ThemenCheck Medizin

HTA-Bericht

Herbst-Winter-Depression

Führen nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen?

Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG

HTA-Nummer: HT18-04
Version: 1.0
Stand: 15.06.2020

IQWiG-Berichte – Nr. 933

IQWiG

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Herbst-Winter-Depression: Führen nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer

HT18-04

Beginn der Bearbeitung

04.10.2018

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
Internet: www.iqwig.de
www.themencheck-medizin.iqwig.de
ISSN: 1864-2500

Autorinnen und Autoren

- Barbara Nußbaumer-Streit, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Cochrane Österreich, Krems, Österreich
- Viktoria Titscher, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Angela Kaminski-Hartenthaler, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Ingrid Zechmeister-Koss, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich
- Christoph Strohmaier, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich
- Michal Stanak, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich
- Stephan Kallab, Niederösterreichische Landeskliniken-Holding, Abteilung Recht und Personal Abteilung, St. Pölten, Österreich
- Kai Nitschke, Universität Freiburg, Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung), Deutschland

Klinischer Berater

- Maximilian Huhn, Technische Universität München, Deutschland

Inhaltliches Review

- Ursula Griebler, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich

Autorin von HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt

- Jana Meixner im Auftrag der Donau-Universität Krems, Krems, Österreich

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

Schlagwörter: Phototherapie, Vitamin D, Saisonale affektive Störung, Nutzenbewertung, Systematische Übersichtsarbeit, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Phototherapy, Vitamin D, Seasonal Affective Disorder, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A12 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Herausgeberkommentar

Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?

Beim ThemenCheck Medizin des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können Versicherte und sonstige interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und der gesundheitsökonomischen Bewertung auch ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte einer Technologie untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem unter anderem auch Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt anschließend externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und gibt die HTA-Berichte heraus.

Im Jahr 2018 hat das IQWiG ein Wissenschaftlerteam der Donau-Universität Krems mit der Bearbeitung des ausgewählten Themas „Herbst-Winter-Depression: Führen nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen?“ beauftragt. Das Team setzte sich aus Methodikerinnen und Methodikern mit Erfahrung in der Erstellung von HTA-Berichten, Expertinnen und Experten mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Bearbeitung gesundheitsökonomischer, ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Fragen sowie einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie zusammen.

Warum ist der HTA-Bericht wichtig?

Menschen mit einer Herbst-Winter-Depression haben saisonal auftretende Symptome wie gedrückte Stimmung, Interesselosigkeit, fehlender Antrieb, extreme Müdigkeit oder Heißhungerattacken, die häufig mit einer Gewichtszunahme einhergehen. Die meisten Betroffenen erleben milde bis moderate depressive Episoden, die dennoch zu Einschränkungen im Berufs- und Privatleben führen können. Rund 2,5 % der Bevölkerung im deutschsprachigen Raum sind jährlich von einer Herbst-Winter-Depression betroffen und bei dem Großteil kommt die Erkrankung im darauffolgenden Jahr wieder [2-4]. Die Herbst-Winter-Depression wird oft erst spät oder sogar gar nicht erkannt. Dies hängt unter anderem mit der vorherrschenden gesellschaftlichen Wahrnehmung zusammen, dass die auftretenden

Symptome in gewisser Weise normal und eine Begleiterscheinung der dunklen Jahreszeit sind. Nicht selten hört man den Ausspruch: „Ich habe den Winterblues."

Wenn eine Herbst-Winter-Depression diagnostiziert wurde, wird diese häufig medikamentös (Antidepressiva) und / oder mit einer Psychotherapie behandelt. Betroffene und Behandler suchen aber auch nach Alternativen: Es wird vermutet, dass der Rückgang der Anzahl der Sonnenstunden im Herbst und Winter Auswirkungen auf den Körper hat und gegebenenfalls durch eine Lichttherapie kompensiert werden kann. Da infolge des weniger intensiven Sonnenlichts im Winter weniger Vitamin D im Körper gebildet wird, kann auch die Gabe von Vitamin D als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden.

Im vorliegenden HTA-Bericht sollte demnach der Frage nachgegangen werden, welchen Nutzen und Schaden Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie im Vergleich zueinander sowie jeweils im Vergleich zu Antidepressiva, einer Psychotherapie, Placebo oder keiner Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Herbst-Winter-Depression haben. Von Interesse waren dabei insbesondere die Auswirkungen auf die Sterblichkeit, die Ausprägung der Depressionssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?

Für die Bewertung des Nutzens und Schadens der Lichttherapie konnte das Wissenschaftlerteam der Donau-Universität Krems 21 aussagekräftige Studien mit meist mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit einschließen. In 16 Studien wurde die Lichttherapie mit Placebo verglichen, in 3 Studien mit einer kognitiven Verhaltenstherapie und in 2 Studien mit dem Antidepressivum Fluoxetin.

Für die Lichttherapie mittels Lichtlampen gab es Hinweise, dass diese die Depressionssymptomatik nach einer Interventionsdauer zwischen 2 und 8 Wochen stärker verbessert als eine Placebo-Behandlung. Diese Aussage bezieht sich auf die patientenrelevanten Aspekte Ansprechen auf die Therapie, Remission der Depression und Schweregrad der depressiven Symptome. Zudem gab es für den Vergleich der Lichtlampen mit Fluoxetin einen Anhaltspunkt, dass die Therapie mit dem Antidepressivum häufiger zu unerwünschten Ereignissen wie Schlafstörungen oder Herzrasen führt. Der Nutzen von Lichtlampen gegenüber Fluoxetin oder einer kognitiven Verhaltenstherapie war hingegen vergleichbar. Für die Lichttherapie mittels am Kopf angebrachter Lichtvorrichtungen gab es keine Hinweise, dass diese besser wirkt als Placebo.

Die Auswirkungen der Therapien auf die Sterblichkeit wurden in keiner Studie beziehungsweise die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die kognitive Funktionsfähigkeit jeweils nur in 1 Studie untersucht. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Lichttherapie, da die Betroffenen nur unmittelbar nach der 2- bis

8-wöchigen Therapiephase befragt, jedoch nicht länger nachbeobachtet wurden. Zur Behandlung einer Herbst-Winter-Depression mit Vitamin D konnte das externe Wissenschaftlerteam keine Studien identifizieren.

Die Kosten einer Lichttherapie mittels Lichtlampe, die sich aus dem Gerätepreis und den Kosten für begleitende ärztliche oder psychotherapeutische Gespräche zusammensetzen, sind ähnlich zu den Kosten einer Vitamin-D- beziehungsweise Fluoxetin-Therapie in ihrer jeweils gängigen Mindestdauer. Einzig die kognitive Verhaltenstherapie, in Gruppen- oder Einzelsitzung, verursacht weit höhere Kosten. Die Behandlungskosten von Fluoxetin oder einer kognitiven Verhaltenstherapie werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen, die Kosten von Licht- oder Vitamin-D-Therapie in der Regel nicht. Allerdings bezuschussen einige gesetzliche Krankenkassen die Lichttherapie, sofern eine Herbst-Winter-Depression ärztlich diagnostiziert wurde. Es konnten 2 gesundheitsökonomische Studien identifiziert werden, in denen die Lichttherapie mit einer kognitiven Verhaltenstherapie verglichen wurde. Laut dem externen Wissenschaftlerteam war die Aussagekraft der Studien aufgrund von methodischen Limitationen sowie mangels einer Übertragbarkeit des US-amerikanischen Settings auf das deutsche Gesundheitssystem jedoch stark eingeschränkt.

Grundsätzlich sind Personen mit Herbst-Winter-Depression eine vulnerable Patientengruppe: Bei rund der Hälfte der Betroffenen ist eine psychische Erkrankung in der Familie bekannt und neben den psychischen Belastungen treten teilweise auch physische Begleiterkrankungen wie Übergewicht oder koronare Herzerkrankungen auf. Betroffene mit Herbst-Winter-Depression werden zwar weniger stark in der Gesellschaft stigmatisiert als Betroffene mit einer anderen Form der Depression, dennoch mangelt es an gesellschaftlicher Akzeptanz der Erkrankung. Die Herbst-Winter-Depression wird oft als eine Begleiterscheinung der dunklen Jahreszeit oder „Wintermüdigkeit“ wahrgenommen. Vor diesem Hintergrund verwundert es nicht, dass sowohl Betroffene als auch Ärztinnen und Ärzte vielmehr von einer durch biologische Prozesse verursachten als einer psychischen Erkrankung sprechen.

Die Lichttherapie und die Vitamin-D-Therapie könnten unter der Annahme einer körperlichen Mangelerscheinung mögliche Behandlungsoptionen darstellen. Allerdings lässt sich zum Nutzen und Schaden von Vitamin D bei Herbst-Winter-Depression aufgrund fehlender Studien keine Aussage treffen. Dies spiegelt sich in der aktuellen Versorgungspraxis wider: Vitamin D wird momentan nicht bei einer Herbst-Winter-Depression empfohlen und nur bei ausgewählten Erkrankungen oder einem laborbestätigten Vitaminmangel verschrieben. Derzeit werden Antidepressiva, Lichttherapie oder kognitive Verhaltenstherapie in Leitlinien empfohlen [5,6]. Der Wunsch der Patientinnen und Patienten nach einer weniger invasiven Alternative zu den häufig verschriebenen Antidepressiva führt auch zu einer erhöhten Akzeptanz von anderen Maßnahmen wie Licht- oder Vitamin-D-Therapie. Jedenfalls ist dies gemäß den Erfahrungen des externen Wissenschaftlerteams der Fall.

Gegenüber der kognitiven Verhaltenstherapie können Betroffene die Einnahme von Fluoxetin oder Vitamin D sowie die Anwendung der Lichttherapie unter ärztlicher Begleitung in der häuslichen Umgebung selbst vornehmen. Sofern die Lichtlampe selbst angeschafft wird, kann diese bei einer erneut auftretenden depressiven Episode im Herbst und Winter ohne zusätzliche Kosten wieder zur Anwendung kommen. Dadurch, dass die Lichttherapie nur von einigen wenigen gesetzlichen Krankenkassen bezahlt oder bezuschusst wird, sind die Zugangsvoraussetzungen unterschiedlich. Können die Kosten für eine Lichttherapie nicht privat getragen werden und die Patientin oder der Patient möchte nicht zu einer anderen Krankenkasse wechseln, ist sie oder er bei der Therapiewahl auf die medikamentösen und psychotherapeutischen Leistungen beschränkt, die erstattungsfähig sind. Unabhängig davon muss jede Ärztin beziehungsweise jeder Arzt über alle Therapieoptionen aufklären, sofern diese gleichermaßen medizinisch indiziert sind, zum medizinischen Standard gehören und beispielsweise eine Antidepressivatherapie ersetzen können. Aus organisatorischer Perspektive führt die Anwendung von Lichttherapie zu keinem höheren Ressourcenaufwand oder einer Verschiebung von Leistungen, da sie durch dieselben Behandler begleitet werden kann.

Die Bewertung des Wissenschaftlerteams der Donau-Universität Krems wird vom IQWiG bestätigt: Die Lichttherapie mittels Lichtlampe kann eine Alternative zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression sein. In den veröffentlichten Studien wurde gezeigt, dass Lichtlampen die Ausprägung der Depressionssymptomatik nach einer Interventionsdauer zwischen 2 und 8 Wochen stärker verbesserten als Placebo. Zudem waren sie im Vergleich zum Antidepressivum Fluoxetin mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Lichtlampen können von der oder dem Betroffenen einfach und zeitlich flexibel zu Hause angewendet und müssen nur einmalig angeschafft werden. Zum Nutzen und Schaden der Vitamin-D-Therapie bei Herbst-Winter-Depression kann keine Aussage getroffen werden, da entsprechende Studien fehlen.

Wie geht es weiter?

Für ein umfassenderes Bild sind noch weitere aussagekräftige Studien wünschenswert, die den langfristigen Nutzen und Schaden der Lichtlampen, ihre Auswirkungen auf zusätzliche patientenrelevante Aspekte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Lichtlampen im Vergleich zu anderen etablierten Therapien untersuchen. Darüber hinaus besteht ein genereller Forschungsbedarf zur Behandlung einer Herbst-Winter-Depression mit Vitamin D. Unabhängig von der Frage nach der sichersten und wirksamsten Therapie soll der vorliegende HTA-Bericht dazu beitragen, die Herbst-Winter-Depression stärker ins Blickfeld der Öffentlichkeit zu rücken und somit das Bewusstsein für eine Erkrankung zu schärfen, die sich auf die soziale und berufliche Funktionsfähigkeit der Betroffenen auswirken kann.

Literatur

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V): Gesetzliche Krankenversicherung; (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 22.03.2020 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.

2. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Wacker HR. Seasonality in affective disorders in Switzerland. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003; (418): 92-95.

3. Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M, Papageorgiou K, Kasper S, Winkler D. Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria. Eur Psychiatry 2016; 32: 28-33.

