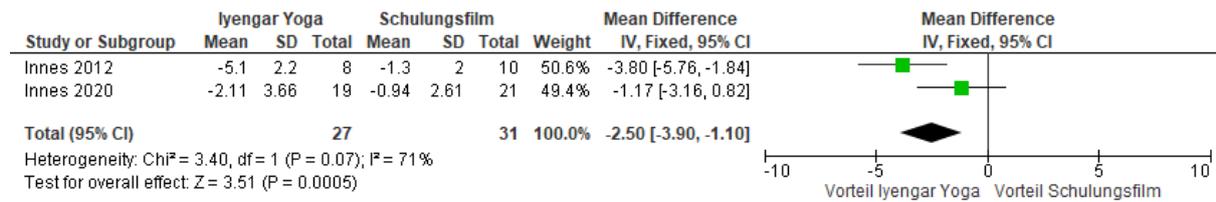


Abbildung 5: Metaanalyse – Ein- und Durchschlafstörungen (PSQI); Yoga vs. Schulungsfilm

Zu den übrigen Interventionen konnten keine Metaanalysen für den Endpunkt Ein- und Durchschlafstörungen durchgeführt werden, da die berichteten Ergebnisse aufgrund der Heterogenität der Interventionen oder der unterschiedlichen Instrumente zur Endpunkterhebung in den einzelnen Studien nicht sinnvoll poolbar waren.

### A3.3.8 Depressivität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Depressivität

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Depressivität ist getrennt nach Interventionskategorie nachfolgend in Tabelle 79 und Tabelle 80 dargestellt.

Tabelle 79: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depressivität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Transkranielle Stimulation</b>						
Koo 2015	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

ITT: Intention-to-Treat

Tabelle 80: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depressivität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Bewegung</b>						
Harrison 2018	hoch	nein	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
<b>Yoga</b>						
Innes 2012	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Innes 2020	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) als in der Publikation (6 Wochen) angegeben						
b: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen						
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Depressivität in 1 Studie zu Yoga als niedrig (Innes 2020), für die übrigen 3 Studien als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zu Depressivität

Insgesamt lagen Daten aus 4 Studien zum Endpunkt Depressivität aus den Kategorien „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“ bzw. „Bewegungsinterventionen“ vor. In die Nutzenbewertung gingen jedoch nur Ergebnisse aus den 3 Studien zu Bewegungsinterventionen ein. Die Daten aus einer Studie aus der Kategorie „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“ (Koo 2015) waren nicht verwertbar. Zur Erfassung des Endpunkts Depressivität kamen in den Studien 3 unterschiedliche Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Tabelle 81 und Tabelle 82 geben einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 84 und Tabelle 85.

Tabelle 81: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität

Studie	Instrumente		
	BDI-II	MDI	POMS
<b>Transkranielle Stimulation</b>			
Koo 2015	x		
BDI-II: Beck Depression Inventory version II; MDI: Major Depression Inventory; POMS: Profile of Mood States			

Tabelle 82: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität

Studie	Instrumente		
	BDI-II	MDI	POMS
<b>Trauma Release Exercises</b>			
Harrison 2018		x	
<b>Yoga</b>			
Innes 2012			x
Innes 2020			x
BDI-II: Beck Depression Inventory version II; MDI: Major Depression Inventory; POMS: Profile of Mood States			

In der nachfolgenden Tabelle 83 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der Depressivität dargestellt.

Tabelle 83: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Depressivität

Instrument	Bewertung durch	Items/Domänen	Validiert	Antwort Optionen	Minimum Score Maximum Score	Richtung der Skala	geringster klinisch relevanter Unterschied
Beck Depression Inventory - Version II (BDI-II)	Patientin/Patient	21 Items / 6 Domänen (Schlafstörungen; Schläfrigkeit; Schlaffeffizienz; Schnarchen; Aufwachen; Schlafquantität)	ja	0-3	Minimum: 0 Maximum: 63	höhere Werte bedeuten eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik	5 Punkte
Major Depression Inventory (MDI)	Patientin/Patient	19 Items / 7 Domänen (subjektive Schlafqualität; Schlaflatenz; Schlafdauer; Schlaffeffizienz; Schlafstörungen; Schlafmedikation; Beeinträchtigung der Tagesfunktionen)	ja	0-3	Minimum: 0 Maximum: 21	höhere Werte bedeuten größere Depressivität	nicht verfügbar
Profile of Mood States (POMS)	Patientin/Patient	65 Items / 6 Domänen (Anspannung, Depressivität, Ärger, Fatigue, Konfusion, Vitalität)	ja	0-4	Minimum: -32 Maximum: 200  <u>Depressivität:</u> Minimum: 0 Maximum: 60	höhere Werte bedeuten instabilere Stimmungszustände	10-15 Punkte für Gesamtscore; 2-12 Punkte für Subskala
BDI-II: Beck Depression Inventory version II; MDI: Major Depression Inventory; POMS: Profile of Mood States							

Tabelle 84: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu Depressivität (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Transkranielle Stimulation</b>										
<b>Koo 2015</b>										
BDI-II (18 Tage)										
tDCS Kathode	10	22,5	15,3; 31,0 <sup>c</sup>	k. A.		k. A.		k. A.		0,658
tDCS Anode	10	17,0	10,0; 20,8 <sup>c</sup>	k. A.		k. A.				
Sham	11	14,0	11,5; 23,0 <sup>c</sup>	k. A.		k. A.				
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.</p> <p>c: Median (Quartillen)</p> <p>BDI-II: Beck Depression Inventory version II; FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation</p>										

Tabelle 85: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Depressivität (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>TRE</b>										
<b>Harrison 2018</b>										
MDI (6 Wochen)										
TRE	9	11,1	6,2	5,3	3,7	-5,8 <sup>c</sup>	3,93 <sup>c</sup>	-1,0	-4,7; 6,6	0,55
Diskussion	7	9,6	5,5	6,3	6,1	-3,3 <sup>c</sup>	3,71 <sup>c</sup>			
<b>Yoga</b>										
<b>Innes 2012</b>										
POMS - Depression Subscore (8 Wochen)										
Yoga	8	13,25	0,73 <sup>c</sup>	2,88	1,23 <sup>c</sup>	-10,37 <sup>c</sup>	2,21 <sup>c</sup>	-10,26 <sup>c</sup>	-13,09; -7,43 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Schulungsfilm	10	11,22	1,03 <sup>c</sup>	11,11	1,87 <sup>c</sup>	-0,11 <sup>c</sup>	3,84 <sup>c</sup>			
<b>Innes 2020</b>										
POMS (12 Wochen) - Depression Subscore										
Yoga	19	k. A.		k. A.		-4,85	1,95 <sup>d</sup>	0,15 <sup>c</sup>	-5,53; 5,83 <sup>c</sup>	0,96 <sup>c</sup>
Schulungsfilm	21	k. A.		k. A.		-5,00	2,14 <sup>d</sup>			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Standardfehler</p> <p>FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MDI: Major Depression Inventory; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; POMS: Profile of Mood States; SD: Standardabweichung; TRE: Trauma Release Exercises</p>										

## Metaanalysen

Eine Metaanalyse wurde zum Vergleich Yoga vs. Schulungsfilm durchgeführt. Diese zeigt nach 8 bis 12 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für ein Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu Schulungsfilmen im Hinblick auf die Depressivität erhoben mittels POMS Fragebogen.

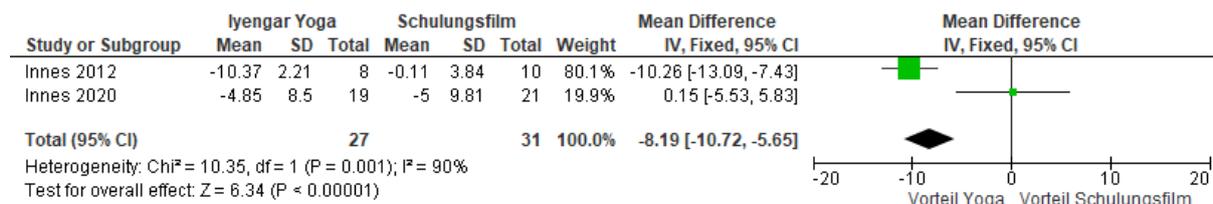


Abbildung 6: Metaanalyse – Depressivität (POMS-Subscore); Yoga vs. Schulungsfilm

### A3.3.9 Fatigue

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Fatigue

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Fatigue ist getrennt nach Interventionskategorie nachfolgend in Tabelle 86 bis Tabelle 88 dargestellt.

Tabelle 86: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Fatigue

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verbindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Allen 2011	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

ITT: Intention-to-Treat

Tabelle 87: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Fatigue

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verbindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Pneumatische Kompression</b>						
Lettieri 2009	hoch	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch

a: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (3-4 Monate nach der Intervention) als in der Publikation (4 Wochen nach der Intervention) angegeben  
 ITT: Intention-to-Treat

Tabelle 88: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Stimmung

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Yoga</b>						
Innes 2012	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Innes 2020	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fatigue in 1 Studie zu Yoga als niedrig (Innes 2020), für die übrigen 3 Studien als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zu Fatigue

Insgesamt lagen Daten aus insgesamt 4 Studien zum Endpunkt Fatigue aus den Kategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“, „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ sowie „Bewegungsinterventionen“ vor. Zur Erfassung des Endpunkts Fatigue kamen in den Studien 3 unterschiedliche Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Tabelle 89 bis Tabelle 91 geben einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 93 bis Tabelle 95.

Tabelle 89: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Fatigue

Studie	Instrumente		
	FSS	POMS	VAS
<b>Eisengabe</b>			
Allen 2011	x		
FSS: Fatigue Severity Scale; POMS: Profile of Mood States; VAS: Visuelle Analogskala			

Tabelle 90: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Fatigue

Studie	Instrumente		
	FSS	POMS	VAS
<b>Pneumatische Kompression</b>			
Lettieri 2009			x
FSS: Fatigue Severity Scale; POMS: Profile of Mood States; VAS: Visuelle Analogskala			

Tabelle 91: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Fatigue

Studie	Instrumente		
	FSS	POMS	VAS
<b>Yoga</b>			
Innes 2012		x	
Innes 2020		x	
FSS: Fatigue Severity Scale; POMS: Profile of Mood States; VAS: Visuelle Analogskala			

In der nachfolgenden Tabelle 92 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der Fatigue dargestellt.

Tabelle 92: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Fatigue

Instrument	Bewertung durch	Items/Domänen	Validiert	Antwort Optionen	Minimum Score Maximum Score	Richtung der Skala	geringster klinisch relevanter Unterschied
Fatigue Severity Scale (FSS)	Patientin/Patient	9 Items / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-7	Minimum: 9 Maximum: 63	höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung durch Fatigue	0,5-1,2 Punkte
Profile of Mood States (POMS)	Patientin/Patient	65 Items / 6 Domänen (Anspannung, Depressivität, Ärger, Fatigue, Konfusion, Vitalität)	ja	0-4	Minimum: -32 Maximum: 200  <u>Fatigue:</u> Minimum: 0 Maximum: 28	höhere Werte bedeuten instabilere Stimmungszustände	10-15 Punkte für Gesamtscore; 5,6 Punkte für Subskala
Fatigue Visuelle Analogskala (F-VAS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	0-10	Minimum: 0 Maximum: 10	höhere Werte bedeuten größere Fatigue	0,8-1,1 für Verbesserung
FSS: Fatigue Severity Scale; POMS: Profile of Mood States; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 93: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Fatigue (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>										
<b>Allen 2011</b>										
FSS (4 Wochen)										
FCM i. v. 1000 mg	24	k. A.		k. A.		7,0	8,4	k. A.		0,56
Placebo	19	k. A.		k. A.		5,2	12,4			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung.										
FSS: Fatigue Severity Scale; FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung										

Tabelle 94: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Fatigue (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Pneumatische Kompression</b>										
<b>Lettieri 2009</b>										
Fatigue – VAS (4 Wochen)										
Kompression	21	7,7	0,8	4,1	2,1	-3,6 <sup>c</sup>	1,54 <sup>c</sup>	-2,7 <sup>c</sup>	-3,62; -1,78 <sup>c</sup>	0,0003
Sham	14	7,8	1,4	6,9	2,0	-0,9 <sup>c</sup>	1,22 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: eigene Berechnung										
FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala										

Tabelle 95: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Fatigue (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn n <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Yoga</b>										
<b>Innes 2012</b>										
POMS – Fatigue Subscale (8 Wochen)										
Yoga	8	13,29	1,95 <sup>c</sup>	7,43	2,95 <sup>c</sup>	-5,86 <sup>d</sup>	5,14 <sup>d</sup>	-6,97 <sup>d</sup>	-10,95; -2,99 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>
Schulungsfilm	10	8,22	1,20 <sup>c</sup>	9,33	1,51 <sup>c</sup>	1,11 <sup>d</sup>	2,87 <sup>d</sup>			
<b>Innes 2020</b>										
POMS – Fatigue Subscale (12 Wochen)										
Yoga	19	k. A.		k. A.		-5,92	1,61 <sup>c</sup>	-3,21 <sup>d</sup>	-7,63; 1,21 <sup>d</sup>	0,15 <sup>d</sup>
Schulungsfilm	21	k. A.		k. A.		-2,71	1,58 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung c: Standardfehler d: eigene Berechnung FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; POMS: Profile of Mood States; SD: Standardabweichung										

**Metaanalysen**

Eine Metaanalyse wurden zum Vergleich Yoga vs. Schulungsfilm durchgeführt. Diese zeigt nach 8 bis 12 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für ein Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu Schulungsfilmen im Hinblick auf Fatigue erhoben mittels POMS Fragebogen.

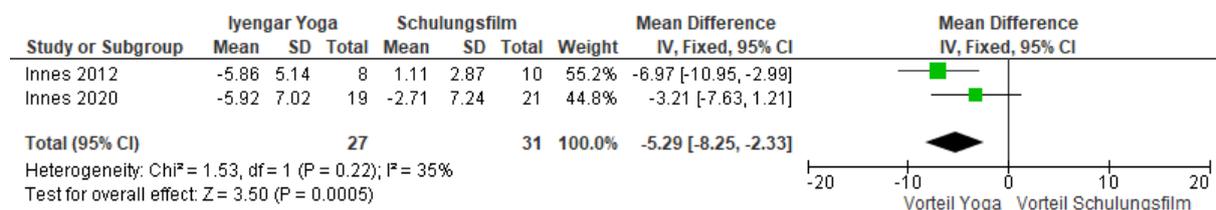


Abbildung 7: Metaanalyse – Fatigue (POMS-Subscore); Yoga vs. Schulungsfilm

### A3.3.10 Stress

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Stress

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Stress ist nachfolgend in Tabelle 96 dargestellt.

Tabelle 96: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Stress

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>TRE</b>						
Harrison 2018	hoch	nein	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
<b>Yoga</b>						
Innes 2012	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
Innes 2020	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) als in der Publikation (6 Wochen) angegeben.						
b: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen						
ITT: Intention-to-Treat; TRE: Trauma Release Exercise						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Stress in 1 Studie zu Yoga als niedrig (Innes 2020), für die übrigen beiden Studien als hoch eingeschätzt.

#### Ergebnisse zu Stress

Insgesamt lagen Daten aus insgesamt 3 Studien zum Endpunkt Stress aus der „Bewegungsinterventionen“ vor. Zur Erfassung des Endpunkts Stress kamen in den Studien 2 unterschiedliche Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Tabelle 97 gibt einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 99.

Tabelle 97: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität

Studie	Instrumente	
	PSS	VAS
<b>Trauma Release Exercises</b>		
Harrison 2018		x
<b>Yoga</b>		
Innes 2012	x	
Innes 2020	x	
PSS: Perceived Stress Scale; VAS: Visuelle Analogskala		

In der nachfolgenden Tabelle 98 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung von Stress dargestellt.

Tabelle 98: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung von Stress

<b>Instrument</b>	<b>Bewertung durch</b>	<b>Items/Domänen</b>	<b>Validiert</b>	<b>Antwort Optionen</b>	<b>Minimum Score Maximum Score</b>	<b>Richtung der Skala</b>	<b>geringster klinisch relevanter Unterschied</b>
Perceived Stress Scale (PSS)	Patientin/Patient	10 Items / keine Domänen oder Subskalen	ja	0-4	Minimum: 0 Maximum: 40	höhere Werte bedeuten einen höheren Stresslevel	11 Punkte
Visuelle Analogskala (VAS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	0-10	Minimum: 0 Maximum: 10	höhere Werte bedeuten einen höheren Stresslevel	nicht verfügbar
PSS: Perceived Stress Scale; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 99: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu Stress (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>TRE</b>										
<b>Harrison 2018</b>										
Global stress VAS (6 Wochen)										
TRE	9	4,7	2,9	3,0	1,8	-1,7 <sup>c</sup>	1,82 <sup>c</sup>	-0,4	-2,4; 3,3	0,85
Diskussion	7	5,1	3,1	3,4	3,1	-1,7 <sup>c</sup>	1,96 <sup>c</sup>			
<b>Yoga</b>										
<b>Innes 2012</b>										
PSS (8 Wochen)										
Yoga	8	24,00	1,88 <sup>d</sup>	14,71	2,75 <sup>d</sup>	-9,29 <sup>c</sup>	4,75 <sup>c</sup>	-10,52 <sup>c</sup>	-14,26; -6,78 <sup>c</sup>	0,03
Schulungsfilm	10	18,44	1,47 <sup>d</sup>	19,67	1,39 <sup>d</sup>	1,23 <sup>c</sup>	2,87 <sup>c</sup>			
<b>Innes 2020</b>										
PSS (12 Wochen)										
Yoga	19	14,21	1,00 <sup>d</sup>	k. A.		-8,00	1,79 <sup>d</sup>	-5,59 <sup>c</sup>	-9,57; -5,48 <sup>c</sup>	<0,001
Schulungsfilm	21	13,50	1,28 <sup>d</sup>	k. A.		-2,41	0,96 <sup>d</sup>			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Standardfehler</p> <p>FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PSS: Perceived Stress Scale; SD: Standardabweichung; TRE: Trauma Release Exercises; VAS: Visuelle Analogskala</p>										

## Metaanalysen

Eine Metaanalyse wurde zum Vergleich Yoga vs. Schulungsfilm durchgeführt. Diese zeigt nach 8 bis 12 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für ein Iyengar-Yoga-Programm im Vergleich zu Schulungsfilmen im Hinblick auf Stressbelastung erhoben mittels PSS Fragebogen.

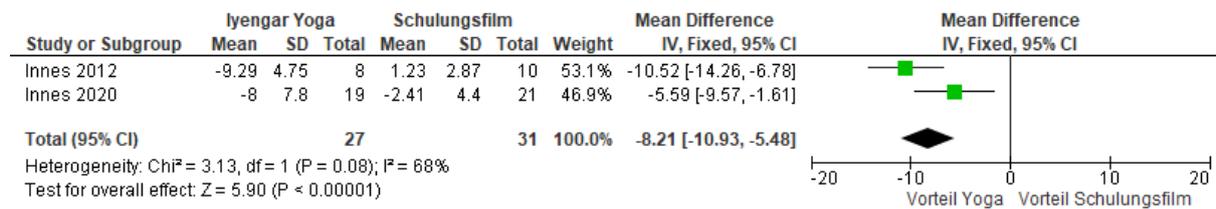


Abbildung 8: Metaanalyse – Stress (PSS-Score); Yoga vs. Schulungsfilm

**A3.3.11 Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen**

**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen**

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen ist getrennt nach Interventionskategorie nachfolgend in Tabelle 100 und Tabelle 101 dargestellt.

Tabelle 100: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Davis 2000	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
<b>Baldrian</b>						
Cuellar 2009	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 101: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Kältetherapie</b>						
Happe 2016	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
<b>Pneumatische Kompression</b>						
Lettieri 2009	hoch	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
a: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (3-4 Monate nach der Intervention) als in der Publikation (4 Wochen nach der Intervention) angegeben						
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen in allen 4 Studien als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen

Insgesamt lagen Daten aus insgesamt 4 Studien zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen aus den Interventionskategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“ sowie „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ vor. Zur Erfassung dieses Endpunkts kamen in den Studien 2 unterschiedliche Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Tabelle 102 und Tabelle 103 geben einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 105 bis Tabelle 107.