4. Schwartz PJ, Brown C, Wehr TA, Rosenthal NE. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. Am J Psychiatry 1996; 153(8): 1028-1036.

5. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression: Langfassung; Version 5 [online]. 2015 [Zugriff: 14.05.2020]. URL: https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers5-lang.pdf.

6. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and managment. London: NICE; 2020. (NICE Clinical Guidelines; Band 90). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741.

HTA-Kernaussagen

Fragestellung des HTA-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

1. die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie im Vergleich zueinander, zu einer Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder Psychotherapie (entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA zuzüglich systemischer Therapie), zu einer Scheinbehandlung (Placebo) oder zu keiner Behandlung (Warteliste), jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Herbst-Winter-Depression hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
2. die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Behandlung mit Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, keiner Behandlung, einer Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder zu Psychotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Herbst-Winter-Depression entstehen,
3. die Bewertung der Kosteneffektivität von Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, keiner Behandlung, einer Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder zu Psychotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Herbst-Winter-Depression sowie
4. die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie verbunden sind.

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression mit Lichttherapie wurden 21 Studien mit Daten zu insgesamt 1441 Erwachsenen identifiziert. 16 Studien verglichen Lichttherapie mit Placebo, 3 mit kognitiver Verhaltenstherapie und 2 mit dem Antidepressivum Fluoxetin. Studien, die Lichttherapie mit anderen Formen der Psychotherapie oder mit anderen Antidepressiva verglichen, wurden nicht gefunden. Als Lichttherapie kam in 4 Studien eine am Kopf angebrachten Lichtvorrichtung (head-mounted unit; HMU) zum Einsatz, ansonsten wurden Lichtlampen verwendet. 2 Studien untersuchten zusätzlich zur Lichttherapie mit Lichtlampen den Effekt von Sonnenaufgangssimulation. Zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression mit Vitamin D wurde keine Studie identifiziert. Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Vitamin-D-Behandlung bei Herbst-Winter-Depression sind daher nicht möglich.

Eine gemeinsame Betrachtung von Lichttherapie, unabhängig von der Art der Lichttherapie, im Vergleich zu Placebo gibt keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf die Endpunkte

Ansprechen auf Therapie (Response), Remission der Depression, Schweregrad depressiver Symptome, Funktionsfähigkeit und unerwünschte Ereignisse. Zu den Endpunkten Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Subgruppenanalysen, die Lichttherapie mit Lichtlampen bzw. mit HMUs gesondert betrachten, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. So gibt es Hinweise auf einen kurzfristigen Nutzen von Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf depressionsbezogene Endpunkte (Response, Remission, Schweregrad depressiver Symptome). Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass dadurch mehr oder weniger unerwünschte Ereignisse auftreten oder sich die kognitive Funktionsfähigkeit verändert. Für Lichttherapie mit HMUs kann hingegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf Response, Remission, Schwegrad depressiver Symptome und unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden. Für den Endpunkt Funktionsfähigkeit liegen für diesen Vergleich keine Daten vor.

Für Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo gibt es einen Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf Response, jedoch keinen für Remission, Schweregrad depressiver Symptome oder unerwünschte Ereignisse. Zu den Endpunkten Mortalität, Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für diesen Vergleich keine Daten vor.

Generell bleibt unklar, wie sich Lichttherapie im Vergleich zu Placebo langfristig auswirkt, da die Endpunkte am Ende der 2 bis 8-wöchigen Intervention erhoben wurden.

Der direkte Vergleich mit anderen Therapiemöglichkeiten gibt keinen Anhaltspunkt, dass Lichttherapie mittels Lichtlampen einen höheren Nutzen als das Antidepressivum Fluoxetin oder kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression aufweist. Bei allen 3 Interventionen waren nach 5 bis 8 Wochen Response- bzw. Remissionsraten von rund 50 % zu beobachen und der Schweregrad depressiver Symptome vergleichbar. 2 Studien untersuchten zusätzlich die Langzeitwirkung von Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie und zeigten nach einem Jahr ähnliche Remissionsraten. Es gibt einen Anhaltspunkt, dass Fluoxetin während der Behandlung häufiger zu Nebenwirkungen führt als Lichttherapie mit Lichtlampen. Dieser Anhaltspunkt liegt für kognitive Verhaltenstherapie nicht vor. Zu Mortalität und Funktionsfähigkeit liegen sowohl für den Vergleich Lichttherapie vs. Fluoxetin als auch für Lichttherapie vs. kognitive Verhaltenstherapie keine Daten vor. Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen nur für den Vergleich Lichttherapie vs. Fluoxetin vor und geben keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Lichttherapie. Aussagen zum Nutzen und Schaden von Lichttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva oder anderen Formen der Psychotherapie sind nicht möglich, da hierzu keine Studien gefunden wurden.

Die Interventionskosten für eine 4-wöchige Lichttherapie mittels Lichtlampe belaufen sich bei einem Gerätepreis von 100 € samt Kosten für Gespräche auf ca. 202 €. Die Kosten ähneln demnach jenen einer 6-wöchigen Antidepressivatherapie mit Fluoxetin (ca. 184,91 bis

190,10 €), sind aber geringer als für eine kognitive Verhaltenstherapie. Die Gesamtkosten für eine kognitive Verhaltenstherapie mit einer Dauer von 4 Wochen, 2-mal wöchentlich, betragen 834,67 € in einer Gruppe von 8 Personen und 1359,92 € bei Einzeltherapie. Eine Behandlung mit Vitamin D verursacht mit ca. 182 € die geringsten Interventionskosten. Anzumerken ist, dass Kosten für ein Lichttherapiegerät nur einmalig anfallen, was bei neuerlich auftretenden depressiven Episoden in darauffolgenden Wintern relevant wäre.

Die beiden identifizierten gesundheitsökonomischen Studien verglichen Lichttherapie mit kognitiver Verhaltenstherapie oder keiner Behandlung. Sie wurden in den USA durchgeführt und waren aufgrund methodischer Limitationen in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt. Daher ist keine Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem gegeben.

Aktuell werden in Deutschland die Kosten für Lichttherapie und für Vitamin-D-Therapie in der Regel nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen, die Kosten für eine Behandlung mit Antidepressiva und Psychotherapie hingegen schon. Medikamentöse Therapie mit Antidepressiva stellt in Deutschland derzeit auch die häufigste Behandlungsmethode akuter Herbst-Winter-Depression dar. Die fehlende Kostenübernahme von Therapien kann zum einen die Wahl der Behandlungsoptionen beeinflussen, zum anderen soziale Ungleichheit fördern.

Ethisch und sozial herausfordernd sind im Zusammenhang mit Herbst-Winter-Depression vor allem die in der Gesellschaft vorhandenen Zweifel, ob Herbst-Winter-Depression tatsächlich ein Krankheitsbild darstellt oder eine „normale“ Begleiterscheinung der dunklen Jahreszeit ist. Hier sollte ein verstärktes Bewusstsein für Herbst-Winter-Depression bei Ärztinnen und Ärzten geschaffen werden, was in weiterer Folge verzögerten oder ausbleibenden Diagnosen und Behandlungen von Herbst-Winter-Depression vorbeugen kann. Ärztinnen und Ärzte sind auch rechtlich dazu verpflichtet, über alle vorhandenen Therapiemöglichkeiten einer Behandlung von Herbst-Winter-Depression aufzuklären und eine informierte Einwilligung der Betroffenen in die Behandlung einzuholen. Die Umsetzung von Lichttherapie sowie von Vitamin-D-Therapie würde aus organisatorischer Sicht zu keinem erhöhten Personalbedarf führen, da beides selbstständig von den Betroffenen umgesetzt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Herausgeberkommentar 5

HTA-Kernaussagen 10

Abbildungsverzeichnis 20
Tabellenverzeichnis 21
Abkürzungsverzeichnis 23

HTA-Überblick 28

1 Hintergrund 28
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag 28
1.2 Medizinischer Hintergrund 28
1.2.1 Definition und Epidemiologie 28
1.2.2 Behandlung 29
1.3 Inanspruchnahme 31
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden 32
2 Fragestellungen 33
3 Methoden 34
3.1 Methoden der Nutzenbewertung 34
3.2 Methoden der gesundheitsökonomischen Bewertung 36
3.2.1 Interventionskosten 36
3.2.2 Kosteneffektivität 36
3.3 Methoden der Aufarbeitung ethischer Aspekte 37
3.4 Methoden der Aufarbeitung sozialer und organisatorischer Aspekte 37
3.5 Methoden der Aufarbeitung rechtlicher Aspekte 38
3.6 Interviews mit Betroffenen 38
4 Ergebnisse: Nutzenbewertung 39
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung 39
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 39
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte 40
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene 42

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 42
4.5.1 Mortalität 43
4.5.2 Ansprechen auf die Therapie (Response) 43
4.5.3 Remission der Depression 44
4.5.4 Schweregrad der depressiven Symptome 46
4.5.5 Funktionsfähigkeit 47
4.5.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 48
4.5.7 Unerwünschte Ereignisse 48
4.6 Landkarte der Beleglage 50
4.7 Diskussion 51
5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung 53
5.1 Interventionskosten 53
5.1.1 Lichttherapie 53
5.1.2 Vitamin-D-Therapie 54
5.1.3 Antidepressiva der 2. Generation bzw. SSRI: Fluoxetin 55
5.1.4 Psychotherapie/Kognitive Verhaltenstherapie 56
5.2 Kosteneffektivität 56
5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung 56
5.2.2 Charakteristika und Ergebnisse der Kosteneffektivität der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 56
5.2.3 Berichtsqualität und methodische Qualität 59
5.2.4 Übertragbarkeit 61
5.2.5 Diskussion 62
6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte 63
6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten 63
6.1.1 Ethische Herausforderungen in der Patientenzielgruppe 63
6.1.2 Ethische Herausforderungen bezüglich der Erkrankung 63
6.1.3 Ethische Herausforderungen, die Interventionen betreffend 64
6.1.4 Ethische Herausforderungen bezüglich der Bewertung 64
6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten 64
6.2.1 Soziales Konstrukt/Verständnis von SAD 65
6.2.2 Soziales Bild/Verständnis der Intervention 65
6.2.3 Soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Intervention 66
6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten 67
6.3.1 Informierte Einwilligung in die Behandlung und Aufklärungspflicht über Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie als Behandlungsalternative 67

6.3.2 Ärztliche Verschwiegenheitspflicht und Datenschutz 67
6.3.3 Marktzulassung 67
6.3.4 Allgemeine rechtliche Grundlagen zur Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen 68
6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten 68
6.4.1 Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung 68
6.4.2 Einfluss auf Prozesse 69
7 Zusammenführung der Ergebnisse 70
7.1 Domänenübergreifende Betrachtung 72
8 Diskussion 74
8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen 74
8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien 75
8.3 Kritische Reflexion des Vorgehens 75
9 Schlussfolgerung 77

HTA-Details 80

A1 Projektverlauf 80
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts 80
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf 81
A1.2.1 Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum Berichtsprotokoll 81
A1.2.2 HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht 84
A2 Details der Methoden 85
A2.1 Methodik gemäß Berichtsprotokoll 85
A2.1.1 Nutzenbewertung 85
A2.1.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien 85
A2.1.1.1.1 Population 85
A2.1.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 85
A2.1.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 86
A2.1.1.1.4 Studientypen 86
A2.1.1.1.5 Studiendauer 86
A2.1.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss 87
A2.1.1.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf 88
A2.1.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 88
A2.1.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung 88

A2.1.1.2.1 Informationsquellen ... 88
A2.1.1.2.2 Selektion relevanter Studien ... 89
A2.1.1.3 Informationsbewertung und Synthese ... 90
A2.1.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien ... 90
A2.1.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ... 90
A2.1.1.3.3 Metaanalysen ... 91
A2.1.1.3.4 Sensitivitätsanalysen ... 92
A2.1.1.3.5 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikatoren ... 92
A2.1.1.3.6 Aussagen zur Beleglage ... 93
A2.1.2 Ökonomische Bewertung ... 93
A2.1.2.1 Interventionskosten ... 93
A2.1.2.2 Kosteneffektivität ... 94
A2.1.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersichtsarbeit ... 94
A2.1.2.2.1.1 Studientypen ... 94
A2.1.2.2.1.2 Gesundheitssystem und geografischer Bezug ... 94
A2.1.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien ... 94
A2.1.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung ... 95
A2.1.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen ... 95
A2.1.2.2.3 Informationsbewertung ... 96
A2.1.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese ... 96
A2.1.3 Ethische Aspekte ... 97
A2.1.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen ... 97
A2.1.3.2 Informationsbeschaffung ... 97
A2.1.3.3 Informationsaufbereitung ... 97
A2.1.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte ... 98
A2.1.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen ... 98
A2.1.4.2 Informationsbeschaffung ... 98
A2.1.4.3 Informationsaufbereitung ... 99
A2.1.4.4 Domänenübergreifenden Zusammenführung ... 99
A2.2 Methode der Betroffenen-Interviews ... 100
A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung ... 101
A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung ... 101
A3.1.1 Primäre Informationsquellen ... 101