Tabelle 102: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen

Studie	Instrument	
	ESS	VAS - Alltagsfunktionen
<b>Eisengabe</b>		
Davis 2000		x
<b>Baldrian</b>		
Cuellar 2009	x	
ESS: Epworth Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala		

Tabelle 103: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen

Studie	Instrument	
	ESS	VAS - Alltagsfunktionen
<b>Kältetherapie</b>		
Happe 2016	x	
<b>Pneumatische Kompression</b>		
Lettieri 2009	x	
ESS: Epworth Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala		

In der nachfolgenden Tabelle 104 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen dargestellt.

Tabelle 104: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen

<b>Instrument</b>	<b>Bewertung durch</b>	<b>Items/Domänen</b>	<b>Validiert</b>	<b>Antwort Optionen</b>	<b>Minimum Score Maximum Score</b>	<b>Richtung der Skala</b>	<b>geringster klinisch relevanter Unterschied</b>
Epworth Sleepiness Scale (ESS)	Patientin/Patient	8 Items / keine Domänen oder Subskalen	Ja	0-3	Minimum: 0 Maximum: 24	höhere Werte bedeuten eine größere Schläfrigkeit	nicht verfügbar
Visuelle Analogskala (VAS)	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	Ja	0-100	Minimum: 0 Maximum: 100	höhere Werte bedeuten größere negative Auswirkungen auf die Alltagsfunktionen	nicht verfügbar
ESS: Epworth Sleepiness Scale; VAS: Visuelle Analogskala							

Tabelle 105: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (Dichotomer Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
<b>Eisengabe</b>									
<b>Davis 2000 (325 mg Eisensulfat vs. Placebo)</b>									
Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch RLS <sup>a</sup>	8	7	87,5	13	8	61,5	1,42 <sup>b</sup>	0,86; 2,35 <sup>b</sup>	0,336
a: Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung b: eigene Berechnung FU: Follow-up-Dauer; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: Risk Ratio									

Tabelle 106: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>										
<b>Davis 2000</b>										
VAS - Alltagsfunktion <sup>c</sup> (12 Wochen)										
Eisensulfat	8	67,6	8-100 <sup>d</sup>	k. A.		-13,45	13,52	-11,76 <sup>e</sup>	-24,86; 1,34 <sup>e</sup>	0,112
Placebo	13	56,8	0-96 <sup>d</sup>	k. A.		-1,69	16,85			
<b>Baldrian</b>										
<b>Cuellar 2009</b>										
Tagesschläfrigkeit - ESS (8 Wochen)										
Baldrian 800 mg	17	11,7	5,4	k. A.		3,4	4,4	0,6 <sup>e</sup>	-2,05; 3,25 <sup>e</sup>	0,637
Placebo	20	10,4	6,1	k. A.		2,8	3,7			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung</p> <p>c: Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch RLS</p> <p>d: Median (Interquartillenrange)</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>ESS: Epworth Sleepiness Scale; FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; RLS: Restless Legs Syndrom; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>										

Tabelle 107: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Kältetherapie</b>										
<b>Happe 2016</b>										
Tagesschläfrigkeit - ESS (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	5,8	2,9	5,0	3,8	-0,8 <sup>c</sup>	2,3 <sup>c</sup>	-0,2 <sup>c</sup>	-2,45; 2,05 <sup>c</sup>	0,86 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	11,4	5,1	8,9	5,3	-2,5 <sup>c</sup>	3,3 <sup>c</sup>	-1,9 <sup>c</sup>	-4,52; 0,72 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup>
Sham	11	9,7	5,1	9,1	4,7	-0,6 <sup>c</sup>	3,1 <sup>c</sup>			
<b>Pneumatische Kompression</b>										
<b>Lettieri 2009</b>										
Tagesschläfrigkeit - ESS (4 Wochen)										
Kompression	21	11,2	4,4	6,5	4,0	-4,7 <sup>c</sup>	2,7 <sup>c</sup>	-4,0 <sup>c</sup>	-5,71; -2,29 <sup>c</sup>	0,01
Sham	14	11,3	3,9	10,6	3,8	-0,7 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: eigene Berechnung										
ESS: Epworth Sleepiness Scale; FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; RLS: Restless Legs Syndrom; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala										

## Metaanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Interventionen in den einzelnen Studien konnte keine Metaanalyse durchgeführt.

### A3.3.12 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zu gesundheitsbezogenem sozialen Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe.

### A3.3.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist getrennt nach Interventionskategorien nachfolgend in Tabelle 108 bis Tabelle 110 dargestellt.

Tabelle 108: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Allen 2011	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Cho 2016	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Cho 2018	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 109: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Kältetherapie</b>						
Happe 2016	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>						
Park 2020	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Pneumatische Kompression</b>						
Lettieri 2009	hoch	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
a: Im Studienregistereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (3-4 Monate nach der Intervention) als in der Publikation (4 Wochen nach der Intervention) angegeben						
ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 110: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial:  
Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Yoga</b>						
Innes 2020	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in 1 Studie zu Yoga als niedrig (Innes 2020), für die übrigen 6 Studien als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt lagen Daten aus 7 Studien zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den Kategorien „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“, „Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten“ sowie „Bewegungsinterventionen“ vor. Zur Erfassung dieses Endpunkts kamen in den Studien 2 unterschiedliche Erhebungsinstrumente zum Einsatz. Tabelle 111 bis Tabelle 113 geben einen Überblick über die in den einzelnen Studien verwendeten Instrumente. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien finden sich nachfolgende in Tabelle 115 bis Tabelle 117.

Tabelle 111: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Generische Instrumente		Erkrankungsspezifische Instrumente	
	SF-36	VAS -LQ	RLS-QOL	RLS-QLI
<b>Eisengabe</b>				
Allen 2011			x	
Cho 2016	x		x	
Cho 2018	x		x	
LQ: Lebensqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short form 36 LQ Fragebogen; VAS-LQ: Visuelle Analogskala - Lebensqualität				

Tabelle 112: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Generische Instrumente		Erkrankungsspezifische Instrumente	
	SF-36	VAS -LQ	RLS-QOL	RLS-QLI
<b>Kältetherapie</b>				
Happe 2016		x		x
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>				
Park 2020			x	
<b>Pneumatische Kompression</b>				
Lettieri 2009				x
LQ: Lebensqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short form 36 LQ Fragebogen; VAS-LQ: Visuelle Analogskala - Lebensqualität				

Tabelle 113: Bewegungsinterventionen - Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Generische Instrumente		Erkrankungsspezifische Instrumente	
	SF-36	VAS -LQ	RLS-QOL	RLS-QLI
<b>Yoga</b>				
Innes 2020	x			
LQ: Lebensqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short form 36 LQ Fragebogen; VAS-LQ: Visuelle Analogskala - Lebensqualität				

In der nachfolgenden Tabelle 114 sind die Charakteristika der unterschiedlichen in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 114: Charakterisierung der Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Instrument	Bewertung durch	Items/Domänen	Validiert	Antwort Optionen	Minimum Score Maximum Score	Richtung der Skala	minimaler klinisch relevanter Unterschied
RLS-QLI	Patientin/Patient	17 Items / 4 Domänen (Tagesfunktion; Soziale Funktion; Schlafqualität; emotionales Wohlbefinden)	ja	1-5	Minimum: 0 <sup>a</sup> Maximum: 100	höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität	nicht verfügbar
RLS-QOL	Patientin/Patient	18 Items / keine Domänen oder Subskalen	ja	1-5	Minimum: 0 <sup>a</sup> Maximum: 100	höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität	nicht verfügbar
SF-36	Patientin/Patient	36 Items / 8 Domänen (Körperliche Funktionsfähigkeit; Rollenfunktion wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung; Rollenfunktion wegen emotionaler Funktionsbeeinträchtigung; soziale Funktionsfähigkeit; psychisches Wohlbefinden; Schmerzen; Vitalität; allgemeiner Gesundheitszustand)	ja	1-2; 1-3; 1-5; 1-6 <sup>b</sup>	Minimum: 0 <sup>a</sup> Maximum: 100	höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität (geringere Einschränkungen)	2,5-5 Punkte
VAS - LQ	Patientin/Patient	1 Item / keine Domänen oder Subskalen	ja	0 – 100	Minimum: 0 Maximum: 100	höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität	nicht verfügbar
<p>a: Antwortoptionen von 9 Items werden in einen Score von 0 – 100 umgewandelt</p> <p>b Unterschiedliche Anzahl von Antwort Optionen bei einzelnen Items</p> <p>LQ: Lebensqualität; RLS: Restless-Legs-Syndrom; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SF-36: Short form 36 LQ Fragebogen; VAS-LQ: Visuelle Analogskala - Lebensqualität</p>							

Tabelle 115: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Eisengabe</b>										
<b>Allen 2011</b>										
RLS-QOL (4 Wochen)										
FCM i. v. 1000 mg	24	k. A.		k. A.		56,5	49,1	37,0 <sup>c</sup>	6,57; 67,43 <sup>c</sup>	0,024
Placebo	19	k. A.		k. A.		19,5	51,7			
<b>Cho 2016</b>										
RLS-QOL (6 Wochen)										
FCM i. v. 1000 mg	32	63,3	17,9	k. A.		15,8	18,8	6,17 <sup>c</sup>	-3,29; 15,63 <sup>c</sup>	0,21
Placebo	32	62,6	18,0	k. A.		9,63	19,8			
SF-36 (6 Wochen)										
FCM i. v. 1000 mg	32	59,8	24,2	k. A.		6,66	16,7	4,1 <sup>c</sup>	-5,41; 13,61 <sup>c</sup>	0,4
Placebo	32	65,3	18,4	k. A.		2,56	21,8			
<b>Cho 2018</b>										
RLS-QOL (6 Wochen)										
FCM i. v. 500 mg	32	61,9	20,8	k. A.		5,5	19,0	8,3 <sup>c</sup>	-2,72; 19,32 <sup>c</sup>	0,3
Placebo	32	67,4	20,2	k. A.		-2,8	25,5			
SF-36 (6 Wochen)										
FCM i. v. 500 mg	32	58,6	18,8	k. A.		1,5	18,5	7,9 <sup>c</sup>	-2,03; 17,83 <sup>c</sup>	0,377
Placebo	32	68,8	13,4	k. A.		-6,4	21,9			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: eigene Berechnung										
FCM: Eisencarboxymaltose; FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Md: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short form 36 LQ Fragebogen										

Tabelle 116: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Kältetherapie</b>										
<b>Happe 2016</b>										
RLS-QLI (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	58,1	14,7	63,0	15,5	4,9 <sup>c</sup>	9,6 <sup>c</sup>	2,3 <sup>c</sup>	-5,64; 10,24 <sup>c</sup>	0,57 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	53,0	13,5	63,8	16,8	10,8 <sup>c</sup>	10,1 <sup>c</sup>	8,2 <sup>c</sup>	0,06; 13,34 <sup>c</sup>	0,05 <sup>c</sup>
Sham	11	48,7	16,0	51,3	15,0	2,6 <sup>c</sup>	9,8 <sup>c</sup>			
VAS-LQ (6 Wochen)										
Lokale Kälte	12	49,9	20,8	61,7	26,6	11,8 <sup>c</sup>	16,0 <sup>c</sup>	7,1 <sup>c</sup>	-4,22; 18,42 <sup>c</sup>	0,22 <sup>c</sup>
Kältekammer	12	52,8	17,4	61,7	19,2	8,9 <sup>c</sup>	11,7 <sup>c</sup>	4,2 <sup>c</sup>	-5,29; 13,96 <sup>c</sup>	0,39 <sup>c</sup>
Sham	11	49,1	18,8	53,8	17,1	4,7 <sup>c</sup>	11,5 <sup>c</sup>			
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>										
<b>Park 2020</b>										
RLS-QOL (4 Wochen)										
Fußmassage allein	8	59,1	40,2	82,4	20,9	23,3 <sup>c</sup>	26,6 <sup>c</sup>	21,4	-1,9; 44,7	0,070 <sup>d</sup>
Wärme allein	6	62,6	20,0	66,7	25,6	4,1 <sup>c</sup>	15,4 <sup>c</sup>	7,6	-16,6; 31,8	0,521 <sup>d</sup>
Fußmassage + Wärme	7	68,0	14,5	74,2	19,1	6,2 <sup>c</sup>	11,5 <sup>c</sup>	13,2	-10,1; 36,5	0,254 <sup>d</sup>
keine Behandlung	7	49,8	26,2	57,1	32,6	7,3 <sup>c</sup>	19,6 <sup>c</sup>			
<b>Pneumatische Kompression</b>										
<b>Lettieri 2009</b>										
RLS-QLI - Soziale Funktion (4 Wochen)										
Kompression	21	74,4	10,7	88,3	9,1	13,9 <sup>c</sup>	6,4 <sup>c</sup>	12,1 <sup>c</sup>	8,01; 16,19 <sup>c</sup>	0,03
Sham	14	70,5	9,6	72,3	8,3	1,8 <sup>c</sup>	5,8 <sup>c</sup>			
RLS-QLI - Alltagsaktivitäten (4 Wochen)										
Kompression	21	68,8	16,6	89,6	9,9	20,8 <sup>c</sup>	10,5 <sup>c</sup>	14,6 <sup>c</sup>	9,06; 21,14 <sup>c</sup>	0,02
Sham	14	69,2	10,4	75,4	8,2	6,2 <sup>c</sup>	6,2 <sup>c</sup>			
RLS-QLI – emotionales Wohlbefinden (4 Wochen)										
Kompression	21	68,5	24,8	85,1	14,6	16,6 <sup>c</sup>	15,8 <sup>c</sup>	6,5 <sup>c</sup>	-1,62; 14,62 <sup>c</sup>	0,15
Sham	14	56,5	14,3	66,6	11,9	10,1 <sup>c</sup>	8,6 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: eigene Berechnung										
d: adjustiert nach RLS Schweregrad zu Studienbeginn (leicht/moderat vs. schwer/sehr schwer)										

FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; RLS-QLI: RLS-Quality-of-Life-Instrument; RLS-QOL: RLS-Quality-of-Life-Questionnaire-Abetz; SD: Standardabweichung; VAS-LQ: Visuelle Analogskala - Lebensqualität

Tabelle 117: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Stetiger Endpunkt)

Studie Parameter (FU)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn <sup>b</sup>		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Yoga</b>										
<b>Innes 2020</b>										
SF-36 Mentale Gesundheit (12 Wochen)										
Yoga	19	68,39	3,71 <sup>c</sup>	k. A.		11,40	5,01 <sup>c</sup>	3,88 <sup>d</sup>	-7,29; 15,05 <sup>d</sup>	0,44
Schulungsfilm	21	70,58	4,01 <sup>c</sup>	k. A.		7,52	2,72 <sup>c</sup>			
SF-36 Körperliche Gesundheit (12 Wochen)										
Yoga	19	70,10	4,16 <sup>c</sup>	k. A.		2,40	3,33 <sup>c</sup>	-4,03 <sup>d</sup>	-12,50; 4,44 <sup>d</sup>	0,46
Schulungsfilm	21	73,10	4,34 <sup>c</sup>	k. A.		6,43	2,75 <sup>c</sup>			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF Auswertung										
c: Standardfehler										
d: eigene Berechnung										
FU: Follow-up-Dauer; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SF-36: Short form 36 LQ Fragebogen										

## Metaanalysen

Zum Vergleich Eisengabe vs. Placebo wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Diese zeigt nach 4 bis 6 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Eisencarboxymaltose i. v. im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die erkrankungsspezifische Lebensqualität, erhoben mittels RLS-QOL.

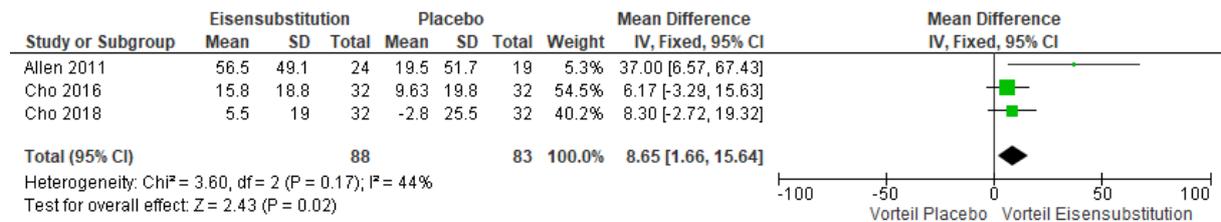


Abbildung 9: Metaanalyse – Lebensqualität (RLS-QOL); Eisengabe vs. Placebo

Für den Vergleich Eisencarboxymaltose iv. vs. Placebo wurde eine weitere Metaanalyse zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem generischen SF-36 Fragebogen, durchgeführt. Hier zeigte sich nach 6 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

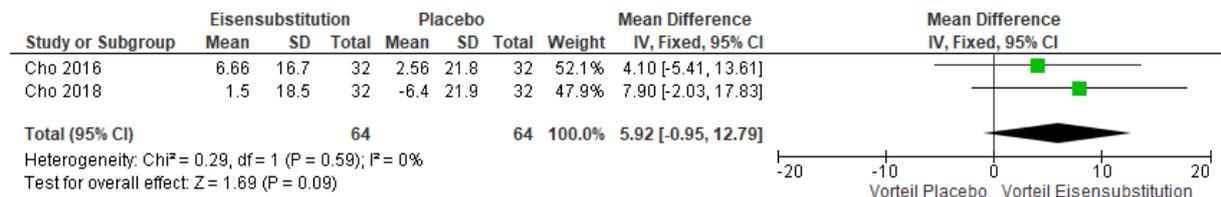


Abbildung 10: Metaanalyse – Lebensqualität (SF-36); Eisengabe vs. Placebo

Zu den übrigen Interventionen konnten keine Metaanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt werden, da die berichteten Ergebnisse aufgrund der Heterogenität der Interventionen nicht sinnvoll poolbar waren.

### A3.3.14 Unerwünschte Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu UE

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt UE ist getrennt nach Interventionskategorien nachfolgend in Tabelle 118 bis Tabelle 122 dargestellt.

Tabelle 118: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Eisengabe</b>						
Allen 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Cho 2016	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Cho 2018	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Davis 2000	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
Earley 2009	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Vitamin D</b>						
Wali 2019	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
<b>Baldrian</b>						
Cuellar 2009	hoch	ja	nein	unklar	ja	hoch
a: Vorzeitiger Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 119: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Transkranielle Stimulation</b>						
Altunrende 2014	hoch	ja	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
Lanza 2018	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Koo 2015	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>						
Buchfuhrer 2021	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
a: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen b: möglicher Carry-over-Effekt durch Cross-over-Design ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 120: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Kältetherapie</b>						
Happe 2016	hoch	ja	nein	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>						
Park 2020	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Pneumatische Kompression</b>						
Lettieri 2009	hoch	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja	hoch
a: UEs nur beispielhaft angeführt. Vollständigkeit fraglich. ITT: Intention-to-Treat						

Tabelle 121: Bewegungsinterventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>TRE</b>						
Harrison 2018	hoch	nein	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Krafttraining</b>						
Aukerman 2006	hoch	nein	nein	unklar	ja	hoch
a: Baseline-Charakteristika: statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ITT: Intention-to-Treat; TRE: Trauma Release Exercise						

Tabelle 122: Sonstige Interventionen - endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: UE

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<b>Counterstrain Manipulation</b>						
Peters 2012	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE in 1 Studie zu Eisengabe (Allen 2011) sowie in 1 Studie zu Fußmassage und Wärmetherapie (Park 2020) als niedrig, für die übrigen 15 Studien als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zu UE

Daten zu UE liegen aus insgesamt 17 Studien zu allen untersuchten Interventionskategorien vor. 4 Studien machten zusätzlich Angaben zu SUE und in 5 Studien fanden sich Angaben zu Studienabbrüchen wegen UE. Details zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien zu SUE finden sich in Tabelle 123 bis Tabelle 125, zu Studienabbrüchen wegen UE in Tabelle 126 bis Tabelle 129, sowie zu spezifischen UE in Tabelle 130 bis Tabelle 134.