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken ... 101
A3.1.1.2 Studienregister ... 103
A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 103
A3.1.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden ... 104
A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken ... 104
A3.1.2.3 Anhörung ... 104
A3.1.3 Resultierender Studienpool ... 104
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 106
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 107
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 107
A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 133
A3.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 134
A3.3.1 Ergebnisse aus Betroffenen-Interviews ... 134
A3.3.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 135
A3.3.3 Mortalität ... 136
A3.3.4 Ansprechen auf Therapie (Response) ... 136
A3.3.5 Remission der Depression ... 143
A3.3.6 Schweregrad der depressiven Symptome ... 152
A3.3.7 Funktionsfähigkeit ... 162
A3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 163
A3.3.9 Unerwünschte Ereignisse ... 164
A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung ... 171
A4.1 Bestimmung der Interventionskosten ... 171
A4.1.1 Behandlungsplan und -ablauf ... 172
A4.1.1.1 Lichttherapie ... 173
A4.1.1.2 Vitamin D_3 ... 175
A4.1.1.3 Antidepressiva der 2. Generation, SSRI Fluoxetin ... 176
A4.1.1.4 Psychotherapie/Kognitive Verhaltenstherapie in einer Gruppe ... 178
A4.2 Kosteneffektivität ... 191
A4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 191
A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen ... 191
A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 193
A4.2.1.3 Resultierender Studienpool ... 193
A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 194
A4.2.2.1 Studiendesign und Vorgehensweise der Studien ... 198
A4.2.3 Ergebnisse zur Kosteneffektivität ... 206

A4.2.4 Berichtsqualität und methodische Studienqualität 212
A4.2.5 Übertragbarkeit 221
A4.2.6 Diskussion 223
A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.224
A5.1 Ethische Aspekte.....224
A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologien 224
A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte..... 224
A5.1.2.1 Ethische Herausforderungen in der Patientenzielgruppe 225
A5.1.2.2 Ethische Herausforderungen bezüglich der Erkrankung 226
A5.1.2.3 Ethische Herausforderungen, die Interventionen betreffend..... 228
A5.1.2.4 Ethische Herausforderungen bezüglich des Assessments..... 229
A5.2 Soziale Aspekte.....250
A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologien..... 250
A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte 250
A5.3 Rechtliche Aspekte 256
A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologien..... 256
A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte 258
A5.3.2.1 Informierte Einwilligung in die Behandlung und Aufklärungspflicht über Lichttherapie/Vitamin-D-Behandlung als Behandlungsalternative . 258
A5.3.2.2 Ärztliche Verschwiegenheitspflicht und Datenschutz 260
A5.3.2.3 Marktzulassung..... 260
A5.3.2.4 Allgemeine rechtliche Grundlagen zur Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen 262
A5.4 Organisatorische Aspekte 271
A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologien 271
A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte..... 271
A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht.....277
A7 Literatur.....278
A8 Topics des EUnetHTA Core Models 295
A9 Studienlisten.....296
A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung.....296
A9.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien..... 296
A9.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichtsarbeiten..... 298
A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen..... 299
A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....307

A9.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien 307
A9.2.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichtsarbeiten 307
A9.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen 308
A9.3 Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten 309
A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten 309
A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten 311
A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten 312
A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten 314
A10 Suchstrategien 315
A10.1 Suchstrategien Nutzenbewertung und gesundheitsökonomische Bewertung 315
A10.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken 315
A10.1.2 Suche in Studienregistern 320
A10.2 Suchstrategie Ethische Aspekte 321
A11 E-Mail-Anfragen zur ökonomischen Bewertung 327
A12 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und von Betroffenen 328

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung und der Studienselektion 102
Abbildung 2: Lichttherapie versus Placebo – „Response“ 142
Abbildung 3: Subgruppenanalyse – Lichttherapie mit HMU oder mit Lichtlampe versus Placebo – „Response“ 142
Abbildung 4: Lichttherapie versus Fluoxetin – „Response“ 143
Abbildung 5: Lichttherapie versus Placebo – „Remission“ 150
Abbildung 6: Funnel-Plot zu Lichttherapie versus Placebo – „Remission“ 150
Abbildung 7: Subgruppenanalyse, Lichttherapie mit HMU oder mit Lichtlampe versus Placebo – „Remission“ 151
Abbildung 8: Lichttherapie versus Fluoxetin – „Remission“ 151
Abbildung 9: Lichttherapie versus kognitive Verhaltenstherapie – „Remission“ 152
Abbildung 10: Lichttherapie versus Placebo – „Schweregrad depr. Symptome“ 159
Abbildung 11: Funnel-Plot zu Lichttherapie versus Placebo – „Schweregrad depr. Symptome“ 159
Abbildung 12: Subgruppenanalyse, Lichttherapie mit HMU oder Lichtlampe versus Placebo – „Schweregrad depr. Symptome“ 160
Abbildung 13: Lichttherapie versus Fluoxetin – „Schweregrad depr. Symptome“ 160
Abbildung 14: Lichttherapie versus kognitive Verhaltenstherapie – „Schweregrad depr. Symptome“ 161
Abbildung 15: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion 192

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte 41
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte..... 50
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 87
Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit 93
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung 95
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 103
Tabelle 7: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 104
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung..... 105
Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse 106
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 107
Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien 118
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen..... 125
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... 133
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene..... 135
Tabelle 15: Ergebnisse zu Ansprechen auf Therapie (Response)..... 137
Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression 144
Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome..... 153
Tabelle 18: Ergebnisse zu Funktionsfähigkeit 162
Tabelle 19: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität..... 163
Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen..... 165
Tabelle 21: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) 180
Tabelle 22: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) 183
Tabelle 23: Zuzahlungen 186
Tabelle 24: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) 187
Tabelle 25: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr..... 188
Tabelle 26: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung..... 193

Tabelle 27: Studiencharakteristika 199
Tabelle 28: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation 200
Tabelle 29: Daten zum Nutzen 201
Tabelle 30: Daten zu Nutzwerten 202
Tabelle 31: Daten zu Kosten 203
Tabelle 32: Ergebnisse Kosteneffektivität 208
Tabelle 33: Bewertung der Berichtsqualität 216
Tabelle 34: Bewertung der Übertragbarkeit 222
Tabelle 35: Ethische Aspekte 231
Tabelle 36: Informationsaufbereitung soziokultureller Aspekte 251
Tabelle 37: Einbezogene Dokumente 257
Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte – Lichttherapie 265
Tabelle 39: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte – Vitamin-D-Behandlung 269
Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten .. 272
Tabelle 41: Domänen des EUnetHTA Core Models 295
Tabelle 42: Suchbegriff Datenbank BELIT 321
Tabelle 43: Suchbegriffe Datenbank CINAHL 321
Tabelle 44: Suchbegriff Datenbank ETHICSWEB 323
Tabelle 45: Suchbegriff Datenbank EthxWeb 323
Tabelle 46: Suchbegriffe Datenbank MEDLINE 323
Tabelle 47: Suchbegriffe Datenbank PsycINFO 325
Tabelle 48: Suchbegriff Datenbank Scopus 326

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
AN	Ausschlusskriterien Nutzenbewertung
Art(t).	Artikel (plural)
AT-Ansatz	As-treated-Ansatz
atyp.	atypisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BDI-II	Beck Depressions-Inventar 2. Version
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBI	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BS	Benannte Stelle
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBA	Cost-Benefit-Analysis / Kosten-Nutzen-Analyse
CE	Conformité Européenne / Europäische Konformität
CEA	Cost-Effectiveness-Analysis / Kosten-Effektivitäts-Analyse
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards / Leitlinie zur Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Evaluationen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials / Standards zur Berichterstattung randomisierter klinischer Studien
CPT	Current Procedural Terminology / Aktuelle Verfahrensterminologie
CUA	Cost-Utility-Analysis / Kosten-Nutzwert-Analyse
depr.	depressiv oder Depression
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups / diagnosebezogene Fallgruppen
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung

Abkürzung	Bedeutung
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen – 5. Auflage
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel-Agentur
EN	Einschlusskriterien Nutzenbewertung
EÖ	Einschlusskriterien Ökonomie
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment / Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
f	folgende
ff	fortfolgende
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ges.ök.	gesundheitsökonomisch
ggf.	gegebenenfalls
gesetzl. KK	gesetzliche Krankenkassen
GKV	gesetzliche Krankenversicherungen
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HDRS	Hamilton Depressions-Skala
HDRS/atyp.	Hamilton Depressions-Skala Supplement für atypische Symptome
HeilM-RL	Heilmittelrichtlinie
HMU	Head-Mounted Unit / am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung
HRQOL	Health-related Quality of Life / Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HTA	Health Technology Assessment / Gesundheitstechnologiebewertung
HVPI	Harmonisierter Verbraucherpreisindex
ICD-10	International Classification of Disease / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Ausgabe
ICER	inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analyse
idR	in der Regel
I.E.	Internationale Einheit
IFA	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten

Abkürzung	Bedeutung
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research / Internationale Gesellschaft für Pharmaökonomie und Outcome Forschung
IT-Ansatz	Intended-Treatment-Ansatz
ITT	Intention to treat
k. A.	keine Angaben
KBV	kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkasse
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
KZT	Kurzzeittherapie
LED	Leuchtdiode
LE-Perspektive	Leistungserbringerperspektive
lit.	Litera
LQ	gesundheitsbezogene Lebensqualität
lS	letzter Satz
LT	Lichttherapie
m	männlich
max.	maximal
MBO	(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte
MCDT	minimaler Kontakt und verzögerte Behandlung
MD	mittlere Differenz
MDR	Medical Device Regulation / Medizinprodukteverordnung
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen
Min.	Minute
mind.	mindestens
MPG	Medizinproduktegesetz
MPV	Medizinprodukteverordnung
MW	Mittelwert
mwN	mit weiteren Nachweisen

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer
n. b.	nicht berechenbar
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NetzG-RLP e.V.	Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit in Rheinland-Pfalz eingetragener Verein
NIH	National Institutes of Health
Nr.	Nummer
Nrn.	Nummern
n. s.	nicht statistisch signifikant
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
n. z.	nicht zutreffend
OP-Ansatz	Opportunitätskosten-Ansatz
OR	Odds Ratio
OTC	over the counter / rezeptfreies Medikament
Pat	Patient
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychosomatik
P-Perspektive	Patientenperspektive
psychiatr. Beh.	psychiatrische Behandlung
psycholog.	psychologisches
QALY	Quality-adjusted Life Year / qualitätsangepasstes Lebensjahr
QALYG	QALY Gained / qualitätsangepasstes Lebensjahr gewonnen
Q-LES-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire / Fragebogen zur Lebensqualität und Zufriedenheit
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomized controlled Trial / randomisierte kontrollierte Studie
RIS	Rechtsinformationssystem
RL	Richtlinie
RR	relatives Risiko
Rz	Randziffer
S	Satz
SAD	saisonal abhängige Depression (Herbst-Winter-Depression)
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
sens. Analyse	Sensitivitätsanalyse

Abkürzung	Bedeutung
SF-20	Gesundheitsfragebogen, entwickelt für die Medical Outcome Studie
SGA	Second Generation Antidepressants / Antidepressiva der 2. Generation
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGH-ADS	strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – atpyical depression supplement (Nachfolge-Skala der SIGH-SAD)
SIGH-SAD	strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression
SMD	standardisierte mittlere Differenz
sq ft	square feet / Quadratfuß (entspricht 0,09 Quadratmetern)
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
StGB	Strafgesetzbuch
StPO	Strafprozessordnung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tbl.	Tablette
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
tlw.	teilweise
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
Vgl.	Vergleich
VO	Verordnung
vs.	versus
W	Woche
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZPO	Zivilprozessordnung

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 Patientenvertretern 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 zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (www.themencheck-medizin.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 Definition und Epidemiologie

Die Herbst-Winter-Depression ist eine saisonal abhängige Depression (SAD), die meist im Herbst / Winter beginnt und im Frühling / Sommer wieder aufhört [1]. Laut der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) stellt die saisonal depressive Störung nach F33 einen Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung mit saisonalem Muster dar [2]. Gemäß dem amerikanischen Klassifikationssystem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM-5) liegt eine SAD dann vor, wenn depressive Episoden in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Jahren im gleichen Zeitraum auftreten und nicht durch andere Umstände erklärt werden können, etwa den Arbeitsplatzverlust bei Saisonarbeiterinnen und Saisonarbeitern [3]. Die „Winterform“ ist die am häufigsten verbreitete Art der SAD; Betroffene entwickeln depressive Symptome im Herbst / Winter, und diese verschwinden erst im Frühling wieder vollständig. Selten wird eine „Sommerform“ beschrieben, bei der depressive Symptome ausschließlich im Sommer auftreten [3]. Der vorliegende Bericht fokussiert auf die Winterform von SAD – auch als Herbst-Winter-Depression bekannt. Im Bericht wird folglich der Begriff SAD synonym für die Herbst-Winter-Depression verwendet.