Tabelle 123: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von SUE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>Eisengabe</b>								
Allen 2011	FCM i. v. vs. Placebo	28	24	0	0	21	0	0
Davis 2000	Eisensulfat p. o. vs. Placebo	98	14	1	7,1	14	0	0
FCM: Eisencarboxymaltose; i. v.: intravenös; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; p. o.: per os								

Tabelle 124: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von SUE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>								
Buchfuhrer 2014	NPNS vs. Sham	14	43	0	0	43	0	0
n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation								

Tabelle 125: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von SUE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>								
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	8	0	0	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung		6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung		7	0	0			
n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen								

SUE traten in den Studien insgesamt sehr selten auf. So berichtete die Studie Davis 2000, dass im Studienverlauf bei einem Patienten ein SUE in der Interventionsgruppe mit Eisensulfat p. o. auftrat, während es in der Placebogruppe zu keinen SUE kam. Die übrigen Studien zu Eisengabe (Allen 2011), Niedrigfrequenz-Elektrostimulation (Buchfuhrer 2014) und Fußmassagegerät + Wärmetherapie (Park 2020) gaben an, dass es weder in den jeweiligen Interventionsgruppen noch in den Kontrollgruppen zu SUE kam.

Tabelle 126: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>Eisengabe</b>								
Davis 2000	Eisensulfat p. o. vs. Placebo	98	14	3	21,4	14	0	0
<b>Baldrian</b>								
Cuellar 2009	Baldrian p. o. vs. Placebo	56	17	3	17,6	20	1	5
n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; p. o.: per os								

Tabelle 127: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>Transkranielle Stimulation</b>								
Koo 2015	tDCS Kathode vs. Sham	18	10	0	0	11	0	0
	tDCS Anode vs. Sham		10	0	0			
n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation								

Tabelle 128: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention			Vergleich		
			N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)		n	(%)
<b>TRE</b>								
Harrison 2018	TRE vs. Diskussionsrunde	42	9	0	0	9	0	0
n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; TRE: Trauma Release Exercises								

Tabelle 129: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	Intervention		Vergleich	
			N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen
				n (%)		n (%)
<b>Counterstrain Manipulation</b>						
Peters 2012	CSM RLS-Punkte vs. Sham	42	20	1 5	19	0 0

CSM: Counterstrain Manipulation; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RLS: Restless-Legs-Syndrom

In 2 Studien aus der Interventionskategorie „Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel“ zu Eisensulfat p. o. (Davis 2000) bzw. Baldrian p. o. (Cuellar 2009) kam es in den Interventionsgruppen zu mehreren Studienabbrüchen wegen UE (3 von 14 (21,4 %) bzw. 3 von 20 (17,6 %), während es in den Placebogruppen zu keinem bzw. 1 Studienabbruch wegen UE kam. Der Gruppenunterschied war in beiden Fällen jedoch statistisch nicht signifikant. Bei den übrigen 3 Studien, die Angaben zu Studienabbrüchen wegen UE machten, kam es insgesamt nur zu 1 weiteren Studienabbruch wegen UE, und zwar in der Interventionsgruppe mit osteopathischer Behandlung (Peters 2018).

Tabelle 130: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
<b>Eisengabe</b>									
Allen 2011	FCM i. v. vs. Placebo	28	Alle UE	24	9	37,5	21	6	28,6
			Diarrhoe	24	3	12,5	21	0	0
			Infektionen	24	3	12,5	21	2	9,5
			Schlaflosigkeit	24	0	0	21	2	9,5
			Kopfschmerzen	24	2	8,3	21	2	9,5
			Rückenschmerzen	24	1	4,2	21	2	9,5
Cho 2016	FCM i. v. vs. Placebo	42	Allgemeine Schmerzen	32	1	3,1	32	0	0
			Kopfschmerzen	32	1	3,1	32	1	3,1
			Übelkeit	32	1	3,1	32	1	3,1
			Juckreiz und Schwellung	32	1	3,1	32	0	0
Cho 2018	FCM i. v. vs. Placebo	42	Alle UE	32	0	0	32	0	0
Davis 2000	Eisensulfat p. o. vs. Placebo	98	Alle UE	14	9	64	14	0	0
			Übelkeit und / oder Verstopfung	14	5	35,7	14	0	0
			Dunkler Stuhl	14	3	21,4	14	0	0
			Zahnverfärbung	14	2	14,3	14	0	0
			Verschlechterung der RLS-Symptome	14	1	7,1	14	0	0
			Blasenkrämpfe	14	1	7,1	14	0	0
			Wirbelfraktur	14	1	7,1	14	0	0
Earley 2009	Eisen- Saccharose i. v. vs. Placebo	14	Muskelschmerzen	11	0	0	7	1	14,3

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
			Abdominelle Schmerzen	11	1	9,1	7	0	0
			Übelkeit/Erbrechen	11	4	36,4	7	0	0
			Ödeme an Hand/Fuß	11	4	36,4	7	0	0
			Schwindel	11	2	18,2	7	1	14,3
			Hypotonie	11	2	18,2	7	0	0
<b>Vitamin D</b>									
Wali 2019	Vitamin D p. o. vs. Placebo	84	Bauchschmerzen	12	1	8,3	10	0	0
			Fatigue/Schwindel	12	0	0	10	3	30
			Verschlechterung der RLS-Symptome	12	1	8,3	10	0	0
<b>Baldrian</b>									
Cuellar 2009	Baldrian p. o. vs. Placebo	56	Gastrointestinale Schmerzen	17	4	23,5	20	0	0
			Erschöpfung / mentale Trägheit	17	4	23,5	20	0	0
			Lebhafte Träume	17	1	5,9	20	0	0
			Agitation	17	2	11,8	20	0	0
			Kopfschmerzen	17	1	5,9	20	0	0
			Schwindel	17	1	5,9	20	0	0
			Ausschlag	17	1	5,9	20	0	0
			Verschlechterung der RLS-Symptome	17	0	0	20	1	5
			Lymekrankheit	17	0	0	20	1	5
FCM: Eisencarboxymaltose; i. v.: intravenös; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; p. o.: per os; RLS: Restless-Legs-Syndrom; UE: unerwünschte Ereignisse									

Tabelle 131: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
					n	(%)		n	(%)
<b>Transkranielle Stimulation</b>									
Altunrende 2014	rTMS vs. Sham	28	Alle UE	11	0	0	8	0	0
Koo 2015	tDCS Kathode vs. Sham	18	Alle UE	10	4	36,4	11	4	36,4
	tDCS Anode vs. Sham			10	6	60,0			
Lanza 2018	rTMS S1 vs. Sham	1	Alle UE	13	0	0	13	0	0
	rTMS M1 vs. Sham			13	0	0			
<b>Niedrigfrequenz-Elektrostimulation</b>									
Buchfuhrer 2014	NPNS vs. Sham	14	Alle UE	43	11	25,6	43	6	14,0
			UE mit Bezug zur Intervention	43	10	23,3	43	6	14,0
			Verschlechterung der RLS-Symptome	43	5	11,6	43	2	4,7
			Unangenehme Empfindungen während Stimulation	43	5	11,6	43	0	0
			Hautirritation	43	1	2,3	43	4	9,3
			Ermüdung der Muskulatur	43	1	2,3	43	0	0
			Oberer Atemwegsinfekt	43	1	2,3	43	0	0
			Gastrointestinale Beschwerden	43	1	2,3	43	0	0
			Influenza	43	1	2,3	43	0	0
M1: primär motorischer Cortex; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NPNS: nichtinvasive periphere Nervenstimulation; RLS: Restless-Legs-Syndrom; rTMS: repetitive transkranielle Magnetstimulation; S1: primärer supplementärmotorischer Cortex; tDCS: transkranielle Gleichstromstimulation; UE: unerwünschte Ereignisse									

Tabelle 132: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
<b>Kältetherapie</b>									
Happe 2016	Kältekammer vs. Sham	42	Kälteinduzierte Kopfschmerzen	12	2	16,7	11	k. A.	
			Leichte Hautrötung	12	3	25	11	k. A.	
<b>Fußmassage und Wärmetherapie</b>									
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Alle UE	8	4	50	7	1	14,3
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	4	57,1			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Niedere Folsäure-Werte	8	0	0	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	1	14,3			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Zuckendes rechtes Bein	8	1	12,5	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	0	0			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Kribbeln in den Beinen	8	0	0	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	1	14,3			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Migräne	8	0	0	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	1	14,3			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Ischiasbeschwerden	8	0	0	7	1	14,3
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	0	0			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Neuropathie	8	1	12,5	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	0	0			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Influenza	8	0	0	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	1	14,3			
Park 2020	Fußmassage vs. keine Behandlung	28	Jucken in den Beinen	8	1	12,5	7	0	0
	Wärme vs. keine Behandlung			6	0	0			
	Fußmassage + Wärme vs. keine Behandlung			7	0	0			
<b>Pneumatische Kompression</b>									
Lettieri 2009	Kompression vs. Sham	28	UE mit Bezug zur Intervention	21	0	0	14	0	0
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse									

Tabelle 133: Bewegungsinterventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
<b>TRE</b>									
Harrison 2018	TRE vs. Diskussionsrunde	42	Alle UE	9	1	11,1	9	0	0
			Emotionale Beschwerden	9	1	11,1	9	0	0

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
<b>Krafttraining</b>									
Auckerman 2008	Krafttraining vs. kein Training	84	Kniebeschwerden	11	1	9,1	12	0	0
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RLS: Restless-Legs-Syndrom; TRE: Trauma Release Exercises; UE: unerwünschtes Ereignis									

Tabelle 134: Sonstige Interventionen - Ergebnisse zu UE: Häufigkeit spezifischer UE

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Tage)	UE	Intervention			Vergleich		
				N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen	
				n	(%)	n	(%)		
<b>Counterstrain Manipulation</b>									
Peters 2012	CSM RLS-Punkte vs. Sham	42	UE mit Bezug zur Intervention	20	0	0	19	0	0
			Rückenschmerzen	20	1	5	19	0	0
CSM: Counterstrain Manipulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RLS: Restless-Legs-Syndrom; UE: unerwünschte Ereignisse									

Die Darstellung der Ergebnisse zu UE erfolgte in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und es ist in vielen Fällen unklar, ob die Daten vollständig berichtet wurden. Eine zusammenfassende quantitative Analyse und ein Vergleich zwischen den Studien waren daher nicht möglich. Insgesamt wurden in den Studien zu den untersuchten Interventionskategorien mehrheitlich sehr geringe Raten an UE berichtet, wobei auch kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen vorliegt. Ausnahmen waren die Interventionskategorien „Eisengabe und Nahrungsergänzungsmittel“ sowie „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“. In der Studie Allen 2011 kam es in der Gruppe mit 1000 mg Eisencarboxymaltose i. v. bei etwa 38 % der Teilnehmer zu UE, in der Placebogruppe lag der Anteil bei etwa 29 %. Davis 2000 berichtete, dass es unter den Patientinnen und Patienten, die Eisensulfat p. o. einnahmen, bei 60 % zu UE kam, in der Placebogruppe wurden keine UE berichtet. In einer weiteren Studie (Cuellar 2009) wurde ein vermehrtes Auftreten einzelner spezifischer UE wie gastrointestinale Schmerzen oder Erschöpfung in der Gruppe mit Baldrian p. o. berichtet (jeweils etwa 24 %), während in der Placebogruppe keine UE berichtet wurden. In der Kategorie „Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation“ kam es in 2 Studien zu einer größeren Anzahl an UE. So berichtete 1 Studie zur transkraniellen Stimulation (Koo 2015) einzelne UE bei 60 % (tDCS Anode), 36 % (tDCS Kathode) sowie 36 % (Scheinthherapie) der Teilnehmer. 2 weitere Studien zur transkraniellen Stimulation gaben an, dass keine UE auftraten. Buchfuhrer 2014 untersuchte eine Niedrigfrequenz-Elektrostimulation vs. Scheintherapie und berichtete ein Auftreten von UE bei 26 % der Patienten der Interventions- und bei 14 % der Kontrollgruppe.

## **A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A4.1 Bestimmung der Interventionskosten**

In Tabelle 135 bis Tabelle 140 werden die Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Anwendung dargestellt. Aufgrund der Vielfalt und Heterogenität der Prüfinterventionen werden hier jene Interventionen dargestellt, die in den eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung untersucht wurden. In Tabelle 135 bis Tabelle 140 werden für die Prüfintervention – neben der Kostendarstellung – die in diesen Studien untersuchte Anwendungshäufigkeit und Studiendauer genannt. Da in den Studien nur Erwachsene mit RLS untersucht wurden, beziehen sich die angegebenen Interventionen und Mengengerüste im Zweifelsfall auf erwachsene Patientinnen und Patienten. Bei der Vergleichsintervention (Dopaminagonisten, Levodopa plus Benserazid, Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden, Tabelle 136) wird mangels besserer Anhaltspunkte eine anhand der jeweiligen Fachinformation ermittelte „durchschnittliche“ Tagesdosis im Rahmen einer langfristigen Anwendung angesetzt (Ropinirol: 2 mg; Pramipexol Base: 0,35 mg; Rotigotin: 2 mg; Levodopa und Benserazidhydrochlorid: 100 mg / 25 mg; Gabapentin: 2400 mg; Pregabalin: 300 mg). Dabei handelt es sich jedoch, in Rücksprache mit dem klinischen Experten, um eine sehr fiktive Annäherung, da immer so niedrig wie möglich dosiert wird, und ein Durchschnittswert prinzipiell anhand von Verschreibungsdaten je Wirkstoff und Indikation RLS ermittelt werden müsste.

Da das RLS in der Regel langfristig therapiert werden muss und es im Wesentlichen um eine symptomatische Behandlung geht (siehe Abschnitt 1.2.2), ist der Ausgangspunkt für die weiteren Kosten-Berechnungen (siehe dazu ab Tabelle 141), mit Ausnahme der Eisengabe, die Annahme einer kontinuierlichen Therapie – die Kosten wurden dabei, ausgehend von der in den klinischen Studien angewandten Häufigkeit pro Woche, für jeweils ein halbes Jahr hochgerechnet.

Tabelle 135: Kosten der Prüfintervention: Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Kosten pro Anwendung (Einheit) in € <sup>a</sup>	Anzahl der Anwendungen (Einheiten) in der jeweiligen Studie, Studiendauer	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit <sup>b</sup>
Eisensubstitution <sup>c</sup> 2x500mg	FERINJECT 50 mg Eisen/ml Injektions-/Infusionslsg.	Durchstech- flasche	164,67	2, 4 Wochen [43]	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	ja
Eisensubstitution <sup>c</sup> 1x1000mg	FERINJECT 50 mg Eisen/ml Injektions-/Infusionslsg.	Durchstech- flasche	329,34	1, 30 Wochen [46]	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	ja
Eisensubstitution <sup>c</sup> 1x500mg	FERINJECT 50 mg Eisen/ml Injektions-/Infusionslsg.	Durchstech- flasche	169,42	1, 30 Wochen [62]	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	ja
Eisensubstitution <sup>c</sup> 2x500mg	VENOFER 20 mg Fe/ml Injektionslösung Dsfl.	Durchstech- flasche	94,55	2, 2 Wochen [63]	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	ja
Vitamin D <sup>d,e</sup>	VITAMIN D3 10.000 I.E. Kapseln	Kapsel	0,28	40, 8 von 12 Wochen [66] <sup>f</sup>	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	nein
	VITAMIN D3 1.000 vegan Vital- Kapseln Salus	Kapsel	0,25	28, 4 von 12 Wochen [66] <sup>f</sup>	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	nein
Badriankapseln <sup>c</sup>	KNEIPP Baldrian Nacht 700 mg überzogene Tab.	Tablette	0,22	56, 8 Wochen [65]	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)	nein <sup>g</sup>

a: entspricht dem Apothekenverkaufspreis / unverbindlichen Verkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für die der jeweiligen Dosierung und Anwendungshäufigkeit entsprechenden Packungsgröße, bei erstattungsfähigen Präparaten abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke und des Herstellers

b: Quellen: siehe Abschnitt 6.3

c: Arzneimittel

d: Nahrungsergänzungsmittel

e: Unter der Vielzahl an erhältlichen Vitamin-D-Präparaten wurden Produkte ausgewählt, die in Darreichungsform, Dosierung und Packungsgröße möglichst nahe an das in der Studie verwendete Präparat herankommen.

f: 50.000 I.E mind. 1x in der Woche für 6-8 Wochen, danach mind. 800-1000 I.E täglich

g: fallweise Erstattung als Satzungsleistung oder Bonusprogramm möglich

I.E.: Internationale Einheiten; mg: Milligramm; ml: Milliliter

Tabelle 136: Kosten der Vergleichsintervention (Dopaminagonisten, Levodopa plus Benserazid, Alpha-2-Delta-Calcium-Kanal-Liganden)

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Kosten pro Anwendung (Einheit) in € <sup>a</sup>	Anzahl der Anwendungen pro Tag <sup>b</sup>	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Ropinirol	ADARTREL 2 mg Filmtabletten	Tablette	1,10 <sup>c</sup>	1 x 2 mg	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)	ja
Pramipexol Base	SIFROL 0,35 mg Tabletten (=Originalpräparat)	Tablette	0,45 <sup>c</sup>	1 x 0,35 mg	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)	ja
Rotigotin	NEUPRO 2 mg/24 h transdermale Pflaster	Pflaster	6,23	1 x 2 mg	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)	ja
Levodopa und Benserazidhydrochlorid	RESTEX Tabletten	Tablette	0,25 <sup>c</sup>	1 x 100 mg / 25 mg	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)	ja
Gabapentin	NEURONTIN 600 mg Filmtabletten (=Originalpräparat)	Tablette	0,49 <sup>c</sup>	4 x 600 mg	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)	ja
Pregabalin	LYRICA 300 mg Hartkapseln (=Originalpräparat)	Kapsel	0,96 <sup>c</sup>	1 x 300 mg	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)	ja

a: entspricht dem Apothekenverkaufspreis / unverbindlichen Verkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für die der jeweiligen Dosierung und Anwendungshäufigkeit entsprechenden Packungsgröße, bei erstattungsfähigen Präparaten abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke und des Herstellers  
b: Mangels besserer Anhaltspunkte wurde fiktiv eine anhand der jeweiligen Fachinformation ermittelte „durchschnittliche“ Tagesdosis im Rahmen einer langfristigen Anwendung angesetzt. Darauf basierend wurden Tablettenstärke und Anzahl der Tabletten pro Tag ausgewählt.  
c: festbetragsgeregeltes Arzneimittel: Als Ausgangsbasis für die Preisberechnung wurde ein zum Festbetrag angebotenes Präparat angenommen abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke. I.E.: Internationale Einheiten; mg: Milligramm; ml: Milliliter

Tabelle 137: Kosten der Prüfindervention: Medizinprodukte zur Elektro-/Magnetstimulation

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Kosten pro Anwendung (Einheit) in €	Anzahl der Anwendungen in der jeweiligen Studie, Studiendauer	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit <sup>a</sup>
Repetitive transkranielle Magnetstimulation	828 Evozierte Hirnpotentiale, visuell/akustisch/somatosensorisch	Behandlungssitzung	81,10	1-malige Anwendung [68] 10, 4 Wochen [67]	GOÄ, Stand: August 2013; Hermann 2015 [170]	nein

Transkranielle Gleichstromstimulation	X1302 Elektrotherapie: Einzelbehandlung (Regelbehandlungszeit 10 bis 20 Minuten)	Behandlungssitzung	6,85	10, 2 Wochen [69]	Vereinbarungen nach § 125 SGB V [171] (Stand 04.04.2022); GKV Spitzenverband 2021 [172]	teilweise <sup>b</sup>
Spinale transkutane Gleichstromstimulation	X1302 Elektrotherapie: Einzelbehandlung (Regelbehandlungszeit 10 bis 20 Minuten)	Behandlungssitzung	6,85	1-malige Anwendung [49] 14, 2 Wochen [70]	Vereinbarungen nach § 125 SGB V [171] (Stand 04.04.2022); GKV Spitzenverband 2021 [172]	teilweise <sup>b</sup>
Niedrigfrequenz-Elektrostimulation	X1302 Elektrotherapie: Einzelbehandlung (Regelbehandlungszeit 10 bis 20 Minuten)	Behandlungssitzung	6,85	1-malige Anwendung [56]	Vereinbarungen nach § 125 SGB V [171] (Stand 04.04.2022); GKV Spitzenverband 2021 [172]	teilweise <sup>b</sup>
	-	TENS-Gerät	45 <sup>d</sup>	1 <sup>c</sup>	Schätzung <sup>d</sup>	ja <sup>e</sup>

a: Quellen: siehe Abschnitt 6.3  
b: über Heilmittelverordnung oder fallweise Erstattung als Satzungsleistung oder Bonusprogramm möglich – die private Abrechnung kann über die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) erfolgen  
c: einmalige Anschaffung des Geräts, bei Buchfuhrer et al. 2021 [45] Anwendung täglich für 2 Wochen, bei Cho et al. 2021 [47] einmalige Anwendung  
d: Das GKV Hilfsmittelverzeichnis (hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de) listet 7 Produkte in der Untergruppe „Niederfrequente Elektrostimulationsgeräte zur Schmerzbehandlung“. Die Bandbreite der dazugehörigen Gerätepreise reicht nach Recherche in Onlinehops von etwa 80 - 300 Euro. Zwischen den Krankenkassen und den Leistungserbringern werden Verträge für die Hilfsmittelversorgung abgeschlossen. Aus den im Internet abrufbaren Verträge der AOK Baden-Württemberg und der AOK Niedersachsen wurde ein gerundeter Schätzwert für den Halbjahres-Mietpreis gebildet. Im ersten Halbjahr beläuft sich der Mietpreis auf etwa 60 Euro, ab dem 3. Halbjahr auf etwa 30 Euro.  
e: Verordnung als Hilfsmittel, Leihgerät für zu Hause  
GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; TENS: Transkutane elektrische Nervenstimulation