SAD-Patientinnen und -Patienten leiden nicht nur an typischen Symptomen einer Depression wie depressiver, gedrückter Stimmung, fehlendem Antrieb oder Interessenverlust und Freudlosigkeit, sondern häufig auch an untypischen Symptomen wie Heißhunger auf Kohlenhydrate, erhöhtem Schlafbedürfnis oder Gewichtszunahme [4]. Die meisten SAD-Patientinnen und -Patienten erleben milde bis moderate depressive Episoden und werden seltener von Suizidgedanken heimgesucht als nicht saisonal Depressive. Dennoch sind Betroffene im Winter eingeschränkt funktionsfähig; die Erkrankung wirkt sich negativ auf das Privat- und Berufsleben aus [5,6].

Die Prävalenz von SAD ist in nördlichen Ländern höher als in südlichen, in Europa und in den USA liegt sie zwischen 1 % und 10 %. Während für Deutschland keine Prävalenzdaten vorliegen, berichten Erhebungen aus Österreich und der Schweiz, dass in diesen Breiten rund 2,5 % der Bevölkerung pro Jahr von SAD betroffen sind [7,8].

Laut einer Studie aus Deutschland erleiden rund 80 % der Personen, bei denen eine SAD diagnostiziert wurde, auch im darauffolgenden Winter eine depressive Episode [9]. Langzeitstudien ergaben, dass 5 bis 11 Jahre nach der Diagnose 22 % bis 42 % noch immer an SAD litten. Bei 33 % bis 44 % entwickelte sich die SAD zu einer nicht saisonal abhängigen Depression, bei 14 % bis 18 % verschwanden die depressiven Symptome vollständig [9,10].

1.2.2 Behandlung

Da die depressiven Episoden im Herbst / Winter einsetzen, wird ein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer SAD und dem Rückgang der Sonnenstunden vermutet. Das Fehlen des Sonnenlichts könnte Auswirkungen auf den zirkadianen Rhythmus sowie den Hormon- und Neurotransmitterhaushalt haben [11]. Da nördlich des 40. Breitengrades im Winter die Vitamin-D-Synthese durch die Sonne ausbleibt, lässt sich auch ein Vitamin-D-Mangel als mögliche Ursache für die Entwicklung von SAD in Erwägung ziehen [12]. Deutschland liegt nördlich des 40. Breitengrades, München beispielsweise am 48. und Hamburg am 53. Breitengrad.

Lichttherapie

Lichttherapie gilt laut der deutschen Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Behandlung unipolarer Depression als Therapie der ersten Wahl bei SAD-Patientinnen und -Patienten [13]. In der Regel kommt weißes fluoreszierendes Licht zum Einsatz, das dem natürlichen Tageslicht ähnlich ist; dabei wird allerdings die ultraviolette Strahlung herausgefiltert. Betroffene sollen täglich für ca. 30 bis 45 Minuten eine Lichttherapie mit einer Beleuchtungsstärke von 10 000 Lux durchführen [14], idealerweise am Morgen, sobald wie möglich nach dem Aufstehen [15]. Üblicherweise wird Lichttherapie mittels Lichtlampen vorgenommen, die in einer Entfernung von 50 bis 80 cm aufgestellt werden. Es gibt aber auch Lichtvorrichtungen, die direkt am Kopf angebracht werden – sogenannte Head-Mounted Units (HMUs) [16] –, oder Lichträume, in denen man sich aufhalten kann. Wichtig ist, dass die Patientinnen und Patienten während der Lichttherapie die Augen geöffnet haben, da das Licht über eine *Tractus retinohypothalamicus* genannte Nervenbahn verarbeitet wird [16].

Die Simulation eines Sonnenaufgangs (Dawn Simulation) stellt eine weitere Form der Lichttherapie dar. Dabei wird der Raum frühmorgens, während die Person noch schläft, nach und nach von 0 auf 300 Lux erhellt [17,18]. Die Simulation eines Sonnenaufgangs ist für Betroffene zwar leichter in den Alltag zu integrieren, erwies sich jedoch in bisherigen Studien verglichen mit der Lichttherapie durch Lichtlampen als weniger wirksam [19,20].

Lichttherapie wirkt erst nach ein paar Tagen bis Wochen. Sie sollte in den Wintermonaten kontinuierlich durchgeführt werden, da ein Absetzen der Lichttherapie zur Wiederkehr der depressiven Symptome führen kann [5].

Aus der Sicht von Bürgerinnen und Bürgern ist die Frage relevant, wie wirksam und sicher Lichttherapie zur Behandlung von SAD ist. Der vorliegende Bericht untersucht daher die Wirksamkeit und die Sicherheit von Lichttherapie im Vergleich zu keiner oder anderen Interventionen.

Vitamin-D-Therapie

Vitamin D wird teilweise über die Nahrung aufgenommen, zum größten Teil aber in der Haut unter Einwirkung von UV-B-Strahlung aus dem Sonnenlicht gebildet. Eine kleine Studie mit 15 Teilnehmerinnen und Teilnehmern zeigte nach einer Woche Vitamin-D-Einnahme vorläufig bessere Ergebnisse bei SAD als Lichttherapie [21]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Behandlung unipolarer Depression enthält keine Empfehlungen, ob Vitamin D bei SAD eingenommen werden soll [13]. Da diese Frage aber aus Sicht von Bürgerinnen und Bürgern in Deutschland von Bedeutung ist, kann eine systematische Übersichtsarbeit über randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin-D-Therapie bei SAD Erkenntnis darüber bringen. Im vorliegenden Bericht wurden die

Wirksamkeit und die Sicherheit einer Vitamin-D-Therapie mit Vitamin D_3 (Cholecalciferol), der wichtigsten physiologischen Form des Vitamin D, in unterschiedlichen Darreichungsformen (Tabletten, Tropfen) und Dosierungen untersucht.

Antidepressiva der 2. Generation

Als eine mögliche Ursache für SAD werden Störungen des Neurotransmittersystems vermutet [22]. Daher kommen zur Behandlung häufig Antidepressiva der 2. Generation zum Einsatz, zum Beispiel Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer oder Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer. Laut der deutschen Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Behandlung unipolarer Depression wird SSRI neben Lichttherapie als Therapie der ersten Wahl bei SAD-Patientinnen und -Patienten empfohlen [13]. Ein Cochrane Review zur Wirksamkeit von Antidepressiva der 2. Generation bei SAD konnte 3 RCTs zum SSRI Fluoxetin identifizieren. Bei Patientinnen und Patienten mit SAD zeigte sich hinsichtlich der Wirksamkeit ein numerischer, statistisch aber nicht signifikanter Vorteil von Fluoxetin gegenüber Placebo [23]. Antidepressiva der 1. Generation (Trizyklika, Tetrazyklika, Monoaminooxidase-Hemmer) werden wegen ihres gegenüber Antidepressiva der 2. Generation schlechteren Nebenwirkungsprofils bei diesem Bericht nicht zum Vergleich herangezogen.

Psychotherapie

Auch psychische Vulnerabilität kann bei der Entstehung von SAD eine Rolle spielen. Daher werden Psychotherapieverfahren als mögliche Behandlungsmethoden in Betracht gezogen [24]. Der Fokus der Forschung liegt hier insbesondere auf kognitiven Verhaltenstherapien [25].

Laut Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Durchführung der Psychotherapie übernehmen in Deutschland Krankenkassen die Kosten für folgende psychotherapeutische Leistungen, da ihnen ein umfassendes Theoriesystem der Krankheitsentstehung sowie Wirknachweise aus Studien zugrunde liegen: psychoanalytisch begründete Verfahren, Verhaltenstherapie und systemische Therapie [26,27]. Diese Formen der Psychotherapie stehen daher als Vergleichsintervention im Fokus dieses HTA-Berichts.

1.3 Inanspruchnahme

Eine Befragung in psychiatrischen Abteilungen und Kliniken Deutschlands, Österreichs und der Schweiz ergab, dass 99 % der 86 antwortenden Institutionen SAD-Patientinnen und -Patienten zur Behandlung akuter depressiver Episoden Antidepressiva verschreiben, 87 % Lichttherapie und 85 % Psychotherapie. Vereinzelt würde die Einnahme von Vitamin D empfohlen [28]. Ob und in welchem Ausmaß SAD-Patientinnen und -Patienten im niedergelassenen Bereich

Lichttherapie, Vitamin-D-Therapie, Antidepressiva oder Psychotherapie verschrieben bekommen, ist nicht bekannt.

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Eine Bürgerin stellte die Frage, welchen Nutzen nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie bei einer leichten Depression, beispielsweise einer Winterdepression, haben. Dabei interessierte die Bürgerin insbesondere, ob es wirkungsvolle Alternativen zu phamakologischen Antidepressiva gibt sowie welche Vor- und Nachteile diese haben.

Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin beim IQWiG eine HTA-Fragestellung entwickelt.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung von SAD-Patientinnen und -Patienten mit Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie im Vergleich miteinander, zu einer Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder Psychotherapie (entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA zuzüglich systemische Therapie), einer Scheinbehandlung (Placebo) oder keiner Behandlung (Warteliste) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Behandlung von SAD-Patientinnen und Patienten mit Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie im Vergleich zu keiner Behandlung, zu einer Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder Psychotherapie entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität von Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie im Vergleich zu keiner Behandlung, zu einer Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder zu Psychotherapie bei SAD-Patientinnen und -Patienten sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit Licht- oder Vitamin-D-Therapie verbunden sind.

3 Methoden

3.1 Methoden der Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Personen (≥ 18 Jahre), die an SAD litten. Die Prüfinterventionen stellten Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie dar. Als Vergleichsintervention kam die jeweils andere Intervention, ein Antidepressivum der 2. Generation, Psychotherapie, Placebo oder keine Behandlung infrage. Für Studien zur Lichttherapie wurde „Placebo“ wie folgt spezifiziert: Lichtgerät mit 0 bis maximal 300 Lux, Infrarotlicht oder Lichtgerät, das in der Studie als Placebo klassifiziert wurde, sowie inaktive Negativ-Ionen-Generatoren. Lichttherapien mit weniger als 300 Lux galten als Placebo, selbst wenn sie in der Studie als aktive Behandlung bezeichnet wurden, da bei so einer geringen Lux-Stärke keine Effekte durch das Licht zu erwarten sind [29]. Sonnenaufgangssimulation (Dawn Simulation) wurde bereits bei weniger als 300 Lux als aktive Intervention, bei weniger als 5 Lux oder einer Dauer von unter 15 Minuten dagegen als Schein-Sonnenaufgangssimulation gewertet [29].

Basierend auf Vorab-Recherchen und Interviews mit 2 Betroffenen (siehe 3.6) wurden für die Untersuchung folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
  - Ansprechen auf die Therapie (Response)
  - Remission der Depression
  - Schweregrad der depressiven Symptome
  - Funktionsfähigkeit
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

In die Nutzenbewertung wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen. Bei Cross-over-RCTs fand nur die erste Phase für den HTA Berücksichtigung, um Carry-over-Effekte oder Einfluss durch saisonale Veränderungen zu vermeiden. Zudem wurden nur Studien mit einer Interventionsdauer von mindestens 2 Wochen inkludiert, da nach Einschätzung des klinischen Experten, der diesen HTA begleitet hat, davor kein der Intervention zuordenbarer Effekt zu erwarten ist. Kamen in einer Studie mehrere Skalen zur Erhebung von Depressions-Scores zum Einsatz, wurden jene Depressions-Scores extrahiert, die mit einer in den eingeschlossenen Studien am häufigsten verwendeten Skala erhoben worden waren.

In den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials und PsycINFO wurde eine systematische Recherche nach Primärliteratur durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichtsarbeiten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, HTA Database und PsycINFO. Neben der Primärliteratur wurden die Referenzlisten der für die Suche der Referenzlisten identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten durchforstet. Darüber hinaus fanden folgende Informationsquellen und Suchtechniken Berücksichtigung: Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden und Autorenanfragen. Sollten durch die Anhörung des vorläufigen HTA-Berichts zusätzliche relevante Dokumente bekannt werden, werden diese vor der Finalisierung des Berichts ebenfalls berücksichtigt werden.

Das vorliegende Projekt ist Teil einer IQWiG-Studie, welche die Effizienz der Studienselektion untersucht [30]. Daher erfolgte die Studienselektion der Treffer aus der bibliografischen Recherche sowohl auf Titel-/Abstract-Ebene als auch auf Volltext-Ebene durch 3 Personen (2 externe Sachverständige, 1 Mitarbeiterin/Mitarbeiter des IQWiG) unabhängig voneinander jeweils in einem eigenen Screeningtool. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Diskrepanzen löste die projektleitende externe Sachverständige. Die Durchsicht der Treffer aus Studienregistern erfolgte dual, Rechercheergebnisse aus darüberhinausgehenden Informationsquellen wurden von einer Person gesichtet und von einer 2. Person überprüft.