Tabelle 138: Kosten der Prüfintervention: Sonstige Interventionen mit Medizinprodukten

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Kosten pro Anwendung (Einheit) in €	Anzahl der Anwendungen in der jeweiligen Studie, Studiendauer	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit <sup>a</sup>
Nahinfrarotlicht	538 Infrarotbehandlung, je Sitzung	Behandlungssitzung	4,19	12, 4 Wochen [53]	GOÄ, Stand: August 2013	nein

	-	Gerät (Anodyne Therapy Model 120)	1370,50	1 <sup>b</sup> , 4 Wochen [53]	Preisangaben für den nordamerikanischen Markt für das Gerät aus Mitchell et al. 2011 [53] in der Version für den Heimgebrauch <sup>c</sup>	
(Lokale) Kältetherapie	X1534 Kältetherapie bei einem oder mehreren Körperteil(en): Einzelbehandlung (Regelbehandlungszeit 5 bis 10 Minuten)	Behand- lungssitzung	9,71	10, 6 Wochen [48]	Vereinbarungen nach § 125 SGB V [171] (Stand 04.04.2022); GKV Spitzenverband 2021 [172]	teilweise <sup>d</sup>
Kältekammer- therapie	-	Behand- lungssitzung	15 <sup>e</sup>	10, 6 Wochen [48]	Schätzung <sup>e</sup>	
Fußmassage	-	Fußmassage -gerät	302,20 <sup>f</sup>	1 <sup>g</sup> , 4 Wochen	Onlineshop des Herstellers <sup>h</sup>	nein
Wärmetherapie	X1501 Warmpackung (einzelner oder mehrerer Körperteile): Einzelbehandlung (Regelbehandlungszeit 20 bis 30 Minuten)	Behand- lungssitzung	13,13	28, 4 Wochen [71]	Vereinbarungen nach § 125 SGB V [171] (Stand 04.04.2022); GKV Spitzenverband 2021 [172]	teilweise <sup>d</sup>
	-	Heizkissen	14,13 <sup>i</sup>	1 <sup>g</sup> , 4 Wochen	Onlineshop des Herstellers <sup>j</sup>	
Vibrations- training	-	Trainingsein- heit	12	6, 2 Wochen Behandlungszeitraum [72]	Schätzung <sup>k</sup>	nein
Pneumatische Kompression	525 Intermittierende apparative Kompressionstherapie, je Extremität und Sitzung	Behand- lungssitzung	3,67	28, 4 Wochen [52]	GOÄ, Stand: August 2013	nein <sup>o</sup>
	-	Gerät zur pneumatisch en Kompression	2548,29 <sup>l</sup>	1 <sup>m</sup>	Onlineshop des Herstellers <sup>n</sup>	

a: Quellen: siehe Abschnitt 6.3

b: einmalige Anschaffung des Geräts

c: siehe <https://infraredlighttherapy.ca/pricing/home-unit/>, <https://www.pinnaclesenior.com/content/dam/centene/USMM/pinnacle/Anodyne-Presentation.pdf>

d: über Heilmittelverordnung oder fallweise Erstattung als Satzungsleistung oder Bonusprogramm möglich die private Abrechnung kann über die  
Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) erfolgen

e: Schätzung aufgrund einer Durchsicht verschiedener Anbieter-Seiten in Deutschland (<https://healthdataspace.org/fitness-trend-kryotherapie-wie-hilft-die-kaeltekammer>, <https://kostencheck.de/kaeltekammer-kosten>, <https://coolzoone.de/was-kostet-eine-kryotherapie> etc.): Bandbreite von ca. 15-50 € pro 3 Minuten Anwendung, bei Nutzung von Dauerkarten ca. 15 € pro 3 Minuten Anwendung

f: 319 \$, konvertiert zum 3.5.2022, Euro-Referenzkurse der Europäischen Zentralbank ([https://www.ecb.europa.eu/stats/policy\\_and\\_exchange\\_rates/euro\\_reference\\_exchange\\_rates/html/index.de.html](https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.de.html))

g: einmalige Anschaffung des Geräts, bei Park et al. 2020 [71] Anwendung täglich für 4 Wochen

h: <https://medmassager.com/collections/foot-massagers/products/foot-massager>

i: 14,92 \$, konvertiert zum 3.5.2022, Euro-Referenzkurse der Europäischen Zentralbank ([https://www.ecb.europa.eu/stats/policy\\_and\\_exchange\\_rates/euro\\_reference\\_exchange\\_rates/html/index.de.html](https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.de.html))

j: [https://www.sunbeam.com/pain-relief/general-muscle-pain/standard-size-heating-pad/SAP\\_2101860.html](https://www.sunbeam.com/pain-relief/general-muscle-pain/standard-size-heating-pad/SAP_2101860.html)

k: Schätzung aufgrund einer Durchsicht verschiedener Anbieter-Seiten/Internetseiten in Deutschland (<https://vitalogy.de/preise/> <https://www.cepsports.com/blog/power-plate-vibrationstraining>, <https://www.therapiezentrum-waldheim.de/spezialisierungen/vibra-plate>, <https://www.hotel-heinz.de/fitness-mit-der-power-plate>, <https://www.powerplacepulheim.de/home/deine-preise>, <https://www.bodyconceptcenter.de/Aktionen-Angebote>)

l: 2689,97 \$, konvertiert zum 3.5.2022, Euro-Referenzkurse der Europäischen Zentralbank ([https://www.ecb.europa.eu/stats/policy\\_and\\_exchange\\_rates/euro\\_reference\\_exchange\\_rates/html/index.de.html](https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.de.html))

m: einmalige Anschaffung des Geräts, bei Lettieri et al. 2009 [52] Anwendung täglich für 4 Wochen

n: <https://www.medicaldepartmentstore.com/Aircast-Venaflo-Elite-Vascular-System-p/30b.htm>; darüber hinaus existiert eine breite Produkt- und Preispalette für kommerziell erhältliche Geräte zur pneumatischen Kompression.

o: Das Hilfsmittelverzeichnis listet mehrere Geräte zur apparativen Kompressionstherapie, jedoch mit einer anderen Indikation [173].

GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte

Tabelle 139: Kosten der Prüfindervention: Bewegungsinterventionen

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Kosten pro Anwendung (Einheit) in €	Anzahl der Anwendungen in der jeweiligen Studie, Studiendauer	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit <sup>a</sup>
Trauma Release Exercises	-	Einzeltraining 60 Minuten	70,00	33, 6 Wochen [73]	Schätzung <sup>b</sup>	nein
Krafttraining	-	1 Monat Fitnessstudio	45,00	3, 12 Wochen [44]	Schätzung (Statista 2020 [174])	teilweise <sup>c</sup>
	X0507 Gerätegestützte Krankengymnastik (KG-Gerät <sup>d</sup> ): Parallele Einzelbehandlung bis zu 3 Patienten (Regelbehandlungszeit 60 Minuten)	Gruppentraining 60 Minuten	45,34 <sup>e</sup>	36, 12 Wochen [44]	Vereinbarungen nach § 125 SGB V [171] (Stand 04.04.2022); GKV	

					Spitzenverband 2021 [172]	
Iyengar-Yoga- Programm	-	Gruppentraining 90 Minuten	16,00 <sup>e</sup>	16, 8 Wochen [50]	Schätzung <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>
	-	Gruppentraining 75 Minuten	13,33 <sup>e</sup>	16, 12 Wochen [51]	Schätzung <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>
<p>a: Quellen: siehe Abschnitt 6.3</p> <p>b: Schätzung (Bandbreite von 60-80 Euro pro 60 Min) aufgrund einer Durchsicht verschiedener Praxiswebsites in Deutschland (siehe z. B. <a href="https://www.tre-deutschland.de/s05.php?tzeit=1649857812">https://www.tre-deutschland.de/s05.php?tzeit=1649857812</a>).</p> <p>c: (über Heilmittelverordnung oder) fallweise Erstattung als Satzungsleistung oder Bonusprogramm möglich</p> <p>d: „KG-Gerät“: „Gerätegestützte Krankengymnastik mit Sequenztrainingsgeräten und / oder Hebel- und Seilzugapparaten“ (laut Heilmittelrichtlinie [36])</p> <p>e: Kosten pro Patientin/Patient</p> <p>f: Schätzung aufgrund einer Durchsicht verschiedener Anbieter in Deutschland (siehe z. B. <a href="https://www.iyengar-yoga.de/preise">https://www.iyengar-yoga.de/preise</a>, <a href="https://www.iyengar-yoga-zentrum-berlin.de/de/klassen/stundenplan-preise">https://www.iyengar-yoga-zentrum-berlin.de/de/klassen/stundenplan-preise</a>)</p> <p>g: fallweise Erstattung als Satzungsleistung oder Bonusprogramm möglich</p>						

Tabelle 140: Kosten der Prüfindervention: sonstige Interventionen

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Kosten pro Anwendung (Einheit) in €	Anzahl der Anwendungen in der jeweiligen Studie, Studiendauer	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit <sup>a</sup>
Akupunktur	269a: Akupunktur zur Schmerzbehandlung (Mindestdauer 20 Minuten), je Sitzung	Behandlungssitzung	46,92	12, 4 Wochen [55]	GOÄ, Stand: August 2013	nein <sup>b</sup>
Osteopathische Behandlung <sup>c</sup>	-	Behandlungssitzung	105,00	24, 6 Wochen [54]	Schätzung (Website des Verbands der Osteopathen Deutschlands e.V. [175])	nein <sup>b</sup>
<p>a: Quellen: siehe Abschnitt 6.3</p> <p>b: fallweise Erstattung als Satzungsleistung oder Bonusprogramm möglich</p> <p>c: Kann die Verwendung der Counterstrain-Technik inkludieren (siehe <a href="https://www.dgom.info/fuer-patienten/methoden-der-osteopathie.html">https://www.dgom.info/fuer-patienten/methoden-der-osteopathie.html</a>).</p> <p>GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte</p>						

In Tabelle 141 werden erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind (z. B. regelmäßige Kontrolluntersuchungen). In Tabelle 142 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) sowie den zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind.

Diese Kostenkategorien werden nur für jene Interventionen dargestellt, für die sich in der Nutzenbewertung zumindest für einen der Endpunkte (zumindest) ein Anhaltspunkt für einen Nutzen gezeigt hat. Die Verordnung der Leistungen (Arzneimittel, Heilmittel) wird hier nicht gesondert angeführt oder berechnet, da davon auszugehen ist, dass sich RLS-Patientinnen und -Patienten, die einer Therapie bedürfen, in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle befinden, unabhängig von der oder den konkret verschriebenen Therapieanwendung(en).

Tabelle 141: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen

Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Halbjahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Eisen-substitution 2x500mg	Verabreichung	02100 Infusion	Verabreichung Infusion	7,55	2	EBM (Stand: 1. April 2022)
Eisen-substitution 1x1000mg	Verabreichung	02100 Infusion	Verabreichung Infusion	7,55	1	EBM (Stand: 1. April 2022)
Transkutane Elektrische Nervenstimulation	Anleitung	30712 Anleitung des Patienten zur Selbstanwendung der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)	Einzel-sitzung	8,11	≤1 <sup>a</sup>	EBM (Stand: 1. April 2022)

a: abhängig von der tatsächlichen Mietdauer

Tabelle 142: Zuzahlungen

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung der Zuzahlung	Einheit	Zuzahlung pro Einheit in €	Einheiten pro Halbjahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Eisen-substitution 2x500mg	Patientenzuzahlung	FERINJECT 50 mg, Packung zu 2 Stück	10	1	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)
Eisen-substitution 1x1000mg	Patientenzuzahlung	FERINJECT 50 mg, Packung zu 1 Stück	10	1	Lauer-Taxe (Stand 15.4.2022)

Ropinirol	Patienten-zuzahlung	ADARTREL 2 mg Filmtabletten Packung zu 84 Stück	9,4	2,17	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)
Pramipexol Base	Patienten-zuzahlung	SIFROL 0,35 mg Tabletten Packung zu 100 Stück	5	1,82	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)
Rotigotin	Patienten-zuzahlung	NEUPRO 2 mg/24 h transdermale Pflaster Packung zu 84 Stück	10	2,17	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)
Levodopa und Benserazid-hydrochlorid	Patienten-zuzahlung	RESTEX Tabletten Packung zu 100 Stück	5	1,82	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)
Gabapentin	Patienten-zuzahlung	NEURONTIN 600 mg Filmtabletten Packung zu 200 Stück	9,97	3,64	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)
Pregabalin	Patienten-zuzahlung	LYRICA 300 mg Hartkapseln Packung zu 100 Stück	9,82	1,82	Lauer-Taxe (Stand 1.5.2022)
Elektrotherapie	Zuzahlung gemäß § 32 SGB V und § 61 SGB V	Behandlungssitzung	1,69-2,35 <sup>a</sup>	18-30 <sup>b</sup>	§ 32 Absatz 2 SGB V und § 61 SGB V, Heilmittelrichtlinie [36]
Transkutane Elektrische Nervenstimulation	Zuzahlung gemäß § 33 SGB V und § 61 SGB V	Zeitraum der Mietdauer	10 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	§ 33 Absatz 8 SGB V und § 61 SGB V
Krafttraining	Zuzahlung gemäß § 32 SGB V und § 61 SGB V	Gruppentraining 60 Minuten	6,20 <sup>d</sup>	18 <sup>e</sup>	§ 32 Absatz 2 SGB V und § 61 SGB V, Heilmittelrichtlinie [36]
<p>a: 10 % der Kosten und 10 € pro Verordnung; bis zu 6 Einheiten pro Verordnung bei Diagnosegruppe "Chronifiziertes Schmerzsyndrom", bis zu 10 Einheiten pro Verordnung bei Diagnosegruppe "ZNS-Erkrankungen" [36]</p> <p>b: Orientierende Behandlungsmenge: bis zu 18 Einheiten bei Diagnosegruppe "Chronifiziertes Schmerzsyndrom", bis zu 30 Einheiten bei Diagnosegruppe "ZNS-Erkrankungen"; prinzipiell kann erst nach 6 Monaten ein neuer Verordnungsfall eintreten [36]</p> <p>c: Bei gemieteten Hilfsmitteln fallen 10 € für die gesamte Dauer der Mietzeit an (siehe <a href="https://www.tk.de/techniker/leistungen-und-mitgliedschaft/informationen-versicherte/leistungen/weitere-leistungen/hilfsmittel/zuzahlung-zu-hilfsmitteln/wie-hoch-ist-zuzahlung-bei-hilfsmittel-2002896">https://www.tk.de/techniker/leistungen-und-mitgliedschaft/informationen-versicherte/leistungen/weitere-leistungen/hilfsmittel/zuzahlung-zu-hilfsmitteln/wie-hoch-ist-zuzahlung-bei-hilfsmittel-2002896</a>).</p> <p>d: 10 % der Kosten und 10 € pro Verordnung; bis zu 6 Einheiten pro Verordnung (Diagnosegruppe "Chronifiziertes Schmerzsyndrom") [36]</p> <p>e: Orientierende Behandlungsmenge: bis zu 18 Einheiten bei Diagnosegruppe "Chronifiziertes Schmerzsyndrom"; prinzipiell kann erst nach 6 Monaten ein neuer Verordnungsfall eintreten [36]</p> <p>f: abhängig von der tatsächlichen Mietdauer</p>					

In Tabelle 143 werden die Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr durch Zusammenführung der Angaben in

Tabelle 135 bis Tabelle 142 dargestellt (gerundet auf ganze Euro). Es werden hier nur jene Prüfinerventionen dargestellt, für die sich in der Nutzenbewertung zumindest für einen der Endpunkte (zumindest) ein Anhaltspunkt für einen Nutzen gezeigt hat. Die Kosten für Heil- und Hilfsmittel, die fallweise für diese Indikation erstattet werden und eine zugewiesene Tarifposition oder Produktgruppe besitzen, sind unter „erstattungsfähige Leistungen“ aufgelistet. Die in der Heilmittelrichtlinie festgelegten Mengenbeschränkungen sind in Tabelle 143 berücksichtigt.

Tabelle 143: Interventionskosten der Prüfinervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr in €
Eisensubstitution (2x500mg; 1x1000mg)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	319
	Verabreichung	15; 8
	Summe erstattungsfähige Kosten	334; 327
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	10; 10
	<b>Summe gesamt</b>	344; 337
Ropinirol (täglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	179
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	20
	<b>Summe gesamt</b>	200
Pramipexol Base (täglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	73
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	9
	<b>Summe gesamt</b>	82
Rotigotin (täglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	1113
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	22
	<b>Summe gesamt</b>	1134
Levodopa und Benserazidhydrochlorid (täglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	37
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	9
	<b>Summe gesamt</b>	46
Gabapentin (täglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr in €
	Kosten Intervention	320
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	36
	<b>Summe gesamt</b>	356
<b>Pregabalin</b> (täglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	158
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	18
	<b>Summe gesamt</b>	176
<b>Elektrotherapie</b> (max. 18 Einheiten pro Halbjahr bei Diagnosegruppe "Chronifiziertes Schmerzsyndrom"; max. 30 Einheiten pro Halbjahr bei Diagnosegruppe "ZNS-Erkrankungen" [36])	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	81; 155
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	42; 51
	<b>Summe gesamt</b>	123; 206
<b>Transkutane elektrische Nervenstimulation</b> (Leihgerät für zu Hause, Anwendung täglich möglich)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	35
	Anleitung	8
	Summe erstattungsfähige Kosten	43
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	10
	<b>Summe gesamt</b>	53
<b>Nahinfrarotlicht</b> (3x wöchentlich [53])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	327 <sup>a</sup>
	<b>Summe</b>	327
<b>Kältekammertherapie</b> (5x wöchentlich [48])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	1950
	<b>Summe</b>	1950
<b>Fußmassage</b> (täglich [71])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	302 <sup>b</sup>
	<b>Summe</b>	302
<b>Vibrationstraining</b> (3x wöchentlich [72])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	936
	<b>Summe</b>	936
<b>Pneumatische Kompression</b> (täglich [52])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	668 <sup>a</sup>
	<b>Summe</b>	668
<b>Krafttraining</b> (max. 18 Einheiten pro Halbjahr (Diagnosegruppe	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	705

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin bzw. Patient und Halbjahr in €
"Chronifiziertes Schmerzsyndrom" [36])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Zuzahlungen	112
	<b>Summe</b>	816
Iyengar-Yoga-Programm (2x wöchentlich 90 Min.; 2x wöchentlich 75 Min. für 4 Wochen, danach 1x wöchentlich 75 Min. [50,51])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	832; 400
	<b>Summe</b>	832; 400
Akupunktur (3x wöchentlich [55])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	3660
	<b>Summe</b>	3660
Osteopathie (Counterstrain Manipulation) (4x wöchentlich [54])	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	
	Kosten Intervention	10920
	<b>Summe</b>	10920
a: Die Kosten wurden über die entsprechende Position in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) geschätzt (siehe Tabelle 138) – Alternative: Gerät zu Hause. b: Entspricht den privat zu tragenden Anschaffungskosten des Gerätes. max.: maximal, Min.: Minuten		

## A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

### A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

#### A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 11 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.2. Die letzte Suche fand am 13.01.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.2.2.

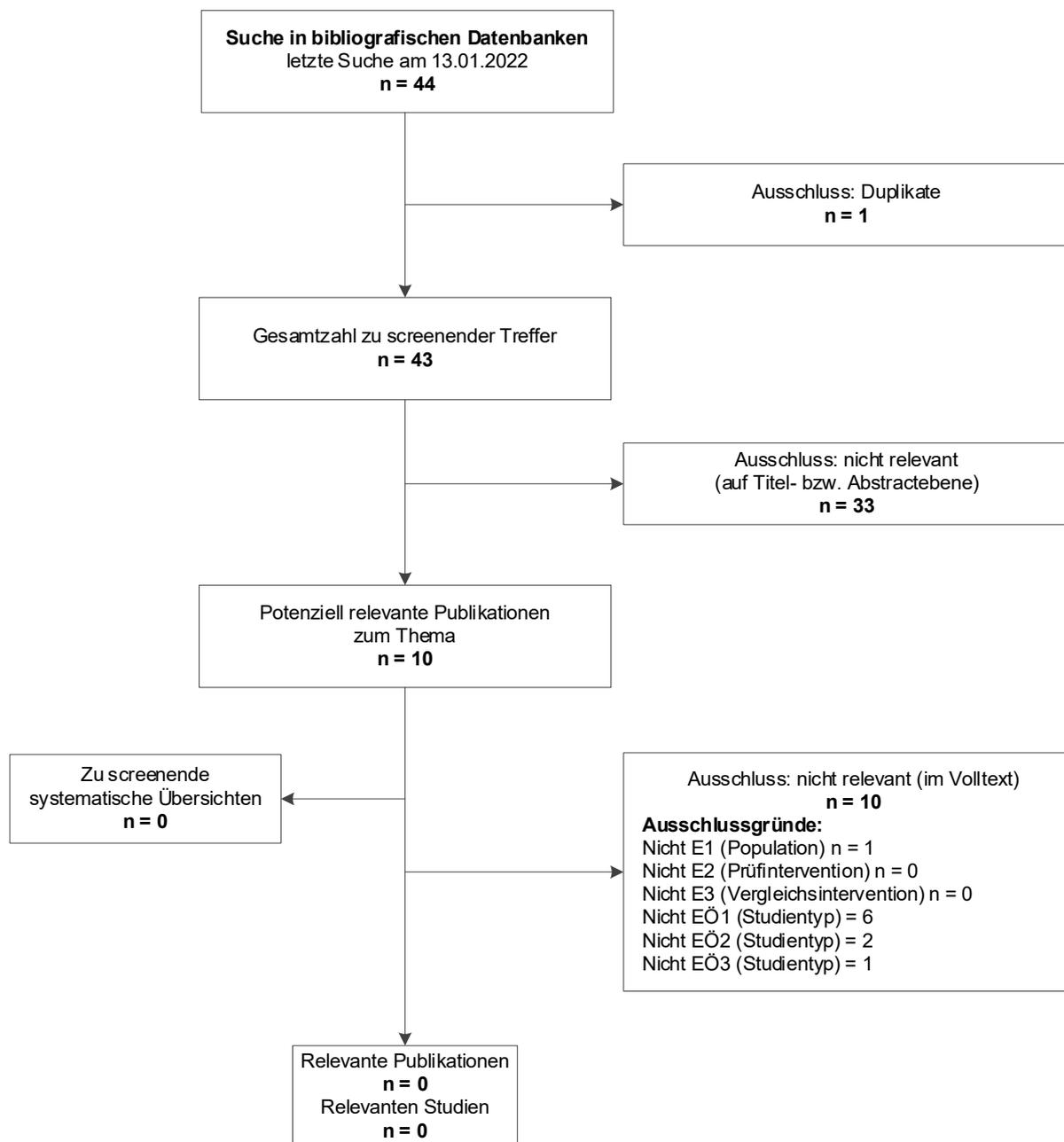


Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

#### A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### Anwendung weiterer Suchtechniken

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Recherche-schritte identifiziert werden konnten.

**A4.2.1.3 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

## **A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A5.1 Ethische Aspekte**

#### **A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Nach ethischen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in den Datenbanken ETHMED (Ethik in der Medizin) sowie MEDLINE gesucht. Diese Datenbanksuche wurde ergänzt durch eine Handsuche in Google / Google Scholar sowie die Durchforstung weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem. Sie umfasste ebenso Angaben aus Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen wie Websites von Interessenvertretern sowie in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Die Ergebnisse aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherche wurden von einem Reviewer auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Als Orientierung diente dabei das initial erstellte logische Modell (siehe dazu Kapitel 7) und die darin genannten Aspekte.

Um die Qualität der ethischen Analyse zu unterstützen, wurde darüber hinaus „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische und soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt.

Fragen der Gesundheitsversorgung, der Einführung von neuen Technologien u.ä., die oftmals Gegenstand von HTA sind, werfen eine breite Palette heterogener moralischer Fragen auf, die je nach Themenstellung unterschiedliche Komplexitätsgrade aufweisen. Für die Analyse ethischer Fragestellungen in der modernen Biomedizin und Forschung im Gesundheitsbereich hat der prinzipienorientierte Ansatz besondere Bedeutung erlangt. Insbesondere die 4 Prinzipien, Nichtschaden (nonmaleficence), Wohltun (beneficence), Respekt vor der Autonomie der Person (respect for autonomy) und Gerechtigkeit (justice), die Ende der siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts von den amerikanischen Bioethikern Tom L. Beauchamp und James F. Childress eingeführt wurden, haben breite Beachtung gefunden. Diese Prima-facie-Prinzipien gehen nicht von einer allgemeinen ethischen Theorie aus, sondern basieren auf anerkannten Prinzipien mittlerer Ebenen, die im Kontext konkreter Fragestellungen spezifiziert und gegeneinander abgewogen werden müssen [176].

Neben dem prinzipienethischen Ansatz wird die ethische Reflexion durch ausgewählte Leitfragen ergänzt, die von Hofmann et al. für eine ethische Reflexion im Rahmen eines „pragmatischen HTA“ entwickelt wurden. Hofmann et al. bezeichnen ihre Fragensammlung selbst als „eklektisch“ und streichen den Vorteil heraus, dass damit ein breiterer Bereich der normativen

Moraltheorie (z. B. konsequentialistischer Ansatz, Prinzipienethik, Deontologie, Kasuistik, Tugendethik) abgedeckt werden kann [177]. Da dieser eklektische – inklusive dem prinzipienethischen – Ansatz in der Fragensammlung zur ethischen Domäne des HTA-Core-Model von EUnetHTA [58] gut abgebildet wird, wurde diese für die folgende Aufbereitung herangezogen.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.1.

### A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 144 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt.

Tabelle 144: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Ethische Aspekte <sup>a</sup>	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangabe
<b>Balance von Nutzen und Belastungen</b>		
Was sind die Symptome sowie die Belastung durch Krankheit oder Gesundheitszustand für die Patientin / den Patienten?	RLS führt bei der Mehrzahl der Betroffenen zu Schlafstörungen, die tagsüber oftmals die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen. Betroffene weisen auch oftmals eine verminderte Lebensqualität sowie Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit (z. B. Depression, Ängstlichkeit, soziale Isolation) auf.	Abschnitt 1.2.1
Was sind die bekannten und geschätzten Vor- und Nachteile für Patientinnen und Patienten, wenn die Technologie eingeführt oder nicht eingeführt wird?	Die Augmentation, die schwerwiegendste Nebenwirkung der dopaminergen, d. h. der Erstlinienbehandlung des RLS, und der Verlust der Wirksamkeit, sind mit großer psychischer Belastung verbunden. Für Betroffene, bei denen die Arzneimittel nicht wirken oder zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen führen, können nicht medikamentöse Interventionen, deren Wirksamkeit nachgewiesen ist, eine relevante Therapieoption darstellen.	[11,24,30]
Welchen Nutzen und Schaden hat die Technologie für Angehörige, andere Patientinnen und Patienten, Organisationen, Unternehmen, die Gesellschaft usw.?	Partnerinnen / Partner und Familienangehörige von RLS-Patienten berichteten über Auswirkungen auf ihren Schlaf, ihre Freizeit und ihre Beziehung zur RLS-Patientin / zum RLS-Patienten.	[74]
	RLS stellt eine beträchtliche finanzielle Belastung für die Gesellschaft sowie für Patientinnen / Patienten und ihre Familien dar. Große Kostenanteile entfallen dabei neben den Arzt-/Spitalkosten und den indirekten Kosten (Arbeitsunfähigkeitstage, Frührente) auf die medikamentöse Behandlung.	[75,76]
Gibt es weitere versteckte oder unbeabsichtigte Folgen der Technologie und ihrer Anwendungen für Patienten/Nutzer, Angehörige, andere Patienten, Organisationen, Wirtschaftsunternehmen, die Gesellschaft usw.?	nein	Einschätzung des Autorenteam

Gibt es andere ethische Hindernisse bei der Evidenzgenerierung zu Nutzen und Schaden der Intervention?	In diesem Zusammenhang kann die Frage gestellt werden, ob die unzureichende Evidenzlage zur Wirksamkeit darin begründet ist, dass Anreize und Finanzierungen für entsprechende Forschungstätigkeiten fehlen. Hier sollte bewusst vermieden werden, aus dem „Fehlen von bewiesenem Nutzen“ auf ein „Fehlen von Nutzen“ zu schließen.	Einschätzung des Autorenteams
<b>Autonomie</b>		
Wird die Technologie für besonders vulnerable Personen eingesetzt?	Im Gegensatz zu Erwachsenen mit RLS werden die meisten Kinder mit RLS nicht mit pharmakologischen Wirkstoffen behandelt, da die Symptome nicht so schwerwiegend sind wie bei Erwachsenen. Zudem ist gemäß Fachinformation L-DOPA für Menschen unter 25 Jahren kontraindiziert, und die Dopaminagonisten nicht oder nur begrenzt empfohlen für Kinder und Jugendliche.	[77]
	RSL sind häufige Ursache für Schlafstörungen bei Menschen mit demenziellen Veränderungen. RLS wird bei diesen Menschen häufig übersehen und kann so das Fortschreiten der Demenz begünstigen.	[78,178]
Beeinträchtigt die Einführung oder Nutzung der Technologie die Fähigkeit und Möglichkeit von Patientinnen / Patienten des Patienten, ihre Autonomie auszuüben?	nein	Einschätzung des Autorenteams
Besteht Bedarf an spezifischen Interventionen oder unterstützenden Maßnahmen in Bezug auf Informationen, um die Patientenautonomie zu respektieren, wenn die Technologie verwendet wird?	In älteren und neueren Studien wird auf fehlende Awareness bezüglich der Erkrankung hingewiesen. Um selbstbestimmte Entscheidungen zu unterstützen und das Selbstmanagement der Patientinnen und Patienten zu fördern, sind 1) fundiertes Wissen bezüglich therapeutischer Möglichkeiten bei RLS seitens des Gesundheitspersonals sowie 2) ein Eingehen auf die Präferenzen der Patientinnen und Patienten unabdingbar.	[80-82]
Verändert die Einführung oder Rücknahme der Technologie berufliche Werte, Ethik oder traditionelle Rollen?	Bei Off-Label-Use von Eisenpräparaten müssen Ärztinnen und Ärzte „den schwierigen Spagat zwischen Arzneimittel-, Sozial-, Haftungs- und Berufsrecht bewältigen.“	[79]
<b>Menschenwürde / Integrität</b>		
Wird die Menschenwürde durch die Einführung oder Nutzung der Technologie beeinträchtigt?	nein	Einschätzung des Autorenteams
Beeinträchtigt die Einführung oder Nutzung der Technologie die moralische, religiöse oder kulturelle Integrität der Patientin / des Patienten?	nein	Einschätzung des Autorenteams

Greift die Technologie in die Privatsphäre von Patienten / Nutzern ein?	nein	Einschätzung des Autorenteams
<b>Gerechtigkeit</b>		
Wie wirkt sich die Einführung oder Rücknahme der Technologie auf die Verteilung der Ressourcen im Gesundheitswesen aus?	Zugänglichkeit und die Leistbarkeit nicht medikamentöser Therapieoptionen, deren Wirksamkeit erwiesen ist, spielen eine entscheidende Rolle bezüglich gesundheitlicher Chancengerechtigkeit.	[85,86]
Wie werden Technologien mit ähnlichen ethischen Problemen im Gesundheitssystem behandelt?	Keine Literatur identifiziert, keine abschließende Antwort aus Sicht des Autorenteams möglich. Als mögliches Beispiel wäre eventuell die Behandlung der Schlafapnoe zu nennen.	Einschätzung des Autorenteams
Gibt es Faktoren, die verhindern könnten, dass eine Gruppe oder Person Zugang zu dieser Technologie erhalten?	Hinderliche Faktoren können sein: Fehlende Awareness des Gesundheitspersonals bezüglich der Erkrankung selbst und bezüglich möglicher (nicht medikamentöser) Therapieoptionen; unzureichender Zugang oder Leistbarkeit nicht medikamentöser Therapieoptionen.	[80-82], Betroffeneninterviews
<b>Recht</b>		
Beeinträchtigt die Einführung oder Nutzung der Technologie die Verwirklichung grundlegender Menschenrechte?	nein	Einschätzung des Autorenteams
Kann der Einsatz der Technologie ethische Herausforderungen mit sich bringen, die in den bestehenden Gesetzen und Vorschriften nicht berücksichtigt wurden?	Siehe Thematik Off-Label-Use	Einschätzung des Autorenteams
<b>Ethische Konsequenzen des HTA</b>		
Welche ethischen Konsequenzen ergeben sich aus der Wahl der Endpunkte, Grenzwerte und Vergleichsinterventionen für die Bewertung?	Im Rahmen der Recherche zu diesem HTA konnten keine Studien gefunden werden, welche die Wirksamkeit von medikamentösen und nicht medikamentösen Interventionen direkt vergleichen. Die medikamentöse Therapie dürfte meist als alternativlos betrachtet werden.	Einschätzung des Autorenteams, Betroffeneninterviews
Gibt es ethische Probleme im Zusammenhang mit den Daten oder den Annahmen in der ökonomischen Evaluation?	Es wurde keine ökonomische Evaluation zur Fragestellung identifiziert. Die Kostenerhebung von Interventionen, die mehrere verschiedene – in sehr unterschiedlicher Weise regulierte – Marktsegmente oder Produktgruppen betreffen, ist mit höherer Ergebnisunsicherheit behaftet als die Kostenerhebung in einem homogenen Marktsegment (wie beispielsweise dem Arzneimittelsektor).	Einschätzung des Autorenteams
Welche ethischen Konsequenzen hat die Durchführung der Technologiebewertung zu diesem Zeitpunkt?	Die Awareness bezüglich des Themas sowie gegenüber wirksamen, nicht medikamentösen Therapieoptionen kann gestärkt werden.	Einschätzung des Autorenteams

a: übernommen aus EUnetHTA 2016 [58]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, HTA: Health Technology Assessment, RLS: Restless-Legs-Syndrom

## A5.2 Soziale Aspekte

### A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Nach sozialen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in den Datenbanken MEDLINE und Social Sciences Citation Index (SSCI) gesucht, zudem durch eine Handsuche in Google / Google Scholar sowie durch die Durchforstung weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem. Die orientierende Recherche umfasste ebenso Angaben aus Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen wie Websites von Interessenvertretern sowie in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Soziale und ethische Aspekte sind nicht immer trennscharf zu unterscheiden, vielmehr überschneiden sie sich oftmals, insbesondere wenn es um das Prinzip der Gerechtigkeit geht. Deshalb werden in diesem Abschnitt nur mehr jene Aspekte behandelt, die nicht in Abschnitt A5.1 behandelt wurden.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.2.

### A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

Tabelle 145: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten

Soziale Aspekte	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangabe
Individuelle Belastungen	Neben gesundheitlichen Belastungen sowie einer eingeschränkten Lebensqualität, bestehen empirische Belege, dass ein zunehmender Schweregrad der Erkrankung mit einer höheren wirtschaftlichen und persönlichen Belastung für RLS-Patientinnen und -Patienten verbunden ist.	[89]
	Der Mangel an Kontrolle über den Körper und die fehlende Anerkennung durch Fachleute führen zu Stigmatisierung und Leid. Die Untersuchung unterstreicht die Bedeutung psychosozialer Faktoren für die Diagnose und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RLS und die Wichtigkeit interdisziplinärer Teams bei der Betreuung dieser Personen.	[83]
Belastung von Familienangehörigen	Auch unter kontinuierlicher Behandlung beeinträchtigt das RLS sowohl die Betroffenen als auch ihre Partnerinnen und Partner. Die Auswirkungen auf diese sowie auf die Familie sollten bei der klinischen Entscheidungsfindung mitberücksichtigt werden.	[74]
Gesellschaftliche Belastungen	RLS geht nach 2 in den Jahren 2009 und 2010 publizierten Berechnungen in Deutschland mit gesamtgesellschaftlichen Krankheitskosten einher, die vergleichbar zu jenen der	[75,76]

	Epilepsie sind, und etwa die Hälfte der durch Parkinson verursachten Krankheitskosten ausmachen.	
	RLS ist verbunden mit einem Verlust der Arbeitsproduktivität (einschließlich Fehlzeiten, Präsentismus und allgemeinen Produktivitätsverlusten).	[89]
	Die Prävalenz des RLS und damit der Behandlungsbedarf könnten aufgrund einer, mit der Diagnosehäufigkeit verbundenen, fehlenden Awareness unterschätzt sein. Es zeigt sich vielfältiger Forschungsbedarf, neben den Themen Fehl- und Unterversorgung zum Beispiel auch zum langfristigen Verlauf und Therapiebedarf.	[76]
Personengruppen die stärker von RLS betroffen sind	Ältere Menschen, Frauen (insbesondere) mit Übergewicht, Menschen mit ungünstigem sozialem Status (dieser Aspekt wird jedoch kontrovers diskutiert [86])	[18,85,86]
Geforderte Gesundheitskompetenz und Eigenmotivation bei nicht medikamentösen Therapieoptionen	Bei nicht medikamentösen Therapieoptionen die auch selbstständig zu Hause angewandt werden können, bedarf es einer gewissen Gesundheitskompetenz, Eigenmotivation sowie eine personenzentrierte, verständliche Gestaltung aller Formen von Gesundheitsinformationen seitens der Gesundheitsversorgung.	[90], Einschätzung des Autorenteam
(Häufige) Fehl- und Unterversorgung	Faktoren: Mangelnde Awareness / Kenntnisse unter Leistungserbringern; begrenzte Verfügbarkeit von Spezialisten, die Patienten mit refraktärem RLS betreuen; Zugang zu Therapien und deren Kosten.	[179]
	RLS-Patientinnen und -Patienten erhalten kaum Informationen zu nicht medikamentösen Therapien. Sie wünschen sich mehr Informationen dazu.	Betroffenen-interviews
RLS: Restless-Legs-Syndrom		

### A5.3 Rechtliche Aspekte

#### A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu rechtlichen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen Monographien, Projektberichte, Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug zu Patientinnen und Patienten in Deutschland gegeben sein und es musste der rechtliche Rahmen für die Verwendung von in den eingeschlossenen klinischen Studien untersuchten nicht medikamentösen Behandlungen bei RLS adressiert sein.

Darüber hinaus wurden „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche organisatorische Aspekte, sowie die Betroffenengespräche als Informationsquelle genutzt.

Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien 27 Dokumente und andere Quellen zu rechtlichen Aspekten des Einsatzes der in den eingeschlossenen klinischen Studien untersuchten nicht medikamentösen Behandlungen in Deutschland. Diese Dokumente wurden ausschließlich über die Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert. Tabelle 146 gibt einen nach Dokumenttyp strukturierten Überblick.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.3.