Eine Person nahm die Datenextraktion in standardisierte Tabellen vor, eine 2. Person überprüfte sie. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit bewerteten gemäß der vorgegebenen Vorgehensweise des IQWiG 2 Personen unabhängig voneinander das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene und stuften es jeweils als niedrig oder hoch ein. Diskrepanzen wurden durch Diskussion geklärt.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen in der Statistiksoftware R [31-33] quantitativ zusammengefasst. Bei 5 oder mehr Studien wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gerechnet (Knapp-Hartung-Methode unter Einbezug des Paule-Mandel-Schätzers für den Heterogenitätsparameter τ). Im Falle des Poolens von 2 bis 4 Studien oder der Berechnung von Subgruppen kam ein Modell mit fixem Effekt zum Einsatz. Die ursprünglich geplanten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schweregrad der Depression zu Studienbeginn wurden nicht durchgeführt, da der durchschnittliche Schweregrad der Depression sowie die Geschlechter- und Altersverteilungen in den Studien ähnlich waren und in den Studien selbst keine derartigen Subgruppen berichtet wurden. Stattdessen erfolgte eine Post-hoc-Subgruppenanalyse, die zwischen Lichttherapie mit einer Lichtlampe, der man gegenübersitzt, und Lichttherapie mit einer direkt am Kopf angebrachten Licht-Vorrichtung (HMU) unterschied. Poolte eine

Metaanalyse Daten aus mindestens 10 Studien, wurde zusätzlich ein Funnel-Plot erstellt, um das Risiko für Publikationsbias einschätzen zu können.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Entweder lag ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser Situationen vor. Letzterer Fall trat ein, wenn es keine Daten gab oder die vorliegenden Daten keine der übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden abgeleitet. Die Ableitung der Beleglage orientierte sich an den standardisierten Vorgaben des IQWiG.

3.2 Methoden der gesundheitsökonomischen Bewertung

3.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche ermittelt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Dabei fanden auch die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen Berücksichtigung. Für die anfallenden Leistungen wurden soweit möglich und zugänglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt. Im Falle von Leistungen, die keiner klaren Regulierung oder Preisverhandlung unterliegen und sich nicht mittels Recherchen in Datenbanken eruieren ließen, erfolgten Anfragen bei Leistungsanbietern und Internetrecherchen auf Herstellerseiten. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten wurden getrennt ausgewiesen. Betrafen erhobene Preise und Kosten nicht das Betrachtungsjahr 2019, wurden sie mittels Harmonisierten Verbraucherpreisindex des Statistischen Bundesamts Deutschland inflationsangepasst [34].

3.2.2 Kosteneffektivität

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wurde systematisch nach vergleichenden Studien – also Kosten-Effektivitäts-/Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen – gesucht [35], eingeschränkt auf Deutschland und Länder mit hohem Einkommen laut Definition der Weltbank (Bruttonationaleinkommen pro Kopf über $ 12 235) [36].

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden die Datenbanken Embase, HTA Database und MEDLINE durchsucht. 3 Personen sichteten als relevant identifizierte Referenzen gemeinsam mit dem Screening zur Nutzenbewertung. Zusätzlich wurden systematische Übersichtsarbeiten und Autorenanfragen als ergänzende Quellen genutzt. Sollten durch die Anhörung des vorläufigen HTA-Berichts zusätzliche relevante Dokumente

bekannt werden, werden diese vor der Finalisierung des Berichts ebenfalls berücksichtigt werden.

Eine Person extrahierte die Daten der inkludierten Studien in standardisierte Tabellen, eine 2. Person überprüfte sie. In der Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientierte man sich an den Kriterien der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) [37]. Für die methodische Bewertung gesundheitsökonomischer Studien mit entscheidungsanalytischen Modellen wäre die Verwendung der Checkliste „Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“ von ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) geplant gewesen; solche Studien wurden allerdings im Zuge des HTAs nicht identifiziert [38]. In der Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientierte man sich an den Kriterien des EUnetHTA HTA adaptation toolkit des European Network for Health Technology Assessment [39]. Die Ergebnisse hinsichtlich der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben.

3.3 Methoden der Aufarbeitung ethischer Aspekte

Die Aufarbeitung ethischer Aspekte erfolgte in Anlehnung an die übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann et al. 2014 [40]. Im Rahmen der orientierenden Recherche wurden die Informationsquellen Belit, CINAHL, EthxWeb, ETHICSWEB, MEDLINE, PsycINFO und Scopus durchsucht. Zusätzlich griff man auf die zur Nutzen- sowie zur ökonomischen Bewertung inkludierten Studien sowie auf interessenabhängige Informationsquellen wie Webseiten von Interessenvertretungen zurück.

Die Zielpopulation der Ethikbewertung wurde auf nicht saisonale Depressionspatientinnen und -patienten erweitert – ein legitimer Vorgang, da Personen, die an SAD leiden, zumeist mit ähnlichen ethikbezogenen Herausforderungen konfrontiert sind wie Personen, die an nicht saisonaler Depression leiden.

Eine Person sichtete Informationen aus allen Quellen der Recherchen auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Intervention, extrahierte sie in standardisierte Tabellen und erläuterte sie zusätzlich narrativ. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

3.4 Methoden der Aufarbeitung sozialer und organisatorischer Aspekte

Orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) und im Internet (Google) fokussierten auf die Aufarbeitung sozialer und organisatorischer Aspekte. Zusätzlich wurden für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Einschätzung

inkludierte Studien sowie für ethische Aspekte gesichtete Studien nach sozialen und/oder organisatorischen Aspekten durchsucht. Ergänzend integrierte man Erkenntnisse aus den Betroffenen-Interviews (siehe 3.6) und wandte die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRATE-HTA-Anleitung an [41].

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba et al. 2016 [42] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen, jene zu organisatorischen Aspekten an dem von Perleth et al. 2014 [43] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden.

Informationen aus allen Quellen der orientierenden Recherchen wurden von einer Person auf Aussagen zu sozialen und/oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologien gesichtet. Eine 2. Person sorgte für die Qualitätssicherung des Ergebnisses. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert und narrativ zusammengefasst.

3.5 Methoden der Aufarbeitung rechtlicher Aspekte

Zur Literaturfindung wurden die Datenbanken des deutschen Bundesgerichtshofes, das Rechtsinformationssystem des Bundes (RIS), die Manz Rechtsdatenbank, die Rechtsdatenbank von Lexis Nexis und die EUR-Lex-Rechtsdatenbank der Europäischen Union durchsucht. Ergänzend wurde eine Web-Suche mit Google sowie auf Webseiten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns und der Europäischen Kommission vorgenommen.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke et al. 2016 [44] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Eine Person sichtete Informationen auf Aussagen zu rechtlichen Aspekten der zu untersuchenden Technologien. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert und narrativ erläutert.

3.6 Interviews mit Betroffenen

2 Interviews mit von SAD Betroffenen, für deren Durchführung ein positives Votum der Ethikkommission der Donau-Universität Krems vorliegt (EK GZ02/2018-2021), wurden mithilfe eines vorab entwickelten Interviewleitfadens vorgenommen und dabei Fragen zur Erkrankung, zu bisherigen Erfahrungen mit Therapien (insbesondere Licht- und Vitamin-D-Therapie) und zu Erwartungen hinsichtlich einer idealen Therapie gestellt. Ziel der Interviews war es zu erfragen, welche Aspekte der Krankheit als besonders belastend empfunden werden und welche Endpunkte für die Betroffenen am wichtigsten sind.

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte insgesamt 658 Treffer, wovon 21 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die in 29 Dokumenten publiziert sind, als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung erachtet und für diese eingeschlossen wurden. Zusätzlich ließen sich 1 laufende Studie und 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifizieren, die sich allesamt mit Lichttherapie beschäftigen. Zur Vitamin-D-Therapie konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Die letzte Suche fand am 09.01.2019 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die 21 inkludierten RCTs untersuchten **Lichttherapie** zur Behandlung von SAD bei insgesamt 1441 Erwachsenen [45-68]. Spezzano 2007 [48] schloss die jüngste Population mit einem Durchschnittsalter von 19,7 Jahren ein, Rohan et al. 2004 [52] die älteste mit durchschnittlich 50,5 Jahren. In allen Studien wurden mehr Frauen als Männer erfasst, der Frauenanteil betrug 60 % bis 91 %. Die Interventionsdauer reichte von 2 bis 8 Wochen. In den Studien, die Lichttherapie mit kognitiver Verhaltenstherapie verglichen, waren die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht verblindet, wohl aber jene Personen, die die Endpunkte erhoben [50-52]. Die anderen Studien hatten eine Verblindung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer vorgenommen, jene der Endpunkterheber blieb jedoch in 5 Studien unklar [53,55-57,66].

11 Studien wurden in den USA durchgeführt [46-48,50-52,60-62,64,65], 4 in Kanada [53-55,57,58], 1 in Großbritannien [45], 1 in Deutschland [49] und 1 in Österreich [67]. 3 Studien wurden in mehreren Ländern durchgeführt: 2 davon in den USA, Kanada und den Niederlanden [63,66], 1 in den USA und Kanada [56,59]. Die älteste Studie war bereits 1992 publiziert worden [62], die aktuellste stammte von 2018 [67].

Zur Lichttherapie kamen in 4 Studien HMUs zum Einsatz [47,55-57,59], in den anderen Studien waren es Lichtlampen, vor denen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer täglich 30 bis 120 Minuten (je nach Studie) sitzen sollten [45,46,48-54,58,60-67]. 2 Studien untersuchten zusätzlich zu Lichtlampen auch Sonnenaufgangssimulation [46,64]. Die Lichttherapie erstreckte sich jeweils über 2 bis 8 Wochen und wurde meist morgens durchgeführt. In 2 Studien wurde sie morgens und abends durchgeführt [50,52]. In 2 weiteren Studien konnten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer den Zeitpunkt der Lichttherapie tagsüber selbst wählen [45,61]. Die Lichttherapie wurde mit 1 Ausnahme in allen Studien von den Patientinnen und Patienten selbst zu Hause vorgenommen. Nur in 1 Studie fehlten Angaben zum Durchführungsort [66].

16 Studien verglichen Lichttherapie mit Placebo, wobei 6 Studien inaktive Negativ-Ionen-Generatoren als Placebo verwendeten [46,48,61-63,66] und 10 Studien Placebolampen mit keiner oder zu geringer Lux-Stärke [45,47,53,55-57,59,60,64,65,67]. 1 Studie stellte Lichttherapie einer Wartelistengruppe und kognitiver Verhaltenstherapie gegenüber [50]. 2 weitere Studien untersuchten Lichttherapie im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie [50-52], 2 andere Studien im Vergleich zur Behandlung mit dem Antidepressivum Fluoxetin, wobei hier zusätzlich placebo-kontrolliert wurde, indem die Lichttherapie-Gruppe zusätlich Placebo-Tabletten erhielt und die Fluoxetin-Gruppe zusätzlich inaktive Lichttherapie [49,54,58]. Es wurden keine RCTs identifiziert, die Lichttherapie mit anderen Antidepressiva der 2. Generation, anderen Formen von Psychotherapie oder Vitamin-D-Therapie verglichen und den Einschlusskriterien entsprachen.

Zur Behandlung von SAD mit **Vitamin D** konnte kein RCT identifiziert werden, der den Einschlusskriterien entsprach.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Für **Lichttherapie** ließen sich Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus 21 Studien extrahieren. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten „Ansprechen auf Therapie (Response)“, „Remission der Depression“ und „Schweregrad depressiver Symptome“ konnten Metaanalysen erstellt werden. Nicht alle Studien, die diese Endpunkte berichteten, fanden allerdings in die Metaanalysen Aufnahme, da entweder notwendige Angaben fehlten oder, wie im Fall von Spezzano 2007 [48], die Population hinsichtlich ihres Alters (18 bis 22 Jahre) zu sehr von den Populationen in den anderen Studien abwich (Durchschnittsalter: 31,6 bis 50,5 Jahre) [45-47,49-73]. Die Ergebnisse dieser Studien werden in den jeweiligen Ergebnisabschnitten des HTA-Überblicks ergänzend dargestellt und sind den Tabellen (Tabelle 15 bis Tabelle 17) im Detailbericht zu entnehmen.

Obwohl viele Studien über unerwünschte Ereignisse Auskunft geben, war die Berichterstattung zu heterogen, um eine Metaanalyse durchzuführen.

Jeweils 1 Studie berichtete über Funktionsfähigkeit und Lebensqualität; deren Resultate werden narrativ zusammengefasst.

Zu dem Endpunkt Mortalität enthielt keine Studie Daten.

Für **Vitamin-D-Therapie** liegen zu keinem patientenrelevanten Endpunkt Daten vor, da keine den Einschlusskriterien entsprechende Studie identifiziert werden konnte.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität	Morbidität				LQ	UE
	Mortalität	Ansprechen auf Therapie (Response)	Remission der Depression	Schweregrad depr. Symptome	Funktionsfähigkeit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
Lichttherapie im Vergleich zu Placebo oder Warteliste							
Anderson 2009	-	-	●	●	-	-	-
Avery 2001	-	○	○	-	-	-	○
Desan 2007	-	-	●	●	-	-	○
Eastman 1992	-	○	-	●	-	-	-
Eastman 1998	-	●	●	-	-	-	-
Glickmann 2006	-	-	●	-	-	-	-
Joffe 1993/ Levitt 1993	-	●	●	●	-	-	-
Levitt 1994	-	●	●	●	-	-	-
Levitt 1996	-	●	-	●	-	-	○
Michalon 1997	-	-	●	○	○	-	-
Rohan 2007	-	-	○	○	-	-	-
Spezzano 2007	-	○	-	○	-	-	○
Spies 2018	-	-	-	●	-	-	-
Teicher 1995	-	●	●	●	-	-	-
Terman 2006	-	●	●	●	-	-	○
Wileman 2001	-	●	●	○	-	-	-
NCT00809523 2013	-	-	-	●	-	-	○
Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva (Fluoxetin)							
Lam 2006/ Michalak 2007	-	●	●	●	-	○	○
Ruhrmann 1998	-	●	●	●	-	-	○

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte						
	Mortalität	Morbidität				LQ	UE
	Mortalität	Ansprechen auf Therapie (Response)	Remission der Depression	Schweregrad depr. Symptome	Funktionsfähigkeit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie)							
Rohan 2004	-	-	●	-	-	-	-
Rohan 2007	-	-	●	●	-	-	-
Rohan 2015	-	-	●	●	-	-	○
Vitamin-D-Therapie im Vergleich zu Placebo, keiner Behandlung oder Behandlung mit Lichttherapie, Antidepressiva oder Psychotherapie							
Keine Studie identifiziert							

● Daten wurden berichtet und konnten in Metaanalysen zusammengefasst werden.
○ Daten wurden berichtet und werden tabellarisch und narrativ dargestellt, konnten aber nicht in Metaanalysen integriert werden.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / der Endpunkt wurde nicht erhoben.
Abkürzungen: depr. = depressiv; LQ = gesundheitsbezogene Lebensqualität; UE = unerwünschtes Ereignis

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für 2 Studien als niedrig [54,58,65] und für die übrigen 19 Studien als hoch eingestuft [45-53,55-57,59-64,66,67]. Das hohe Verzerrungspotenzial lag meist in einer unklaren Randomisierung und Gruppenzuteilung begründet. Zusätzlich war, da Studienprotokolle fehlten, bei einigen Studien unklar, ob alle Ergebnisse auch berichtet wurden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene war für alle Endpunkte hoch, außer für jene bei Lam/Michalak [54,58]. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene je Studie können Abschnitt A3.2.2 des Detailberichts entnommen werden.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nachfolgend werden die Ergebnisse je Endpunkt kurz dargestellt. Dabei wird jeweils zuerst auf den Vergleich von Lichttherapie mit Placebo oder Warteliste eingegangen, wobei zusätzlich auch Sugruppenergebnisse zu Lichttherapie mit Lichtlampen und Lichttherapie mittels HMUs dargestellt werden. Danach folt die Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich

Sonnenaufgangssimulation vs. Placebo. Sonnenaufgangssimulation stellt eine spezielle Form der Lichttherapie dar, die in der Umsetzung von jener mit Lichtlampen und HMUs zu sehr abweicht, um sie metaanalytisch zusammenzufassen, da nur sehr geringe Lux-Stärke und lange Beleuchtungszeiten vor dem Erwachen zur Anwendung kommen. Danach wird auf den Vergleich von Lichttherapie mittels Lichtlampen mit Antidepressiva eingegangen, gefolgt vom Vergleich Lichttherapie mittels Lichtlampen mit Psychotherapie. Detailergebnisse sind den Tabellen und Metaanalysen im Abschnitt A3.3 des Detailberichts zu entnehmen.

4.5.1 Mortalität

Zu diesem Endpunkt konnte keine Studie identifiziert werden.

4.5.2 Ansprechen auf die Therapie (Response)

Das Ansprechen auf die Therapie (in der englischsprachigen Fachliteratur meist „Response“ genannt) wurde in den Studien als 50 %-Reduktion des jeweils verwendeten Depressions-Scores von Baseline bis Interventionsende definiert.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Placebo**

Die Metaanalyse zeigt, dass Personen, die Lichttherapie erhielten, innerhalb von 2 bis 4 Wochen 1,23 Mal häufiger auf die Therapie ansprachen als jene in der Placebogruppe. In der Placebogruppe erreichten rund 47 % die Response-Kriterien, in der Lichttherapiegruppe waren es 61 %. Der Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant (Relatives Risiko [RR]: 1,23, 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,99 bis 1,52, n = 429, 7 RCTs) [45-47,55-57,59,61]. Auch jene 2 Studien, die keine spezifischen Response-Raten angaben und daher nicht in die Metaanalyse integriert werden konnten, berichteten von nicht statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Lichttherapie und Placebo bei insgesamt 96 Personen [62,64]. Spezzano 2007 [48] hingegen beobachtete bei 18- bis 22-jährigen Studierenden sehr große Effekte der Lichttherapie (Response Lichttherapie: 80 %, Placebo: 0 %; RR: 33, 95 % KI 2,11 bis 515,05, n = 40). Demnach gibt es für Lichttherapie generell keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Eine Subgruppenanalyse, die Studien mit Lichtlampen und solche mit HMUs gesondert betrachtete, zeigte einen statistisch signifikanten positiven Effekt von Lichttherapie mit Lichtlampen (Response Lichtlampe: 65 %, Placebo: 43 %; RR: 1,38, 95 % KI 1,05 bis 1,82, n = 202, 4 RCTs) [45,46,55,61]. Für HMUs gab es keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen (Response HMU: 58 %, Placebo: 50 %; RR: 1,11, 95 % KI 0,86 bis 1,43, n = 227, 4 RCTs) [47,55-57,59]. Demnach kann ein Hinweis auf den Nutzen von Lichttherapie mit Lichtlampen, nicht jedoch mit HMUs abgeleitet werden.

- **Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo**

2 Studien untersuchten Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo, konnten jedoch mangels ausreichend berichteter Daten nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst werden. Laut beiden Studien erreichten Personen, die die Sonnenaufgangssimulation nutzten, statistisch signifikant häufiger Response als jene in der Placebogruppe (Avery et al. 2001 [64]: Odds Ratio [OR] 1,73, 95 % KI 1,32 bis 2,27, n = 62; Terman et al. 2006 [46]: RR: 3,71, 95 % KI 1,25 bis 11,00, n = 39). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für den Nutzen von Sonnenaufgangssimulation.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva**

Die Metaanalyse zum Vergleich von Lichttherapie mittels Lichtlampe mit dem SSRI Fluoxetin (20 mg täglich) lässt keine Schlüsse zu, auf welche Behandlung Patientinnen und Patienten nach 5 bis 8 Wochen besser ansprechen. Das 95 %-Konfidenzintervall war breit und beinhaltete positive Effekte sowohl für Lichttherapie als auch für Fluoxetin (Response Lichttherapie: 54 %, Fluoxetin: 53 %, RR: 1,04, 95 % KI 0,77 bis 1,40, n = 136, 2 RCTs) [49,54,58]. Demnach liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Lichttherapie vor.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie**

Für diesen Vergleich konnten keine Daten zum Endpunkt Response identifiziert werden.

4.5.3 Remission der Depression

Remission wurde in den Studien als Reduktion des jeweils verwendeten Depressions-Scores um 50 % und das zusätzliche Erreichen eines vorab definierten Depressions-Scores am Ende der Intervention definiert. Die festgelegten Obergrenzen variierten je nach zur Erhebung der Depression verwendeter Skala, waren aber insgesamt studienübergreifend vergleichbar. Details zu den konkreten Definitionen und den in den jeweiligen Studien verwendeten Skalen sind Tabelle 16 im Detailbericht zu entnehmen.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Placebo oder Warteliste**

Eine Metaanalyse zeigte, dass mithilfe von Lichttherapie innerhalb von 2 bis 6 Wochen 1,32 Mal so viele Personen wie in der Placebogruppe Remission erreichten. Allerdings erwies sich auch hier der Unterschied als nicht statistisch signifikant (Remission Lichttherapie: 52 %, Placebo: 39 %, RR: 1,32, 95 % KI 0,88 bis 2,00, n = 479, 10 RCTs) [45-47,53,56,57,59-61,63,65]. Auch in der Studie von Avery et al. 2001 [64], die aufgrund fehlender Daten zu spezifischen Remissionsraten nicht in die Metaanalyse integriert werden konnte, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR: 0,92, 95 % KI 0,69 bis 1,33, n = 64). Der Funnel-Plot wies auf das Vorhandensein von Publikationsbias hin, da kleine Studien häufiger Ergebnisse zugunsten von Lichttherapie zeigten. Demnach gibt es für Lichttherapie generell keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Eine Subgruppenanalyse zur Art der verwendeten Lichttherapie ergab einen positiven Effekt für Lichttherapie mit Lichtlampen (Remission Lichtlampe: 46 %, Placebo: 25 %, RR: 1,48, 95 % KI 1,05 bis 2,09, n = 275, 7 RCTs) [45,46,53,60,61,63,65], nicht jedoch mit HMUs (Remission HMU: 58 %, Placebo: 58 %, RR: 0,95, 95 % KI 0,75 bis 1,18, n = 204, 3 RCTs) [47,56,57,59]. Demnach kann auch für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Nutzen von Lichttherapie mit Lichtlampen abgeleitet werden, nicht jedoch für Lichttherapie mit HMUs.

Eine Studie von Rohan et al. 2007 [50] verglich Lichttherapie mit einer Wartelistengruppe und zeigte einen numerischen Vorteil von Lichttherapie, der allerdings nicht statistisch signifikant war (RR: 2,50, 95% KI 0,81 bis 7,70, n = 31). Diese Studie wurde nicht in die Metaanalyse integriert, da sich die Wartelistengruppe nicht mit den Placebogruppen gleichsetzen lässt.

- **Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo**

Während eine Studie ergab, dass Sonnenaufgangssimulation statistisch signifikant häufiger zu Remission führte als Placebo (Avery et al. 2001 [64]: OR: 1,51, 95 % KI 1,07 bis 2,13, n = 62), ließ sich aus der 2. Studie aufgrund des breiten Konfidenzintervalls keine Aussage zur Wirksamkeit von Sonnenaufgangssimulation ableiten (Terman et al. 2006 [46]: RR: 0,89, 95 % KI 0,38 bis 2,06, n = 39). Demnach liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Sonnenaufgangssimulation vor.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva**

Der Vergleich von Lichttherapie mittels Lichtlampen und der Behandlung mit dem Antidepressivum Fluoxetin (20 mg täglich) ließ keine Schlüsse zu, unter welcher Intervention Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 bis 8 Wochen häufiger Remission erreichten. Das Konfidenzintervall war breit und beinhaltete positive Effekte sowohl für Lichttherapie als auch für Fluoxetin (Remission Lichttherapie: 50 %, Fluoxetin: 46 %, RR: 1,05, 95 % KI 0,74 bis 1,49, n = 136, 2 RCTs) [49,54,58]. Dem ist kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen durch Lichttherapie zu entnehmen.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie**

Die Gegenüberstellung Lichttherapie mittels Lichtlampe versus kognitive Verhaltenstherapie nach einem Zeitraum von 6 Wochen ließ keine Schlüsse über die Überlegenheit einer Intervention zu: Das Konfidenzintervall beinhaltete sowohl einen Vorteil für Personen, die Lichttherapie erhielten, als auch einen Vorteil für jene, die eine kognitive Verhaltenstherapie machten (Remission Lichttherapie: 48 %, Psychotherapie 46 %, RR: 1,04, 95 % KI 0,79 bis 1,38, n = 220, 3 RCTs) [50-52]. Auch im darauffolgenden Winter zeigten sich bezüglich Remission keine statistisch signifikanten Unterschiede, ob Personen nun im ersten Winter mit Lichttherapie oder mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelt wurden (Rohan et al. 2004 [52]: Remission Lichttherapie: 38 %, Psychotherapie: 43 %, RR 0,88, 95 % KI 0,25 bis 3,02, n = 15; Rohan et al. 2015 [51]: Remission Lichttherapie 36 %, Psychotherapie: 32 %, RR: 0,95,

95 % KI 0,64 bis 1,41, n = 169). Es ist also kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen durch Lichttherapie gegeben.