Tabelle 146: Einbezogene Dokumente

Studie / Quelle	Gesetz, Verordnung	Richtlinie, Leitlinie	Publikation, Broschüre, Sonstiges
Arzneimittelgesetz (AMG)	ja [94]	nein	nein
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)	nein	ja [93]	nein
Ausbildungs- und Prüfungsverordnung für Physiotherapeuten (PhysTh-APrV)	ja [97]	nein	nein
Broschüre Sachleistungen Bundesverband der pharmazeutischen Industrie	nein	nein	ja [102]
Euro-Informationen (GbR) – Website zu Alternativen Heilmethoden	nein	nein	ja [39]
Fachinformation Ferinject®	nein	nein	ja [87]
Fachinformation Venofer®	nein	nein	ja [180]
Food Supplements Directive (FSD)	nein	ja [181]	nein
Fortschreibung der Produktgruppe 09 "Elektrostimulationsgeräte" des Hilfsmittelverzeichnisses nach § 139 SGB V vom 04.12.2018	nein	nein	ja [182]
Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL)	nein	ja [36]	nein
Heilpraktikergesetz	ja [183]	nein	nein
Hilfsmittel-Richtlinie (HilfsM-RL)	nein	ja [101]	nein
Hilfsmittelverzeichnis	nein	nein	ja [184]
Masseur- und Physiotherapeutengesetz (MPhG)	ja [185]	nein	nein
Medical Device Regulation (MDR)	ja [91]	nein	nein
Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG)	ja [92]	nein	nein
(Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer 2018	nein	nein	ja [96]
Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV)	ja [95]	nein	nein
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)	nein	ja [37]	nein
Website Berufsverband der Yogalehrenden in Deutschland e.V.	nein	nein	ja [186]
Website Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention - Deutscher Sportärztebund	nein	nein	ja [187]

Website Fachverband sektoraler Heilpraktiker Physiotherapie e.V.	nein	nein	ja [188]
Website Iyengar Yoga Deutschland e.V.	nein	nein	ja [99]
Website TRE Deutschland	nein	nein	ja [100]
Website Verband der Osteopathen Deutschland e.V.	nein	nein	ja [189]
Website Verband Freier Osteopathen e.V.	nein	nein	ja [190]
Wissenschaftliche Dienste Deutscher Bundestag – Ausarbeitung „Heilpraktiker in Deutschland - Rechtsgrundlagen und aktuelle Diskussion“	nein	nein	ja [98]

### A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

In Tabelle 147 sind die durch die orientierende Recherche identifizierten rechtlichen Implikationen des Einsatzes der in den eingeschlossenen klinischen Studien untersuchten Interventionen in Deutschland bei Patientinnen und Patienten mit RLS in Anlehnung an Brönneke 2016 [191] überblickshaft dargestellt. Aufgrund der großen Zahl an unterschiedlichen Interventionen wurden diese in Gruppen zusammengefasst. Im Bericht werden die zusammengefassten Aspekte zudem textlich beschrieben und dabei weiter erläutert.

Tabelle 147: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten

Bereich	Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe
Rechtlicher Rahmen und Marktzulassung	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infusionspräparate aus Eisencarboxymaltose oder Eisensaccharat sind in Deutschland verschreibungspflichtige Arzneimittel. Es gelten die Bestimmungen aus AMG und AM-RL.</li> <li>▪ Eisensulfat-Präparate sind in Deutschland als apothekenpflichtiges Arzneimittel in Tablettenform erhältlich, Eisensulfat darf aber laut FSD auch in Nahrungsergänzungsmitteln enthalten sein [181]. Dementsprechend gelten entweder die Bestimmungen aus AMG und AM-RL oder aus der NEMV.</li> <li>▪ Vitamin D-Präparate sind in verschiedenen Darreichungsformen und Dosierungen entweder als Nahrungsergänzungsmittel oder als Arzneimittel erhältlich. Dementsprechend gelten entweder die Bestimmungen aus AMG und AM-RL oder aus der NEMV.</li> <li>▪ Baldrian-Präparate sind entweder als Nahrungsergänzungsmittel oder als OTC-Arzneimittel erhältlich. Dementsprechend gelten entweder die Bestimmungen aus AMG und AM-RL oder aus der NEMV.</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die in den klinischen Studien verwendeten Geräte sind Medizinprodukte. Die Hersteller sind verantwortlich für die Einhaltung der Bestimmungen nach MDR, bzw. MPDG, insbesondere Registrierung, Konformitätsprüfung, CE-Kennzeichnung und Überwachung der Produkte nach Inverkehrbringen. Bei Medizinprodukten der Klasse IIa (z. B. Elektro- und Magnetstimulationsgeräte, pneumatische Kompressionsgeräte) muss zusätzlich eine benannte Stelle zur Prüfung festgelegt und in der CE-Kennzeichnung angegeben werden [91,92].</li> <li>▪ Elektrostimulationsgeräte, pneumatische Kompressionsgeräte, Fußmassagegeräte, Heizkissen, Nahinfrarotlicht-Geräte und Vibrationsboards zur Eigenanwendung sind über</li> </ul>

Bereich	Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe
	<p>den Versandhandel erhältlich. Bei manchen Gerätekategorien können auch Produkte am Markt sein, die nicht als Medizinprodukte vertrieben werden (z. B. Heizkissen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niederfrequente Elektrostimulationsgeräte können über ärztliche Verordnung als medizinisches Hilfsmittel bezogen werden. In diesem Fall sind eine Einweisung und Kontrolle durch die Ärztin bzw. den Arzt vorausgesetzt, danach können die Geräte von Patientinnen und Patienten selbstständig im Alltag angewandt werden [182].</li> <li>▪ Geräte zur Elektrostimulation und Kaltluftgeräte können auch im Rahmen der <b>Physiotherapie</b> eingesetzt werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zur Ausübung des Berufs Physiotherapeutin / Physiotherapeut ist eine Genehmigung erforderlich [185]. Die dafür erforderliche Ausbildung ist in der Ausbildungs- und Prüfungsverordnung für Physiotherapeuten geregelt [97].</li> <li>▫ Die physiotherapeutischen Interventionen können auch von Ärztinnen und Ärzten mit der Facharztausbildung Physikalische Medizin oder der Zusatz-Weiterbildung Physikalische Therapie angeboten werden. Diese Ausbildungen sind in der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer geregelt [96].</li> <li>▫ Darüber hinaus können auch Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker (HP) bzw. sektorale Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker für Physiotherapie (Physio-HP) physiotherapeutische Interventionen anbieten. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physio-HP sind ausgebildete Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten mit einer Zusatzausbildung, die es ihnen ermöglicht, selbstständig – also ohne Zuweisung durch eine Ärztin oder einen Arzt – an Patientinnen und Patienten tätig zu werden [188].</li> <li>- Die Ausbildung und die Zulassungskriterien für HP und Physio-HP sind nicht bundesweit geregelt und können sich zwischen den Bundesländern stark unterscheiden [98].</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Behandlungen mit rTMS sind der Heilkunde zuzuordnen und keine Maßnahme der Physiotherapie. Ihre Ausübung ist daher Ärztinnen und Ärzten, sowie HP vorbehalten [183].</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sport- und Trainingsgeräte können, müssen aber keine Medizinprodukte sein. Dienstleister, die Sport- und Trainingsgeräte zu Therapie Zwecken einsetzen, müssen allerdings Medizinprodukte verwenden [187]. <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sport- und Bewegungsprogramme können unter Umständen unter Anleitung im Rahmen einer Physiotherapie erfolgen, die hierbei relevanten Bestimmungen sind oben beschrieben.</li> </ul> </li> <li>▪ Iyengar® Yoga ist ein Markenzeichen-geschützter Begriff und darf nur von Personen, die die entsprechende Ausbildung absolviert haben, angeboten werden [99]. Yogalehrerin bzw. Yogalehrer ist kein geschützter Beruf, andere Formen von Yoga dürfen also ohne gesetzlich bestimmte Qualifikationen angeboten werden [186].</li> <li>▪ Auch TRE® ist ein Markenzeichen-geschützter Begriff und darf nur von Personen, die die entsprechende Ausbildung absolviert haben, angeboten werden [100].</li> </ul> <p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akupunktur und Osteopathie sind der Heilkunde zuzuordnen und keine Maßnahmen der Physiotherapie. Ihre Ausübung ist daher Ärztinnen und Ärzten, sowie HP vorbehalten [183].</li> <li>▪ Der Beruf Osteopath und die Ausbildung sind in Deutschland nicht gesetzlich geregelt. Zertifizierung und Qualitätssicherung werden über verschiedene Berufsverbände angeboten [189,190]. Ärztinnen und Ärzte können sich durch die Weiterbildung Manuelle Medizin in Methoden der Osteopathie ausbilden lassen [96].</li> </ul>

Bereich	Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ärztinnen und Ärzte müssen zum Führen der Zusatzbezeichnung Akupunktur die entsprechende Weiterbildung absolvieren [96].</li> <li>▪ Akupunkturnadeln sind Medizinprodukte der Klasse IIa, es gelten die entsprechenden Bestimmungen von MDR bzw. MPDG (siehe auch oben) [91,92].</li> </ul>
Kostenerstattung und Nutzung	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die verschreibungspflichtigen Infusionspräparate aus Eisencarboxymaltose oder Eisensaccharat (Venofer®) sind grundsätzlich über die GKV erstattungsfähig, jedoch in Deutschland nur zur Behandlung von Eisenmangelzuständen zugelassen [87,180].</li> <li>▪ Die verschreibungspflichtigen Arzneimittel mit Vitamin D sind nur zur Behandlung von Vitamin D-Mangel ordnungs- und erstattungsfähig.</li> <li>▪ Eisensulfat in Tablettenform und Präparate aus Baldrian und aus Vitamin D sind als apothekenpflichtige, bzw. OTC-Arzneimittel erhältlich und werden somit je nach Krankenkasse über freiwillige Satzungsleistungen bzw. Bonusprogramme teilfinanziert [39,102].</li> <li>▪ Weitere Präparate aus Eisenverbindungen, Baldrian oder Vitamin D sind als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich und nicht erstattungsfähig.</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Derzeit sind 7 verschiedene niederfrequente Elektrostimulationsgeräte im Hilfsmittelverzeichnis des GKV-Spitzenverbandes für die Indikation „Ursächlich nicht beeinflussbare chronische Schmerzzustände“ gelistet und somit zur Behandlung von RLS verordnungsfähig [182,184]. Bei der Verordnung von Elektrostimulationsgeräten wird grundsätzlich geprüft, ob die Geräte leihweise zur Verfügung gestellt werden können (die Elektroden werden aber aus hygienischen Gründen nicht verliehen, sondern ausgegeben).</li> <li>▪ Geräte zur Elektrostimulation und Kaltluftgeräte können auch im Rahmen der <b>Physiotherapie</b> eingesetzt werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Physiotherapeutische Interventionen sind grundsätzlich ordnungs- und erstattungsfähige GKV-Leistungen [36].</li> <li>▫ RLS ist nicht explizit als Diagnose in der HeilM-RL angeführt, kann aber den Diagnosegruppen Chronifiziertes Schmerzsyndrom oder ZNS-Erkrankungen zugerechnet werden<sup>2</sup>. Elektrotherapie und Kältetherapie sind dadurch für RLS verordnungsfähig, allerdings nur als ergänzende Heilmittel zusätzlich zu einer Bewegungs- oder Massagetherapie.</li> </ul> </li> <li>▪ Therapien mit pneumatischen Kompressionsgeräten, Fußmassagegeräten, Nahinfrarotlicht-Geräten, Magnetstimulation, Heizkissen und Vibrationsboards sind für RLS Patientinnen und Patienten nicht verordnungsfähig [37,101,184].</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bewegungstherapie kann als physiotherapeutische Intervention angeboten werden, es kommen dann die oben beschriebenen Aspekte zum Tragen.</li> <li>▪ (Iyengar®) Yoga und TRE® sind nicht als GKV-Leistungen erstattungsfähig. (Iyengar®) Yoga kann je nach Krankenkasse als freiwillige Satzungsleistung bzw. über Bonusprogramme teilfinanziert werden [39].</li> </ul> <p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p>

<sup>2</sup> In der ICD-10, auf die sich die aktuelle Version der HeilM-RL bezieht, ist RLS als Erkrankung des Zentralnervensystems kategorisiert, allerdings wird es in der ICD-11, die seit Februar 2022 in Kraft ist, nicht mehr den neurologischen Erkrankungen, sondern den Schlaf-Wach-Störungen zugeordnet.

Bereich	Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akupunktur und Osteopathie sind nicht als GKV-Leistungen erstattungsfähig, können aber je nach Krankenkasse als freiwillige Satzungsleistungen bzw. über Bonusprogramme teilfinanziert werden [37,39].</li> </ul>
<p>AMG: Arzneimittelgesetz; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HeilM-RL: Heilmittel-Richtlinie; HP: Heilpraktikerin bzw. Heilpraktiker; MDR: Medical Device Regulation; MPDG: Medizinprodukte-Durchführungsgesetz; NEMV: Nahrungsergänzungsmittelverordnung; OTC: over-the-counter; RLS: Restless Legs Syndrom; rTMS: Repetitive transkranielle Magnetstimulation; TRE: Trauma Release Exercises; ZNS: Zentralnervensystem</p>	

## A5.4 Organisatorische Aspekte

### A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu organisatorischen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen Monographien, Projektberichte, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug zu Patientinnen und Patienten in Deutschland und zu den in den eingeschlossenen klinischen Studien untersuchten nicht medikamentösen Behandlungen gegeben sein.

Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien keine weiteren Quellen, die nicht bereits bei der Recherche zu rechtlichen Aspekten identifiziert wurden.

Darüber hinaus wurden „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche organisatorische Aspekte, sowie die Betroffenenengespräche als Informationsquelle genutzt.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.3.

### A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 148 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [61] dargestellt.

Tabelle 148: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungen mit den intravenös verabreichten Eisensubstitutionstherapien erfolgen ambulant in Arztpraxen oder Kliniken.</li> <li>▪ Bei den oral eingenommenen Produkten sind keine Änderungen zu erwarten.</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei den Geräten zur selbstständigen Anwendung zu Hause ist keine Änderung zu erwarten.</li> <li>▪ Gegebenenfalls vermehrt Behandlung in physiotherapeutischen Praxen, bzw. Arztpraxen für physikalische Medizin.</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegebenenfalls vermehrte Inanspruchnahme von Fitnessstudios oder Yogastudios.</li> </ul> <p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vermehrt Behandlung in Facharztpraxen (mit Zusatzausbildung) oder bei HP</li> </ul>
	<p>Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringerinnen und -erbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal</p>	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Änderungen zu erwarten. Zur Verschreibung bzw. Empfehlung von pflanzlichen Mitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln brauchen Ärztinnen und Ärzte keine formelle Zusatzqualifikation.</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falls Elektrotherapie oder Kaltlufttherapie bei Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten, bzw. bei Ärztinnen oder Ärzten mit der Zusatzausbildung Physikalische Medizin in Anspruch genommen werden, ergeben sich hier für die Leistungserbringerinnen und -erbringer keine zusätzlichen Qualifikationsanforderungen, da diese Anwendungen bereits in den jeweiligen Grundausbildungen abgedeckt sind [96,97].</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegebenenfalls vermehrter Bedarf an (Iyengar®) Yogalehrerinnen bzw. -lehrern, TRE®-Trainerinnen bzw. -Trainern, oder Fitnesstrainerinnen bzw. -trainern.</li> </ul> <p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falls Akupunktur oder Osteopathie bei Ärztinnen oder Ärzten in Anspruch genommen wird, brauchen diese die entsprechenden Zusatzausbildungen.</li> </ul>
	<p>Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)</p>	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verbrauchsmaterial: Infusionsbesteck bei intravenös verabreichter Eisensubstitutionstherapie</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten, Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegebenenfalls erhöhter Bedarf an den jeweils benötigten Geräten.</li> <li>▪ Elektrotherapiegeräte, die im Rahmen der Hilfsmittel-Richtlinie verordnet werden, werden nach Möglichkeit leihweise vergeben. Aus hygienischen Gründen gilt dies</li> </ul>

		<p>allerdings nicht für die Elektroden (Verbrauchsmaterial) [182].</p> <p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verbrauchsmaterial: Akupunkturnadeln</li> </ul>
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei einigen der untersuchten Interventionen besteht die Möglichkeit, dass alternative Anwendungen ähnliche Effekte erzielen könnten (z. B. kalte bzw. heiße Duschen anstatt der untersuchten Formen der Thermotherapie oder andere Arten von Yoga als Iyengar® Yoga).</li> </ul>
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ein verstärkter Einsatz nicht medikamentöser Behandlungsoptionen kann zu einem Rückgang der Nutzung der medikamentösen Standardtherapien führen. Allerdings wurden die Interventionen in den vorliegenden klinischen Studien nicht im direkten Vergleich mit der Standardtherapie untersucht und der Einsatz der nicht medikamentösen Verfahren kann auch zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen. Auch in den Betroffeneninterviews wurde von einer Person angegeben, dass sie zwar offen für alternative Behandlungsmethoden sei, die laufende Standardtherapie aber nicht absetzen wollen würde.</li> </ul>
	Kommunikations- und Kooperationsformen	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es sind keine Änderungen zu erwarten.</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Geräten, die gemäß Hilfsmittel-Richtlinie verordnet werden, ist eine Einweisung und Kontrolle durch die verschreibende Ärztin bzw. den verschreibenden Arzt vorgesehen [101]. Auch bei nicht verordnungsfähigen Geräten, die von Ärztinnen und Ärzten zur Behandlung und selbstständigen Anwendung empfohlen werden, können diese Maßnahmen erforderlich sein.</li> <li>▪ Bei einigen Geräten sind außerdem viele verschiedene Produkte und Ausführungen am Markt erhältlich. Beratung bezüglich der verfügbaren Produkte durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte kann den Patientinnen und Patienten die Orientierung erleichtern.</li> <li>▪ Gegebenenfalls verstärkte Kooperation zwischen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und Physiotherapeutinnen bzw. Physiotherapeuten</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegebenenfalls verstärkte Kooperation zwischen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und Yogalehrerinnen bzw. -lehrern, TRE®-Trainerinnen bzw. -trainern oder Fitnesstrainerinnen bzw. -trainern</li> <li>▪ Gegebenenfalls verstärkte Kooperation zwischen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und Physiotherapeutinnen bzw. Physiotherapeuten</li> </ul>

		<p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegebenenfalls verstärkte Kooperation zwischen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und anderen Ärztinnen und Ärzten, bzw. HP</li> </ul>
Weitere Aspekte	Interessengruppen	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hersteller der jeweiligen Produkte</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hersteller der jeweiligen Produkte</li> <li>▪ Ärztinnen und Ärzte, Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, oder HP und deren Verbände und Gesellschaften.</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fitnesstrainerinnen und Fitnesstrainer, Yogalehrerinnen und Yogalehrer, TRE®-Trainerinnen und -Trainer, sowie gegebenenfalls deren Berufsverbände</li> <li>▪ Ausbildungsanbieter für (Iyengar®) Yoga oder TRE®</li> </ul> <p><b>Weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ärztinnen und Ärzte mit entsprechenden Zusatzausbildungen, oder HP und deren Verbände und Gesellschaften</li> <li>▪ Ausbildungsanbieter für Akupunktur oder Osteopathie</li> </ul>
	Akzeptanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Informationen zur Akzeptanz spezifischer, in den klinischen Studien untersuchten Interventionen konnten in der Recherche nicht identifiziert werden. In den Betroffeneninterviews wurde teilweise angegeben, dass mehr Informationen zu nicht medikamentösen Behandlungsoptionen erwünscht wären und vor allem im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der medikamentösen Therapien nicht medikamentöse Alternativen interessant wären.</li> </ul>
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	<p><b>Eisenpräparate und Nahrungsergänzungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es sind keine Änderungen zu erwarten.</li> </ul> <p><b>Interventionen mit Medizinprodukten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ärztliche oder physiotherapeutische Praxen bzw. Kliniken müssten gegebenenfalls in die Anschaffung entsprechender Geräte investieren. Größere Investitionen wären vor allem Kaltluftgeräte oder Kältekammern.</li> </ul> <p><b>Bewegungsinterventionen, weitere Interventionen (Akupunktur, Osteopathie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der Bedarf an Personal mit der jeweiligen Qualifikation (Iyengar® Yoga, TRE®, Akupunktur, Osteopathie) könnte sich entsprechend erhöhen.</li> </ul>
HP: Heilpraktikerin bzw. Heilpraktiker; TRE: Trauma Release Exercises		

## A6 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. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) DGfSuSD. Restless Legs Syndrom – S2k Leitlinie [online]. [Zugriff: 04.11.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-081l\\_S2k\\_Restless-Legs-Syndrom\\_2022-09\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-081l_S2k_Restless-Legs-Syndrom_2022-09_1.pdf).
27. 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/>.
28. 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.
29. 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>.
30. 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.
31. Cui Y, Wang Y, Liu Z. Acupuncture for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): Cd006457.
32. Deutsche Restless Legs Vereinigung. Komplementäre Behandlung [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.restless-legs.org/restless-legs/behandlung/komplementaer/>.
33. Deutsche Restless Legs Vereinigung. Eisentherapie beim RLS [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.restless-legs.org/restless-legs/behandlung/eisentherapie/>.
34. 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.
35. 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.
36. Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL). Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (HeilM-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/12/>.