4.5.4 Schweregrad der depressiven Symptome

- **Lichttherapie im Vergleich zu Placebo oder Warteliste**

Am Ende der Intervention, die je nach Studie 2 bis 6 Wochen dauerte, hatten Personen, die eine Lichttherapie erhielten, geringere depressive Symptome als jene der Placebogruppe. Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (standardisierte mittlere Differenz [SMD]: -0,20, 95 % KI -0,47 bis 0,06, n = 495, 10 RCTs) [46,47,55-57,59,62,63,65-67]. Der Funnel-Plot ergab keinen Hinweis auf Publikationsbias. Demnach gibt es für Lichttherapie generell keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Von den Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, beobachteten Michalon et al. 1997 [53] bei 15 Personen mit Lichttherapie nach 2 Wochen einen Wert von durchschnittlich 12 auf der 0 bis 89 Punkte umfassenden SIGH-SAD-Skala (strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression). Zum Vergleich: Bei den 15 Personen der Placebogruppe lag der Wert bei 24. Zu Beginn der Intervention hatten beide Gruppen im Schnitt 31 Punkte auf der SIGH-SAD-Skala. In SAD-Studien liegt der Cut-off für SAD meist zwischen 20 und 22 Punkten auf der genannten Skala, hierzu gibt es jedoch keinen offiziell definierten Schwellenwert. Da keine Standardabweichungen berichtet wurden, konnte diese Studie nicht in die Metaanalyse einfließen. Auch Spezzano 2007 [48], dessen Studie aufgrund der jungen Population nicht in der Metaanalyse Aufnahme fand, beobachtete einen statistisch signifikant geringeren Depressionswert bei den 20 Personen unter Lichttherapie (SIGH-SAD: 12,6 [± 12,4]), verglichen mit den 20 Personen der Placebogruppe (SIGH-SAD: 35,7 [± 6,9]), nach 3 Wochen (p = 0,0). Zu Beginn der Studie hatten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer beider Gruppen durchschnittliche Werte von rund 39. Auch die Studie von Rohan 2007 [50], die Lichttherapie mit einer Wartelistengruppe verglich, kam zu ähnlichen Ergebnissen: Die 16 Personen in der Lichttherapiegruppe hatten nach 6 Wochen Intervention einen durchschnittlichen Wert von 12,7 (±6,9) auf der SIGH-SAD-Skala, während jene in der Wartelistengruppe im Schnitt 23,1 (±8,8) Punkte aufwiesen. Diese Studie wurde nicht in die Metaanalyse integriert, da Wartelisten- und Placebogruppen einander nicht ausreichend ähneln.

Eine gesonderte Betrachtung von Lichttherapie mit Lichtlampe oder HMU zeigte einen moderaten positiven Effekt von Lichtlampen (SMD: -0,33, 95 % KI -0,58 bis -0,09, n = 268, 7 RCTs) [46,55,62,63,65-67], nicht jedoch von HMUs (SMD: -0,11, 95 % KI -0,38 bis 0,16, n = 227, 4 RCTs) [47,55-57,59]. Dieses Ergebnis wird durch 2 nicht in die Metaanalyse integrierte Studien gestützt, die ebenso einen positiven Effekt von Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu Placebo zeigten [48,53]. Daher lässt sich ein Hinweis auf den Nutzen von

Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu Placebo ableiten. Es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen von Lichttherapie mit HMUs.

- **Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo**

Eine Studie mit 42 Teilnehmerinnen und Teilnehmern erhob den Schweregrad depressiver Symptome nach 3 Wochen [46]. Personen, die Sonnenaufgangssimulation verwendeten, hatten durchschnittlich 5,2 Punkte weniger auf der SIGH-SAD-Skala als jene in der Placebogruppe (MD: -5,20, 95 % KI -10,61 bis 0,21), allerdings war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Es liegt demnach kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Sonnenaufgangssimulation vor.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva**

Der Vergleich von Lichttherapie und dem Antidepressivum Fluoxetin (20 mg täglich) lässt keine Schlüsse zu, unter welcher Intervention Patientinnen und Patienten nach 5 bis 8 Wochen weniger schwere depressive Symptome hatten. Das Konfidenzintervall war breit und beinhaltete positive Effekte sowohl für Lichttherapie als auch für die Behandlung mit Fluoxetin (SMD: -0,05, 95 % KI -0,39 bis 0,29, n = 136, 2 RCTs) [49,54,58]. Demnach liegt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen durch Lichttherapie vor.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie**

Die Gegenüberstellung von Lichttherapie und kognitiver Verhaltenstherapie zeigt nach 6 Wochen numerisch eine größere Reduktion in der Lichttherapiegruppe, dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (SMD: -0,18, 95 % KI -0,45 bis 0,10, n = 204, 2 RCTs) [50,51]. Es lässt sich also kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen durch Lichttherapie erkennen.

4.5.5 Funktionsfähigkeit

- **Lichttherapie im Vergleich zu Placebo**

Eine Studie mit insgesamt 32 Personen, welche die kognitive Funktionsfähigkeit erhob, konnte nach 2 Wochen Lichttherapie mit keinem der 7 verwendeten neuropsychologischen Tests statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lichttherapie und Placebo eruieren [53]. In einzelnen Subkategorien der Tests wie „logical memory – delayed recall“, „recognition memory for faces“ und „rey complex figure recall“ wurden statistisch signifikante Verbesserungen von Baseline bis nach der Intervention gemessen. Sie traten jedoch in beiden Gruppen auf und könnten aufgrund des multiplen Testens auch Zufallsergebnisse sein. Demnach ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Lichttherapie gegeben.

- **Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo**

Zu diesem Vergleich konnte keine Evidenz für den Endpunkt Funktionsfähigkeit identifiziert werden.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva**

Zu diesem Vergleich konnte keine Evidenz für den Endpunkt Funktionsfähigkeit identifiziert werden.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie**

Zu diesem Vergleich konnte keine Evidenz für den Endpunkt Funktionsfähigkeit identifiziert werden.

4.5.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- **Lichttherapie im Vergleich zu Placebo**

Zu diesem Vergleich konnte keine Evidenz für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität identifiziert werden.

- **Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo**

Zu diesem Vergleich konnte keine Evidenz für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität identifiziert werden.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva**

Eine Studie mit 96 Patientinnen und Patienten ermittelte nach 8 Wochen Intervention die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe von 2 standardisierten Instrumenten [54,58]. Sowohl der Fragebogen „Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire“ (Q-LES-Q) als auch der Fragebogen zum Gesundheitszustand SF-20 zeigten ähnliche Werte nach der Behandlung mit Lichttherapie oder mit dem Antidepressivum Fluoxetin (Q-LES-Q: Lichttherapie: 20,56 [± 13,11], Fluoxetin: 21,77 [± 17,04], SF-20: Lichttherapie 7,82 [± 15,49], Fluoxetin: 9,38 [± 14,39]). Es liegen keine Angaben zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen am Ende der Intervention vor. Demnach ist kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen durch Lichttherapie gegeben.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie**

Zu diesem Vergleich konnte keine Evidenz für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität identifiziert werden.

4.5.7 Unerwünschte Ereignisse

- **Lichttherapie im Vergleich zu Placebo**

6 Studien mit insgesamt 334 Patientinnen und Patienten erhoben unerwünschte Ereignisse [46,48,55,63,64,66]. Insgesamt traten diese sowohl in der Lichttherapie- als auch in der Placebogruppe vereinzelt auf. In 1 Studie mit 40 Personen wurden in beiden Gruppen keine Nebenwirkungen beobachtet [48]. Auch Terman et al. 2006 [46] erwähnen keine

unerwünschten Ereignisse in der Lichttherapiegruppe. In 2 Studien mit insgesamt 87 Personen berichtete jeweils 1 Person, die Lichttherapie erhielt, von Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlafstörungen oder trockenem Mund, während niemand in der Placebogruppe von diesen unerwünschten Ereignissen betroffen war [63,64]. Auch in der Studie von Levitt et al. 1996 [55], die insgesamt 43 Personen in Bezug auf Nebenwirkungen untersuchte, wurden unerwünschte Ereignisse nur vereinzelt beobachtet. Am häufigsten klagten Personen, die Lichttherapie mit HMUs erhielten, über Augen- (3 von 12 Personen) und Kopfschmerzen (ebenfalls 3 von 12 Personen). Interessanterweise berichteten aber auch 4 (von insgesamt 10) Personen in der Placebo-HMU-Gruppe über Augenschmerzen. Eine weitere Studie mit insgesamt 106 Personen ergab, dass 3 von 52 Personen, die Lichttherapie erhielten, Augenschmerzen und 5 Kopfschmerzen hatten. In der Placebogruppe war 1 von 54 Personen von Kopfschmerzen betroffen. Da unerwünschte Ereignisse nur vereinzelt berichtet wurden und in beiden Gruppen ähnlich selten vorkamen, liegt kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Lichttherapie vor.

- **Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo**

Laut einer Studie ist es innerhalb von 2,5 bis 3,5 Wochen bei 21 Personen unter Sonnenaufgangssimulation zu keinen unerwünschten Ereignissen gekommen. In der Placebogruppe dagegen klagten 3 von 18 Personen über Kopfschmerzen und Schlafstörungen [46]. Demnach ist kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Sonnenaufgangssimulation gegeben.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Antidepressiva**

Im Rahmen einer Studie mit 96 Personen, die entweder Lichttherapie oder Fluoxetin für 8 Wochen erhielten, wurden Nebenwirkungen in einer standardisierten Weise erhoben. Zwar war die Anzahl der Personen, die zumindest von 1 unerwünschten Ereignis sprachen, in beiden Gruppen ähnlich (Lichttherapie: 33 %, Fluoxetin: 35 %), doch hinsichtlich deren Art zeigten sich Unterschiede: Bei Therapie mit Fluoxetin berichteten statistisch signifikant mehr Personen von Agitation (krankhafter Unruhe mit gesteigertem Bewegungsdrang) (0 % vs. 13 %, $p < 0,01$), Schlafstörungen (2 % vs. 29 %, $p < 0,01$) und Herzrasen (0 % vs. 10 %, $p < 0,01$), bei allen anderen erhobenen Nebenwirkungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet [54,58]. In einer anderen Studie mit 40 Personen erlebte 1 Person unter Lichttherapie eine manische Episode [49]. Es gibt einen Anhaltspunkt, dass Lichttherapie seltener Agitation, Schlafstörungen und Herzrasen verursacht als Fluoxetin.

- **Lichttherapie im Vergleich zu Psychotherapie**

Rohan et al. 2015 [51] beobachteten während der 6-wöchigen Behandlung bei keinem der 177 Patientinnen und Patienten unter Lichttherapie oder unter kognitiver Verhaltenstherapie

unerwünschte Ereignisse. Es liegt demnach kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Lichttherapie vor.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Morta-lität	**Morbidität**				**Gesund-heitsbe-zogene Lebens-qualität**	**Uner-wünschte Ereignisse**
		Response	**Remission**	**Schwere-grad der depressiven Symptome**	**Funktions-fähigkeit**		
Lichttherapie vs. Placebo	-	⇔	⇔	⇔	⇔	-	⇔
Subgruppe Lichtlampe vs. Placebo	-	⇑	⇑	⇑	⇔	-	⇔
Subgruppe HMU vs. Placebo	-	⇔	⇔	⇔	-	-	⇔
Sonnenauf-gangs-simulation vs. Placebo	-	⇗	⇔	⇔	-	-	⇔
Lichtlampe vs. Fluoxetin	-	⇔	⇔	⇔	-	⇔	⇗
Lichtlampe vs. kognitive Verhaltens-therapie	-	-	⇔	⇔	-	-	⇔
Vitamin-D-Therapie vs. Placebo oder andere Therapie	-	-	-	-	-	-	-

⇑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden
⇗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
-: keine Daten berichtet
Abbkürzungen: HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; vs. = versus

4.7 Diskussion

Eine Betrachtung von Lichttherapie im Vergleich zu Placebo zeigte in Bezug auf Response, Remission und Schwere depressiver Symptome numerische Vorteile der Lichttherapie, die allerdings nicht statistisch signifikant waren. Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse, die Lichttherapie mit unterschiedlichen Lichttherapiegeräten gesondert betrachtete, ergab jedoch Hinweise auf die Wirksamkeit von Lichttherapie mit Lichtlampen, denen Patientinnen und Patienten gegenübersitzen. Für Lichttherapie mit Vorrichtungen, die direkt am Kopf angebracht werden (HMUs), lässt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen ableiten. 3 von 4 Studien, bei denen Lichtlampen zum Einsatz kamen, führten die Intervention 3 bis 4 Wochen durch [45,46,61], während alle Studien mit HMUs sie nur 2 Wochen vornahmen [47,55-57,59]. Möglicherweise hat im Falle der Lichtlampen eine längere Interventionsdauer zu besserer Wirksamkeit geführt. Andere Einflussfaktoren könnten Lux-Stärke, Dauer der Lichttherapie oder Tageszeit der Durchführung sein, zu denen aber aufgrund zu geringer ähnlicher Studien keine Subgruppenanalysen gerechnet wurden.