37. MVV-RL. Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss; 2021. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>.
38. Krankenkassennetz.de GbmH. Komplementäre Behandlung [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.osteopathie-krankenkasse.de/kostenuebernahme/>.
39. Euro-Informationen (GbR). Alternative Heilmethoden [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/leistungen-gesetzliche-krankenkassen/alternative-heilmethoden/>.
40. 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/>.
41. 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/>.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
43. Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011; 12(9): 906-913.
44. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM* 2006; 19(5): 487-493.
45. Buchfuhrer MJ, Baker FC, Singh H, Kolotovska V, Adlou B, Anand H et al. Noninvasive neuromodulation reduces symptoms of restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(8): 1685-1694.
46. Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Clinical efficacy of ferric carboxymaltose treatment in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2016; 25: 16-23.
47. Cho YW, Lee YS, Ku J, Kim KT. Usefulness of electronic stimulation in restless legs syndrome: a pilot study. *Int J Neurosci* 2021: 1-4.
48. Happe S, Evers S, Thiedemann C, Bunten S, Siegert R. Whole body and local cryotherapy in restless legs syndrome: A randomized, single-blind, controlled parallel group pilot study. *J Neurol Sci* 2016; 370: 7-12.

49. Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimulation* 2014; 7(5): 636-642.
50. Innes KE, Selfe TK. The Effects of a Gentle Yoga Program on Sleep, Mood, and Blood Pressure in Older Women with Restless Legs Syndrome (RLS): A Preliminary Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM* 2012; 2012: 294058.
51. Innes KE, Selfe TK, Montgomery C, Hollingshead N, Huysmans Z, Srinivasan R et al. Effects of a 12-week yoga versus a 12-week educational film intervention on symptoms of restless legs syndrome and related outcomes: an exploratory randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2020; 16(1): 107-119.
52. Lettieri CJ, Eliasson AH. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest* 2009; 135(1): 74-80.
53. Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC. Restless legs syndrome and near-infrared light: An alternative treatment option. *Physiotherapy Theory & Practice* 2011; 27(5): 345-351.
54. Peters T, MacDonald R, Leach CMJ. Counterstrain manipulation in the treatment of restless legs syndrome: a pilot single-blind randomized controlled trial; the CARL Trial. *Int Musculoskelet Med* 2012; 34(4): 136-140.
55. Raissi GR, Forogh B, Ahadi T, Ghahramanpoori S, Ghaboussi P, Sajadi S. Evaluation of Acupuncture in the Treatment of Restless Legs Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Jams Journal of Acupuncture & Meridian Studies* 2017; 10(5): 346-350.
56. Rozeman AD, Ottolini T, Grootendorst DC, Vogels OJ, Rijsman RM. Effect of sensory stimuli on restless legs syndrome: a randomized crossover study. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(8): 893-896.
57. 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://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
58. 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.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.

59. 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://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
60. 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://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
61. 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.
62. Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Efficacy of ferric carboxymaltose (FCM) 500 mg dose for the treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med* 2018; 42: 7-12.
63. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009; 10(2): 206-211.
64. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43(2): 70-75.
65. Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? *Alternative Therapies in Health & Medicine* 2009; 15(2): 22-28.
66. Wali SO, Abaalkhail B, Alhejaili F, Pandi-Perumal SR. Efficacy of vitamin D replacement therapy in restless legs syndrome: a randomized control trial. *Sleep & Breathing* 2019; 23(2): 595-601.
67. Altunrende B, Yildiz S, Cevik A, Yildiz N. Repetitive transcranial magnetic stimulation in restless legs syndrome: preliminary results. *Neurol Sci* 2014; 35(7): 1083-1088.

68. Lanza G, Cantone M, Arico D, Lanuzza B, Cosentino FII, Paci D et al. Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418759973.
69. Koo YS, Kim SM, Lee C, Lee BU, Moon YJ, Cho YW et al. Transcranial direct current stimulation on primary sensorimotor area has no effect in patients with drug-naive restless legs syndrome: a proof-of-concept clinical trial. *Sleep Med* 2015; 16(2): 280-287.
70. Wang L, Liu C, Hou Y, Zhan S, Zhang Z, Wang J et al. Altered cortical gray matter volume and functional connectivity after transcutaneous spinal cord direct current stimulation in idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2020; 74: 254-261.
71. Park A, Ambrogi K, Hade EM. Randomized pilot trial for the efficacy of the MMF07 foot massager and heat therapy for restless legs syndrome. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2020; 15(4): e0230951.
72. Mitchell UH, Hilton SC, Hunsaker E, Ulfberg J. Decreased Symptoms without Augmented Skin Blood Flow in Subjects with RLS/WED after Vibration Treatment. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(7): 947-952.
73. Harrison EG, Keating JL, Morgan P. Novel Exercises for Restless Legs Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM* 2018; 31(5): 783-794.
74. Ondo W. Restless Legs Syndrome "Patient Odyssey" survey of disease burden on patient and spouses/partners. 2018; 1: 51-53.
75. Dodel R, Happe S, Peglau I, Mayer G, Wasem J, Reese JP et al. Health economic burden of patients with restless legs syndrome in a German ambulatory setting. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(5): 381-393.
76. Nelles S, Koberlein 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* 2009; 104(5): 363-371.
77. Howard H, Kamat D. Restless Legs Syndrome in Children. [Review]. 2018; 1(12): e504-e506.
78. Richards K, Britt KC, Cuellar N, Wang Y, Morrison J. Clinical Decision-Making: Restless Legs Syndrome and Dementia in Older Adults. [Review]. 2021; 1(2): 265-274.
79. Heinrichs B, Pinsdorf C, Staab T. Ethische Aspekte des Off-Label-Use. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 2017; 21(1): 47-68.
80. Bartl M, Trenkwalder C, Muntean M-L, Sixel-Döring F. Restless-legs-Syndrom: ein Update. *Nervenarzt* 2020; 91(10): 955-966.

81. Burman D. Sleep Disorders: Restless Legs Syndrome. [Review]. 2017; 1: 29-32.
82. Ramsey CM, Spira AP, Carlson A, Earley C, Allen R, Lee HB. Restless legs syndrome symptomatology, attitudes and beliefs among treated and untreated individuals. 2012; 1(10): 1226-1231.
83. Varela MJ, Coin-Carvalho JE, Carvalho LB, Varela MV, Potasz C, Prado LB et al. Restless legs syndrome: a qualitative analysis of psychosocial suffering and interdisciplinary attention. 2013; 1(10): 1341-1352.
84. Altunayoglu Cakmak V, Koc B, Nuhoglu I, Topbas M, Ucuncu SY, Deger O et al. Prevalence of restless legs syndrome in Trabzon in the northeast Black Sea Region of Turkey: co-morbidities, socioeconomic factors and biochemical parameters. *Neurol Res* 2015; 37(9): 751-762.
85. Didriksen M, Rigas AS, Allen RP, Burchell BJ, Di Angelantonio E, Nielsen MH et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in an otherwise healthy population: results from the Danish Blood Donor Study. *Sleep Med* 2017; 36: 55-61.
86. Szentkiralyi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K. Socio-economic risk factors for incident restless legs syndrome in the general population. *J Sleep Res* 2012; 21(5): 561-568.
87. VIFOR PHARMA PRO. Fachinformation Ferinject® [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <http://viforpharma-pro.de/sites/default/files/2020-07/Ferinject%20FI%202020%2007.pdf>.
88. Krug H. Tun oder Unterlassen. Medikamentenverordnung im "Off-label use" innerhalb der Grenzen der Erstattungsfaehigkeit am Beispiel des Restless-legs-Syndroms. *Ethik in der Medizin*; 2005; 17(2): 159.
89. Durgin T, Witt EA, Fishman J. The Humanistic and Economic Burden of Restless Legs Syndrome. 2015; 1(10): e0140632.
90. Fousek S, Domittner B, Nowak P. Health Literacy – Grundlagen und Vorschläge für die Umsetzung des RahmenGesundheitszieles „Die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung stärken.“ *Gesundheit Österreich GmbH*; 2012. (Wissenschaftlicher Endbericht).
91. Medical Device Regulation (MDR). VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union; 2017. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=SK>.
92. MPDG. Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/>.

93. AM-RL. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>.
94. AMG. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/).
95. NemV. Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV). Bundesamt für Justiz; 2017. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/nemv/>.
96. Bundesärztekammer. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 [online]. 26.06.2021 [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/aus-weiterfortbildung/weiterbildung/muster-weiterbildungsordnung/>.
97. PhysTh-APrV. Ausbildungs- und Prüfungsverordnung für Physiotherapeuten. Bundesministerium der Justiz; 2019. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/physth-aprv/>.
98. Wissenschaftliche Dienste. Heilpraktiker in Deutschland - Rechtsgrundlagen und aktuelle Diskussion. 2020. (Band WD 9 - 3000 - 043/20). URL: <https://www.bundestag.de/resource/blob/710020/60d8de59f2d4e5f98f5ce9f25f8df1e6/W D-9-043-20-pdf-data.pdf>.
99. Iyengar Yoga Deutschland e.V. IYENGAR® YOGA ALS MARKE [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.iyengar-yoga-deutschland.de/iyengar-yoga/iyengar-yoga-als-marke/>.
100. TRE Deutschland. TRE® – Zittern als Antwort auf Stress und Trauma [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.tre-deutschland.de/index.php>.
101. Hilfsmittel-Richtlinie. Richtlinie über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2021. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/13/>.
102. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Satzungsleistungen [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. (Diese Krankenkassen erstatten OTC-Arzneimittel als Satzungsleistung). URL: <https://www.bpi.de/de/alle-themen/satzungsleistungen>.
103. 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://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/2.-Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
104. Harrison EG, Keating JL, Morgan PE. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. Disability & Rehabilitation 2019; 41(17): 2006-2014.

105. Xu XM, Liu Y, Jia SY, Dong MX, Cao D, Wei YD. Complementary and alternative therapies for restless legs syndrome: An evidence-based systematic review. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 158-167.
106. Amiri S, Hasani J, Satkin M. Effect of exercise training on improving sleep disturbances: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Sleep Med* 2021; 84: 205-218.
107. Avni T, Reich S, Lev N, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for restless legs syndrome - A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2019; 63: 34-41.
108. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD007834.
109. Yang X, Yang B, Ming M, Li S, Wang F, Zhu Z et al. Efficacy and tolerability of intravenous iron for patients with restless legs syndrome: evidence from randomized trials and observational studies. *Sleep Med* 2019; 61: 110-117.
110. Allen RP, Picchiatti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018; 41: 27-44.
111. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10(4): 407-415.
112. Allen RP. Minimal clinically significant change for the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale in clinical trials is a score of 3. *Sleep Med* 2013; 14(11): 1229.
113. Longo UG, Berton A, De Salvatore S, Piergentili I, Casciani E, Faldetta A et al. Minimal Clinically Important Difference and Patient Acceptable Symptom State for the Pittsburgh Sleep Quality Index in Patients Who Underwent Rotator Cuff Tear Repair. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(16).
114. Nordin A, Taft C, Lundgren-Nilsson A, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16: 62.
115. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9(2): 105-121.
116. Eskildsen A, Dalgaard VL, Nielsen KJ, Andersen JH, Zachariae R, Olsen LR et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Danish consensus version of the 10-item Perceived Stress Scale. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41(5): 486-490.

117. 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.
118. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
119. 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.
120. 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.
121. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
122. 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.
123. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 10.2011 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
124. Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011; 12(9): 906-913.
125. ClinicalTrials.gov. NCT01382901 (Intravenous (IV) Iron Preparation (VIT-45) in the Treatment of Restless Legs Syndrome (RLS)) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01382901>.
126. Altunrende B, Yildiz S, Cevik A, Yildiz N. Repetitive transcranial magnetic stimulation in restless legs syndrome: preliminary results. *Neurol Sci* 2014; 35(7): 1083-1088.
127. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006; 19(5): 487-493.
128. Buchfuhrer MJ, Baker FC, Singh H, Kolotovska V, Adlou B, Anand H et al. Noninvasive neuromodulation reduces symptoms of restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(8): 1685-1694.

129. ClinicalTrials.gov. NCT04700683 (Noninvasive Peripheral Nerve Stimulation for Restless Legs Syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04700683>.
130. Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Clinical efficacy of ferric carboxymaltose treatment in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2016; 25: 16-23.
131. Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Efficacy of ferric carboxymaltose (FCM) 500 mg dose for the treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med* 2018; 42: 7-12.
132. Cho YW, Lee YS, Ku J, Kim KT. Usefulness of electronic stimulation in restless legs syndrome: a pilot study. *Int J Neurosci* 2021: 1-4.
133. Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? *Altern Ther Health Med* 2009; 15(2): 22-28.
134. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43(2): 70-75.
135. Earley CJ, Horská A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009; 10(2): 206-211.
136. Happe S, Evers S, Thiedemann C, Bunten S, Siegert R. Whole body and local cryotherapy in restless legs syndrome: A randomized, single-blind, controlled parallel group pilot study. *J Neurol Sci* 2016; 370: 7-12.
137. Harrison EG, Keating JL, Morgan P. Novel Exercises for Restless Legs Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Board Fam Med* 2018; 31(5): 783-794.
138. ANZ Clinical Trials Registry. Actrn12615000011583 (The effect of Trauma release exercises (TRE) on symptoms of restless legs syndrome (RLS): A randomised controlled trial) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12615000011583>.
139. Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul* 2014; 7(5): 636-642.
140. Innes KE, Selfe TK. The Effects of a Gentle Yoga Program on Sleep, Mood, and Blood Pressure in Older Women with Restless Legs Syndrome (RLS): A Preliminary Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 294058.
141. Innes KE, Selfe TK, Montgomery C, Hollingshead N, Huysmans Z, Srinivasan R et al. Effects of a 12-week yoga versus a 12-week educational film intervention on symptoms of restless legs syndrome and related outcomes: an exploratory randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2020; 16(1): 107-119.

142. Selfe TK, Wen S, Sherman K, Klatt M, Innes KE. Acceptability and feasibility of a 12-week yoga vs. educational film program for the management of restless legs syndrome (RLS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20(1): 134.
143. ClinicalTrials.gov. NCT03570515 (Yoga vs. Education for Restless Legs Syndrome: a Feasibility Study) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03570515>.
144. Koo YS, Kim SM, Lee C, Lee BU, Moon YJ, Cho YW et al. Transcranial direct current stimulation on primary sensorimotor area has no effect in patients with drug-naïve restless legs syndrome: a proof-of-concept clinical trial. *Sleep Med* 2015; 16(2): 280-287.
145. Korean Clinical Trial Registry. KCT0000618 (Effect of tDCS on RLS symptom: randomized, double-blind, sham-controlled, proof-of-concept study) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: [https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearch.do?seq=3637&search\\_page=L&search\\_lang=E&lang=E&latest=Y](https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearch.do?seq=3637&search_page=L&search_lang=E&lang=E&latest=Y).
146. Lanza G, Cantone M, Aricò D, Lanuzza B, Cosentino FII, Paci D et al. Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418759973.
147. ClinicalTrials.gov. NCT00479531 (Sequential Compression Devices for Treatment of Restless Legs Syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00479531>.
148. Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC. Restless legs syndrome and near-infrared light: An alternative treatment option. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(5): 345-351.
149. Mitchell UH, Hilton SC, Hunsaker E, Ulfberg J. Decreased Symptoms without Augmented Skin Blood Flow in Subjects with RLS/WED after Vibration Treatment. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(7): 947-952.
150. Park A, Ambrogi K, Hade EM. Randomized pilot trial for the efficacy of the MMF07 foot massager and heat therapy for restless legs syndrome. *PLoS One* 2020; 15(4): e0230951.
151. ClinicalTrials.gov. NCT02526277 (A Study on the Use of the MMF07 Foot Massager and Heat Therapy Treatments for Restless Leg Syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02526277>.
152. MacDonald R, Peters T, Leach J. A randomized controlled pilot trial of positional release manipulation (counterstrain) in the treatment of restless legs syndrome. *Int Musculoskelet Med* 2011; 33(1): 21-25.

153. Peters T, MacDonald R, Leach CMJ. Counterstrain manipulation in the treatment of restless legs syndrome: A pilot single-blind randomized controlled trial; the CARL Trial. *Int Musculoskelet Med* 2012; 34(4): 136-140.
154. Raissi GR, Forogh B, Ahadi T, Ghahramanpoori S, Ghaboussi P, Sajadi S. Evaluation of Acupuncture in the Treatment of Restless Legs Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J Acupunct Meridian Stud* 2017; 10(5): 346-350.
155. Iranian Registry of Clinical Trials. IRCT2015102724742N1 (Evaluation of the effect of acupuncture in control of the symptoms in patients with restless leg syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://en.irct.ir/trial/20820>.
156. Rozeman AD, Ottolini T, Grootendorst DC, Vogels OJ, Rijsman RM. Effect of sensory stimuli on restless legs syndrome: a randomized crossover study. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(8): 893-896.
157. Wali SO, Abaalkhail B, Alhejaili F, Pandi-Perumal SR. Efficacy of vitamin D replacement therapy in restless legs syndrome: a randomized control trial. *Sleep Breath* 2019; 23(2): 595-601.
158. ClinicalTrials.gov. NCT02256215 (Vitamin D in the Treatment of Primary Restless Legs Syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02256215>.
159. Wang L, Liu C, Hou Y, Zhan S, Zhang Z, Wang J et al. Altered cortical gray matter volume and functional connectivity after transcutaneous spinal cord direct current stimulation in idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2020; 74: 254-261.
160. UMIN-CTR Clinical Trial. Jprn-umin000030807 (Effects of acupuncture on sensory symptoms and motor signs in patients with Restless Legs Syndrome) [online]. URL: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000035149](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035149).
161. Iranian Registry of Clinical Trials. Irct20190708044138n1 (Effect of transcranial direct current stimulation and high definition stimulation on restless leg syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://en.irct.ir/trial/40638>.
162. ClinicalTrials.gov. Nct04874155 (Noninvasive Peripheral Nerve Stimulation for Medication-Refractory Primary RLS (The RESTFUL Study)) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/Nct04874155>.
163. ClinicalTrials.gov. Nct00258492 (Restless Legs Syndrome Exercise Intervention) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00258492>.
164. Iranian Registry of Clinical Trials. Irct2017070134806n1 (Comparison of the effect of magnesium and vitamin B6 on the improvement of restless leg syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://en.irct.ir/trial/26502>.

165. Iranian Registry of Clinical Trials. Irct20190723044316n1 (Effect of local heat on restless legs syndrome and excessive fatigue in nurses) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://en.irct.ir/trial/42748>.
166. ClinicalTrials.gov. Nct04711993 (Investigation of the Effects of Different Exercise Programs in Patients With Restless Legs Syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/Nct04711993>.
167. ClinicalTrials.gov. Nct05007743 (Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Chronic Pain Patients and Healthy Controls (tVNS-PP)) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/Nct05007743>.
168. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR1800017556 (The Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Restless Legs Syndrome) [online]. [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29753>.
169. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol 2014; 14: 135.
170. Wetzel H. GOÄ-Ratgeber: Abrechnung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation. Dtsch Arztebl 2015; 112 (13): A-594 / B-506 / C-494.
171. GKV Spitzenverband. Vereinbarungen im Bereich Physiotherapie. Vereinbarungen nach § 125 SGB V, Anlage 2: Vergütung [online]. [Zugriff: 25.4.2022]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulante\\_leistungen/heilmittel/125\\_physio/125\\_physiotherapie.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulante_leistungen/heilmittel/125_physio/125_physiotherapie.jsp).
172. GKV Spitzenverband. Preise zum Vertrag nach § 125 Abs. 1 SGB V (neu) Physiotherapie gemäß Schiedsspruch 2 HE 11-21 vom 21.07.2021. Für Behandlungen, die ab dem 01.12.2021 durchgeführt werden. Diese Preisliste gilt ab dem 01.12.2021. Stand: 21.07.2021 [online]. [Zugriff: 22.4.2022]. URL: [https://www.gkv-heilmittel.de/media/dokumente/heilmittelpreise/Preise-Physiotherapie\\_Stand\\_21-07-21\\_gueltig\\_ab\\_01-12-21.pdf](https://www.gkv-heilmittel.de/media/dokumente/heilmittelpreise/Preise-Physiotherapie_Stand_21-07-21_gueltig_ab_01-12-21.pdf).
173. GKV-Spitzenverband. Fortschreibung der Produktgruppe 17 "Hilfsmittel zur Kompressionstherapie" des Hilfsmittelverzeichnisses nach § 139 SGB V vom 14.08.2018. 2018.
174. statista. Durchschnittlicher monatlicher Mitgliedsbeitrag für Fitness-Studios in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2020 [online]. [Zugriff: 22.4.2022]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/6974/umfrage/mitgliedsbeitraege-fuer-fitness-studios-im-europaeischen-vergleich/#:~:text=Die%20durchschnittlichen%20Mitgliedsbeitr%C3%A4ge%20in%20deutsch en,nur%20noch%2042%2C10%20Euro.>

175. Verband der Osteopathen Deutschland e.V. Behandlung und Kosten [online]. [Zugriff: 22.4.2022]. URL: <https://www.osteopathie.de/behandlung>.
176. Beauchamp TC, JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 2013.
177. Hofman B. Towards a procedure for intergrating moral issues in health technology assessment. International Journal for Technology Assessment in Health Care 2005; 21 (3): 312-8 2005.
178. Mayer G, Frohnhofen H. Insomnie bei Demenzen. Nervenheilkunde 2021; 40(07): 511-516. 511.
179. Buchfuhrer MJ. Contemporary challenges and strategies for improving outcomes for patients with restless legs syndrome. Am J Manag Care 2012; 18(12 Suppl): S283-290.
180. VIFOR PHARMA PRO. Fachinformation Venofer® [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://viforpharma-pro.de/downloads/venofer-fachinformation>.
181. Food Supplements Directive (FSD). Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union; 2002. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32002L0046>.
182. GKV-Spitzenverband. Fortschreibung der Produktgruppe 09 "Elektrostimulationsgeräte" des Hilfsmittelverzeichnisses nach § 139 SGB V vom 04.12.2018. 2018.
183. Heilpraktikergesetz. Gesetz über die berufsmäßige Ausübung der Heilkunde ohne Bestallung,. Bundesamt für Justiz; 2016. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/heilprg/>.
184. GKV-Spitzenverband. Hilfsmittelverzeichnis [online]. [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home>.
185. MPhG. Gesetz über die Berufe in der Physiotherapie (Masseur- und Physiotherapeutengesetz - MPhG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mphg/index.html>.
186. Berufsverband der Yogalehrenden in Deutschland e.V. Yoga als Beruf [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.yoga.de/yoga-als-beruf/>.
187. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention - Deutscher Sportärztebund. Die Bedeutung des Medizinproduktgesetzes (MPG) für Therapie- und Trainingsgeräte in der Rehabilitation und Prävention [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://www.dgsp.de/news/1/488464/nachrichten/die-bedeutung-des-medizinproduktgesetzes->.
188. Fachverband sektoraler Heilpraktiker Physiotherapie e.V. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://www.hp-physio-verband.de/>.

189. Verband der Osteopathen Deutschland e.V. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.osteopathie.de/krankenkassenliste>.
190. Verband Freier Osteopathen e.V. [Zugriff: 04.05.2022]. URL: <https://www.vfo.de/>.
191. 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: 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).
192. 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.
193. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
194. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
195. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490\\_Search\\_Filters\\_for\\_Economic\\_Evaluations\\_mg\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf).

## A7 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [58] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 149). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 149: Domänen des EUnetHTA Core Models

<b>EUnetHTA-Domäne</b>	<b>Informationen in den Abschnitten</b>
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	<b>Hintergrund</b> Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	<b>Nutzenbewertung</b> Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung</b> Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	<b>Ethische Aspekte</b> Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	<b>Soziale Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	<b>Rechtliche Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	<b>Organisatorische Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4

## A8 Studienlisten

### A8.1 Studienlisten Nutzenbewertung

#### A8.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Amiri S, Hasani J, Satkin M. Effect of exercise training on improving sleep disturbances: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Sleep Med* 2021; 84: 205-218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.013>.
2. Avni T, Reich S, Lev N et al. Iron supplementation for restless legs syndrome - A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2019; 63: 34-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.02.009>.
3. 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. <https://dx.doi.org/10.1080/09638288.2018.1453875>.
4. Kwon S, Jin C, Cho SY et al. Paeoniae Radix-containing herbal medicine for patients with restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2019; 35: 329-341. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.03.015>.
5. Marshall NS, Serinel Y, Killick R et al. Magnesium supplementation for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2019; 48: 101218. <https://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101218>.
6. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD007834. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007834.pub3>.
7. Xu XM, Liu Y, Jia SY et al. Complementary and alternative therapies for restless legs syndrome: An evidence-based systematic review. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 158-167. <https://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.003>.
8. Yang X, Yang B, Ming M et al. Efficacy and tolerability of intravenous iron for patients with restless legs syndrome: evidence from randomized trials and observational studies. *Sleep Med* 2019; 61: 110-117. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.040>.

#### A8.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

##### Nicht EN1

1. Grote L, Leissner L, Hedner J et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24(10): 1445-1452. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.22562>.
2. Lee CS, Lee SD, Kang SH et al. Comparison of the efficacies of oral iron and pramipexole for the treatment of restless legs syndrome patients with low serum ferritin. *Eur J Neurol* 2014; 21(2): 260-266. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.12286>.

3. Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W et al. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Mov Disord* 2017; 32(10): 1478-1482. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27040>.

4. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009; 10(9): 973-975. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.11.003>.

### **Nicht EN3**

1. Mitchell UH, Johnson AW, Myrer B. Comparison of two infrared devices in their effectiveness in reducing symptoms associated with RLS. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(5): 352-359. <https://dx.doi.org/10.3109/09593985.2010.502210>.

2. Pan W, Wang M, Li M et al. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 343201. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/343201>.

3. Zhang X, Chen WW, Huang WJ. Efficacy of the low-dose Saccharum iron treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Panminerva Med* 2015; 57(3): 109-113.

### **Nicht EN5**

1. Bablas V, Yap K, Cunnington D et al. Mindfulness-based stress reduction for restless legs syndrome: a proof of concept trial. (1868-8527).

2. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004; 5(3): 231-235. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2004.03.002>.

3. Raissi GR, Forogh B, Ahadi T et al. Corrigendum to "Evaluation of Acupuncture in the Treatment of Restless Legs Syndrome: A Randomized Controlled Trial" [*J Acupunct Meridian Stud* 10 (2017) 346-350]. *J Acupunct Meridian Stud* 2018; 11(6): 380. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jams.2018.08.001>.

4. Rajaram SS, Rudzinskiy P, Walters AS. Enhanced external counter pulsation (EECP) for restless legs syndrome (RLS): Preliminary negative results in a parallel double-blind study. *Sleep Medicine* 2006; 7(4): 390-391. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2006.03.008>.

5. Wali S, Shukr A, Boudal A et al. The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome. *Sleep Breath* 2015; 19(2): 579-583. <https://dx.doi.org/10.1007/s11325-014-1049-y>.

## **A8.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A8.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

Es wurden keine ökonomischen Übersichtsarbeiten zur Sichtung identifiziert.

**A8.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen****Nicht EÖ1**

1. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: Results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011; 26(1): 114-120.
2. Dodel R, Happe S, Peglau I, Mayer G, Wasem J, Reese JP et al. Health economic burden of patients with restless legs syndrome in a German ambulatory setting. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(5): 381-393.
3. Durgin T, Witt EA, Fishman J. The Humanistic and Economic Burden of Restless Legs Syndrome. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2015; 10(10): e0140632.
4. Meyers J, Candrilli S, Allen R, Manjunath R, Calloway M. Health care resource utilization and costs associated with restless legs syndrome among managed care enrollees treated with dopamine agonists. *Manag Care* 2012; 21(10): 44-51.
5. Nelles S, Koberlein 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* 2009; 104(5): 363-371.
6. Streatfeild J, Smith J, Mansfield D, Pezzullo L, Hillman D. The social and economic cost of sleep disorders. *Sleep* 2021; 44(11).

**Nicht EÖ2**

1. Durgin T, Witt EA, Fishman J. Correction: The Humanistic and Economic Burden of Restless Legs Syndrome. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2015; 10(12): e0145139.
2. Nhs. Ropinirole for idiopathic restless legs syndrome - horizon scanning review. England: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC); 2003. URL: <http://www.psy-flow.com/sites/psy-flow/files/docs/flow.pdf>.

**Nicht EÖ3**

1. Wallin J, Holmberg B, Widner H. [Dopaminergic agents in treating restless legs syndrome]. Sweden: The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2009. URL: [http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Dopaminerga\\_medel\\_restless\\_legs\\_syndrome\\_200904.pdf](http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Dopaminerga_medel_restless_legs_syndrome_200904.pdf).

**Nicht EN1**

1. Dodel R, Spottke A. Economic analysis of the Parkinson syndrome - Competence Network Parkinson. [German]. *Nervenheilkunde* 2007; 26(4): 256-259.

### **A8.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten**

#### **A8.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten**

1. Altunayoglu Cakmak V, Koc B, Nuhoglu I, Topbas M, Ucuncu SY, Deger O et al. Prevalence of restless legs syndrome in Trabzon in the northeast Black Sea Region of Turkey: co-morbidities, socioeconomic factors and biochemical parameters. *Neurol Res* 2015; 37(9): 751-762.
2. Bartl M, Trenkwalder C, Muntean M-L, Sixel-Döring F. Restless-legs-Syndrom: ein Update. *Nervenarzt* 2020; 91(10): 955-966.
3. Burman D. Sleep Disorders: Restless Legs Syndrome. [Review]. 2017; 1: 29-32.
4. Didriksen M, Rigas AS, Allen RP, Burchell BJ, Di Angelantonio E, Nielsen MH et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in an otherwise healthy population: results from the Danish Blood Donor Study. *Sleep Med* 2017; 36: 55-61.
5. Dodel R, Happe S, Peglau I, Mayer G, Wasem J, Reese JP et al. Health economic burden of patients with restless legs syndrome in a German ambulatory setting. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(5): 381-393.
6. Durgin T, Witt EA, Fishman J. The Humanistic and Economic Burden of Restless Legs Syndrome. 2015; 1(10): e0140632.
7. 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.
8. 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.
9. Heinrichs B, Pinsdorf C, Staab T. Ethische Aspekte des Off-Label-Use. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 2017; 21(1): 47-68.
10. Howard H, Kamat D. Restless Legs Syndrome in Children. [Review]. 2018; 1(12): e504-e506.
11. Krug H. Tun oder Unterlassen. Medikamentenverordnung im "Off-label use" innerhalb der Grenzen der Erstattungsfaehigkeit am Beispiel des Restless-legs-Syndroms. *Ethik in der Medizin*; 2005; 17(2): 159.
12. Mayer G, Frohnhofen H. Insomnie bei Demenzen. *Nervenheilkunde* 2021; 40(07): 511-516. 511.

13. Nelles S, Koberlein 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* 2009; 104(5): 363-371.
14. Ondo W. Restless Legs Syndrome "Patient Odyssey" survey of disease burden on patient and spouses/partners. 2018; 1: 51-53.
15. Ramsey CM, Spira AP, Carlson A, Earley C, Allen R, Lee HB. Restless legs syndrome symptomatology, attitudes and beliefs among treated and untreated individuals. 2012; 1(10): 1226-1231.
16. Richards K, Britt KC, Cuellar N, Wang Y, Morrison J. Clinical Decision-Making: Restless Legs Syndrome and Dementia in Older Adults. [Review]. 2021; 1(2): 265-274.
17. Scholz H, Benes H, Happe S, Bengel J, Kohlen R, Hornyak M. Psychological distress of patients suffering from restless legs syndrome: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 73.
18. Szentkiralyi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K. Socio-economic risk factors for incident restless legs syndrome in the general population. *J Sleep Res* 2012; 21(5): 561-568.
19. VIFOR PHARMA PRO. Fachinformation Ferinject® [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <http://viforpharma-pro.de/sites/default/files/2020-07/Ferinject%20FI%202020%2007.pdf>.

### **A8.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten**

1. 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.
2. Buchfuhrer MJ. Contemporary challenges and strategies for improving outcomes for patients with restless legs syndrome. *Am J Manag Care* 2012; 18(12 Suppl): S283-290.
3. Didriksen M, Rigas AS, Allen RP, Burchell BJ, Di Angelantonio E, Nielsen MH et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in an otherwise healthy population: results from the Danish Blood Donor Study. *Sleep Med* 2017; 36: 55-61.
4. Dodel R, Happe S, Peglau I, Mayer G, Wasem J, Reese JP et al. Health economic burden of patients with restless legs syndrome in a German ambulatory setting. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(5): 381-393.
5. Durgin T, Witt EA, Fishman J. The Humanistic and Economic Burden of Restless Legs Syndrome. 2015; 1(10): e0140632.
6. Fousek S, Domittner B, Nowak P. Health Literacy – Grundlagen und Vorschläge für die Umsetzung des RahmenGesundheitszieles „Die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung stärken.“ *Gesundheit Österreich GmbH*; 2012. (Wissenschaftlicher Endbericht).

7. Nelles S, Koberlein 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 2009; 104(5): 363-371.

8. Ondo W. Restless Legs Syndrome "Patient Odyssey" survey of disease burden on patient and spouses/partners. 2018; 1: 51-53.

9. Szentkiralyi A, Fendrich K, Hoffmann W, Happe S, Berger K. Socio-economic risk factors for incident restless legs syndrome in the general population. J Sleep Res 2012; 21(5): 561-568.

10. Varela MJ, Coin-Carvalho JE, Carvalho LB, Varela MV, Potasz C, Prado LB et al. Restless legs syndrome: a qualitative analysis of psychosocial suffering and interdisciplinary attention. 2013; 1(10): 1341-1352.

### **A8.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten und organisatorischen Aspekten**

1. AM-RL. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>.

2. AMG. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/).

3. Berufsverband der Yogalehrenden in Deutschland e.V. Yoga als Beruf [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.yoga.de/yoga-als-beruf/>.

4. Bundesärztekammer. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018 [online]. 26.06.2021 [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/aus-weiterfortbildung/weiterbildung/muster-weiterbildungsordnung/>.

5. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Satzungsleistungen [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. (Diese Krankenkassen erstatten OTC-Arzneimittel als Satzungsleistung). URL: <https://www.bpi.de/de/alle-themen/satzungsleistungen>.

6. Deutsche Apothekerzeitung. Wann ist Vitamin D ein Arzneimittel? [online]. [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://www.deutsche-apothekerzeitung.de/news/artikel/2016/05/31/wann-ist-vitamin-d-ein-arzneimittel>.

7. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention - Deutscher Sportärztebund. Die Bedeutung des Medizinproduktgesetzes (MPG) für Therapie- und Trainingsgeräte in der Rehabilitation und Prävention [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://www.dgsp.de/news/1/488464/nachrichten/die-bedeutung-des-medizinproduktgesetzes->

8. Euro-Informationen (GbR). Alternative Heilmethoden [online]. o.D. [Zugriff: 22.10.21]. URL: <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/leistungen-gesetzliche-krankenkassen/alternative-heilmethoden/>.
9. Fachverband sektoraler Heilpraktiker Physiotherapie e.V. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://www.hp-physio-verband.de/>.
10. GKV-Spitzenverband. Fortschreibung der Produktgruppe 09 "Elektrostimulationsgeräte" des Hilfsmittelverzeichnisses nach § 139 SGB V vom 04.12.2018. 2018.
11. GKV-Spitzenverband. Hilfsmittelverzeichnis [online]. [Zugriff: 20.04.2022]. URL: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home>.
12. Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL). Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (HeilM-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/12/>.
13. Heilpraktikergesetz. Gesetz über die berufsmäßige Ausübung der Heilkunde ohne Bestallung,. Bundesamt für Justiz; 2016. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/heilprg/>.
14. Hilfsmittel-Richtlinie. Richtlinie über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2021. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/13/>.
15. Iyengar Yoga Deutschland e.V. IYENGAR® YOGA ALS MARKE [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.iyengar-yoga-deutschland.de/iyengar-yoga/iyengar-yoga-als-marke/>.
16. MPDG. Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/>.
17. MPhG. Gesetz über die Berufe in der Physiotherapie (Masseur- und Physiotherapeutengesetz - MPhG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mphg/index.html>.
18. MVV-RL. Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss; 2021. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>.
19. NemV. Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV). Bundesamt für Justiz; 2017. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/nemv/>.
20. PhysTh-APrV. Ausbildungs- und Prüfungsverordnung für Physiotherapeuten. Bundesministerium der Justiz; 2019. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/physth-aprv/>.

21. SGB V. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Bundesministerium der Justiz; 2022. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/).
22. TRE Deutschland. TRE® – Zittern als Antwort auf Stress und Trauma [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.tre-deutschland.de/index.php>.
23. Verband der Osteopathen Deutschland e.V. Kostenerstattungen durch gesetzliche Krankenkassen [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://www.osteopathie.de/krankenkassenliste>.
24. Verbraucherzentrale. Eisen: Qualität nicht Quantität ist die Frage [online]. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/eisen-qualitaet-nicht-quantitaet-ist-die-frage-8026>.
25. VIFOR PHARMA PRO. Fachinformation Venofer® [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://viforpharma-pro.de/downloads/venofer-fachinformation>.
26. VIFOR PHARMA PRO. Fachinformation Ferinject® [online]. [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <http://viforpharma-pro.de/sites/default/files/2020-07/Ferinject%20FI%202020%2007.pdf>.
27. Wissenschaftliche Dienste. Heilpraktiker in Deutschland - Rechtsgrundlagen und aktuelle Diskussion. 2020. (Band WD 9 - 3000 - 043/20). URL: <https://www.bundestag.de/resource/blob/710020/60d8de59f2d4e5f98f5ce9f25f8df1e6/WD-9-043-20-pdf-data.pdf>.

## A9 Suchstrategien

### A9.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

#### A9.1.1 Bibliografische 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 [192] – 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

**Suche nach Primärstudien****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 21, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [193] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Restless Legs Syndrome/
2	(restless adj1 leg*).ti,ab.
3	or/1-2
4	randomized controlled trial.pt.
5	controlled clinical trial.pt.
6	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
7	drug therapy.fs.
8	or/4-7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	and/3,9
11	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
12	hi.fs. or case report.mp.
13	or/11-12
14	10 not 13
15	14 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations December 21, 2021

#	Searches
1	(restless adj1 leg*).ti,ab.
2	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
3	trial.ti.
4	or/2-3
5	and/1,4
6	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/

#	Searches
7	hi.fs. or case report.mp.
8	or/6-7
9	5 not 8
10	9 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2021 December 21

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [194] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	restless legs syndrome/
2	(restless adj1 leg*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(random* or double-blind*).tw.
5	placebo*.mp.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	7 not medline.cr.
9	8 not (exp animal/ not exp human/)
10	9 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
11	10 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

## 3. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Restless Legs Syndrome"]
#2	(restless near/1 leg*).ti,ab

#	Searches
#3	#1 or #2
#4	#3 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#5	#4 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#6	#5 in Trials

## A9.1.2 Studienregister

### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Interventional" AND AREA[ConditionSearch] restless legs

### 2. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
restless legs

## A9.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

### 1. *MEDLINE*

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 12, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Glanville [195] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	Restless Legs Syndrome/
2	(restless adj1 leg*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(economic\$ or cost\$).ti.
5	cost benefit analysis/
6	treatment outcome/ and ec.fs.
7	or/4-6
8	7 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
9	and/3,8
10	9 not (comment or editorial).pt.
11	10 and (english or german).lg.

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2022 January 12

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Glanville [195] – Embase G

#	Searches
1	restless legs syndrome/
2	(restless adj1 leg*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(Cost adj effectiveness).ab.
5	(Cost adj effectiveness).ti.
6	(Life adj years).ab.
7	(Life adj year).ab.
8	Qaly.ab.
9	(Cost or costs).ab. and Controlled Study/
10	(Cost and costs).ab.
11	or/4-10
12	and/3,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

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

#	Searches
1	("Restless Legs Syndrome"[mh])
2	(restless AND leg*)[Title] OR (restless AND leg*)[abs]
3	#2 OR #1

## A10 Interviewleitfaden für die Betroffenenbefragung

Wir bitten Sie um ein Interview, weil wir Erfahrungen von Personen sammeln wollen, die ein RLS mit nicht medikamentösen 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 nicht medikamentöse 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 nicht medikamentösen 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!

### A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.igwig.de](http://www.igwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Antony, Daniela	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Berghold, Andrea	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Gruböck, Anna	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Jeitler, Klaus	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Krenn, Cornelia	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Pentz, Richard	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Pfabigan, Doris	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Semlitsch, Thomas	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Stingl, Michael	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Stürzlinger, Heidi	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Zipp, Carolin	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein

#### Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Winkler, Roman	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B.

einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?