Beim Endpunkt „Schweregrad der depressiven Symptome“ wurden am Ende der Intervention die Depressions-Scores aus Interventions- und Kontrollgruppe, nicht aber die Veränderung der Depressions-Scores verglichen. Dieses Vorgehen erfordert zu Beginn in beiden Gruppen ähnliche Werte. In nahezu allen Studien war der Unterschied zwischen den Depressions-Scores beider Gruppen zu Beginn kleiner als die halbe Standardabweichung der Placebogruppe. Studien, bei denen dieser Unterschied etwas größer war, wurden trotzdem in die Metaanalyse aufgenommen, da die Placebogruppe zu Beginn einen geringeren Score aufwies und dies den Effekt von Lichttherapie unter- statt überschätzt.

Insgesamt wurde nur vereinzelt über unerwünschte Ereignisse wie Kopfschmerzen oder Augenschmerzen während der Intervention berichtet. Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass Lichttherapie häufiger zu unerwünschten Ereignissen führt als Placebo. Über etwaige Langzeitschäden einer Lichttherapie lässt sich jedoch keine Einschätzung treffen, da die Studien die unerwünschten Ereignisse nur bis zum Ende der Intervention erhoben.

2 Studien, die Lichttherapie mit Verhaltenstherapie verglichen, untersuchten Remission und Schweregrad der depressiven Symptome nach 1 Jahr; in beiden Gruppen zeigten sich ähnliche Ergebnisse [51,52]. Alle anderen inkludierten Studien erhoben die Endpunkte am Ende der Intervention, die je nach Studie zwischen 2 und 8 Wochen dauerte. Es bleibt daher unklar, ob Lichttherapie auch über den Behandlungszeitraum hinaus wirkt.

Beim Endpunkt „Remission der Depression“ gab der Funnel-Plot einen Hinweis auf Publikationsbias, beim Endpunkt „Schweregrad der depressiven Symptome“ nicht. Zu den anderen Endpunkten wurden keine Funnel-Plots erstellt, da diese bei weniger als 10 Studien

nur bedingt Aussagekraft haben. Insgesamt lässt sich daher nicht ausschließen, dass Studien unveröffentlicht blieben, die keinen positiven Effekt von Lichttherapie zeigten.

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Bei der Behandlung einer SAD ist es essenziell, die individuellen Umstände der Betroffenen miteinzubeziehen. Somit kann es bei nachfolgenden Interventionskosten zu Abweichungen oder zusätzlichen nicht aufgelisteten Kosten im Vergleich zum klinischen Alltag kommen. Darüber hinaus wird angenommen, dass unabhängig von der Therapieform bereits eine SAD F33 nach ICD-10 diagnostiziert wurde. Das heißt, dass Kosten für sämtliche prätherapeutische diagnostische Maßnahmen zur Feststellung einer SAD nicht berücksichtigt werden. Die Behandlung einer rezidivierenden Depression kann sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. Die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Behandlung einer unipolaren Depression empfiehlt, das Ansprechen auf die Behandlung regelmäßig zu kontrollieren und spätestens 3 bis 4 Wochen nach Beginn der Akuttherapie eine Wirkungsprüfung vorzunehmen, um den Behandlungsfortschritt zu überprüfen [13]. In die Abschätzung der Interventionskosten werden daher verlaufsdiagnostische Maßnahmen einbezogen. Dazu zählen Erstgespräche, probatorische Sitzungen, um festzustellen, welche Therapie im individuellen Fall angemessen ist, Zwischen- und Abschlussgespräche. Eine Inflationsanpassung durch den Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) für Deutschland auf das Betrachtungsjahr (2019) war nur für die Kostendaten des IGeL-Monitors notwendig, da diese aus dem Jahr 2012 stammen. Für die weiteren Kosten bzw. Preise wurden aktuelle Quellen herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung und Auflistung von Behandlungen, deren Behandlungspfaden und Kostenpositionen findet sich im Abschnitt A4.1.1.

5.1.1 Lichttherapie

Grundsätzlich sind 2 Therapiemodi zu unterscheiden: Therapie in einer Klinik bzw. in einer niedergelassenen Praxis und Therapie zu Hause. Die Wahl des Therapiemodus hat Einfluss auf die Kostenzusammensetzung der Lichttherapie.

Für die Berechnungen in diesem Bericht wird für eine Therapie in einer niedergelassenen Praxis oder Klinik eine Dauer von 4 Wochen bzw. 28 Tagen mit Einheiten zu je 40 Minuten auf Basis der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur unipolaren Depression [13] und eines klinischen Behandlungsplanes [74] angenommen. Der zeitliche Aufwand pro Patientin oder Patient beträgt einmalig ca. 10 Minuten für die Aufklärung durch die Ärztin oder den Arzt, einmalig ca. 10 Minuten für die Anleitung des Pflegepersonals bei der ersten Sitzung und ca. 5 Minuten Pflegepersonalaufwand bei jeder weiteren Sitzung, wenn die Therapie in einer niedergelassenen Praxis oder Klinik durchgeführt wird.

Somit fallen Kosten für die Anschaffung, für Instruktion betreffend den Therapieablauf und die Anwendung des Geräts sowie für die laufende Erhebung des psychiatrischen Status an. Der Abrechnungsbetrag der Lichttherapie als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) liegt

zwischen 7,50 und 13,94 €. In Summe ergeben sich bei 28 Sitzungen Kosten von 210 € bis 390,32 € pro Person, wenn davon ausgegangen wird, dass die Lichttherapie eine Privatleistung darstellt und die Kosten nicht erstattungsfähig sind.

Einige wenige gesetzliche Krankenkassen tragen die Kosten der Lichttherapie. Für die Patientin bzw. den Patienten fällt dann nur eine Zuzahlung in Höhe von 10 € pro Verordnung im Sinne des SGB V [75] und der Heilmittelrichtlinie (HeilM-RL) [76] an; 200 bis 380,32 € werden demnach erstattet.

Die andere Möglichkeit ist die Durchführung der Therapie in der häuslichen Umgebung nach Anschaffung einer Lichttherapielampe. Bei der Therapie mit einem eigenen Gerät zu Hause müssen primär die Anschaffungskosten eines Lichttherapiegeräts getragen werden, die eine Privatleistung darstellen und zwischen 59,99 und 430 € ausmachen [77-79]. Einige gesetzliche Krankenkassen bieten eine (Teil-)Erstattung der Leistung an [79] bzw. könnte nach HeilM-RL [76] und SGB V [75] nur eine Zuzahlung durch die Patientin bzw. den Patienten anfallen. Beispielsweise trägt eine Krankenkasse 80 % des Einkaufspreises inklusive Mehrwertsteuer, maximal jedoch 150 € – demnach fällt ein Eigenanteil in Höhe von 20 % des Gerätes bzw. der Betrag abzüglich 150 € an. So muss beispielsweise die Patientin bzw. der Patient bei einem Gerätepreis von 100 € selbst 20 € übernehmen.

Auch bei einer Therapie zu Hause ist ein Erstgespräch durchzuführen und hat eine Instruktion für den Einsatz des Gerätes stattzufinden. In Summe fallen zusätzlich zum Gerätepreis somit noch Kosten in Höhe von 102 € für ein Erst- und Aufklärungsgespräch (40 Minuten) und ein Abschlussgespräch (30 Minuten) an. Bei einem Gerätepreis von 100 € ergeben sich somit Interventionskosten in Höhe von gesamt 202 €, von denen für die Patientin bzw. den Patienten 122 € an privater Leistung für das Erst- und Abklärungsgespräch gemäß Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) (102 €) und den Eigenanteil am Gerät (20 €) anfallen, sofern die gesetzliche Krankenkasse die Kosten für das Gerät übernimmt. Für das Erst- und Abschlussgespräch wird der 3,5-fache Gebührensatz der GOÄ (51 € je Gespräch) herangezogen, da eine Erhebung des psychiatrischen Status – zur Therapiekontrolle – inkl. Geräteinstruktion erfolgt. Die detaillierte Aufschlüsselung der Kostenpositionen kann den Tabellen im Detailbericht entnommen werden (siehe A4.1.1.1).

5.1.2 Vitamin-D-Therapie

Gemäß der Arzneimittelrichtlinie des G-BA ist Vitamin D für diese Indikation nicht erstattungsfähig [80]. Vor Beginn einer Therapie mit Vitamin D – der Fokus liegt auf D_3 – muss der 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Spiegel durch ein Immunoassay quantitativ festgestellt werden, um zunächst die Frage zu klären, ob überhaupt eine Notwendigkeit für eine Vitamin-D_3-Behandlung oder eine depressionsassoziierte Defizienz besteht, und gegebenenfalls im

Anschluss die richtige Dosierung ermitteln zu können. Ein optimales Dosis-Wirkungs-Verhältnis von Vitamin D geht aus der Literatur nicht klar hervor.

Für diese Darstellung der Interventionskosten wird nach Rücksprache mit einem Kliniker (Dr. Maximilian Huhn) [81] eine wöchentliche Vitamin-D-Dosis von 20 000 Internationalen Einheiten (I.E.) über einen Zeitraum von 8 Wochen angenommen. Der Apothekenverkaufspreis für 50 Stück Vitamin D in Weichkapselform mit einer Dosis von 20 000 I.E. beträgt 36,95 € (0,74 € pro Kapsel). Ein Ligandenassay pro Untersuchung kann mit 27,98 € gemäß GOÄ privat abgerechnet werden. Auch bei der Vitamin-D-Therapie sollte aufgrund ihrer Dauer von 8 Wochen neben dem Erst- und dem Abschlussgespräch ein Zwischengespräch stattfinden, um den Verlauf der SAD zu beobachten. Da es sich bei der Vitamin-D-Therapie um eine private Leistung handelt, wird auch hier für die Abklärungsgespräche ein Berechnungssatz der GOÄ herangezogen. Folglich fallen noch private Kosten für die Gesprächsleistung mit dem Betrag von 116,57 € an (Erstgespräch [30 Minuten]: 51 € bzw. 3,5-facher Gebührensatz, Zwischengespräch [15 Minuten]: 14,57 € bzw. 1-facher Gebührensatz, Abschlussgespräch [30 Minuten]: 51 € bzw. 3,5-facher Gebührensatz). Für das Erstgespräch- und Abschlussgespräch wird ein höherer Gebührensatz angenommen, da neben der generellen Abklärung und psychiatrischen Untersuchung, noch die richtige Verwendung und Wirkungsweise des Vitamin-D-Präparts besprochen wird. In Summe ergeben sich für die Therapie über 8 Wochen Interventionskosten von 181,50 €.

5.1.3 Antidepressiva der 2. Generation bzw. SSRI: Fluoxetin

Neben Lichttherapie wird bei Vorliegen einer SAD auch die Behandlung mittels SSRI wie Fluoxetin empfohlen [13,82]. Die Leitlinie führt eine Wirkstoffliste von Antidepressiva auf, gegliedert nach Wirkstoffgruppen, mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring. In der Kostenaufstellung werden nur die Kosten für die Akutbehandlung und das regelmäßige Monitoring zur Wirkungsüberprüfung berücksichtigt, das in der Akutbehandlungsphase besonders wichtig ist. Eine genaue Beschreibung des Behandlungspfads und der Kostendaten findet sich im Abschnitt A4.1.1. In Summe ergibt sich für eine 6-wöchige Behandlung (2 Wochen Aufdosierungsphase + 4 Wochen Standarddosis) je nach Hersteller (Präparat mit 20 mg Fluoxetin, 100 Stück) ein erstattungsfähiges Kostenintervall von 184,91 bis 185,10 €, kalkuliert mit Abzug des Apothekenpflichtrabatts und mit Abzug von Zuzahlungen. Davon entfallen 20,25 bis 20,44 € auf Fluoxetin und der Rest auf das Erstgespräch (30 Minuten), die Monitoring-Einheiten bzw. die Zwischengespräche (jeweils 15 Minuten), die Erhebung des vollständigen Blutstatus, Elektrokardiogramm (EKG) und das Abschlussgespräch (30 Minuten). Inklusive der Zuzahlung durch die Patientin bzw. den Patienten, ergibt sich in Summe ein Kostenintervall von 184,91 bis 190,10 €.

5.1.4 Psychotherapie/Kognitive Verhaltenstherapie

Bei einer kognitiven Verhaltenstherapie werden kognitive und verhaltensbezogene Therapieansätze und Elemente angewendet. Die kognitive Verhaltenstherapie wird bei SAD empfohlen, wenn Ersttherapien ausgeschöpft wurden oder keine Response auf diese Therapieformen zu verzeichnen ist [83]. Sie kann gemäß der Richtlinie über die Durchführung einer Psychotherapie des G-BA zu Lasten der Krankenkassen abgerechnet werden [26]. Für 12 Sitzungen à ca. 90 Minuten (Gruppentherapie 4 oder 8 Personen) oder 12 Sitzungen zu jeweils 50 Minuten (Einzeltherapie) über 6 Wochen sind 1002,6 € bei einer Gruppengröße von 4 Personen, 722,04 € bei einer Gruppengröße von 8 Personen oder 1197,36 € bei einer Einzeltherapie berechnungsfähig. Zu den berechnungsfähigen Leistungen gehört weiters eine probatorische Sitzung, in der die Einleitung einer genehmigungspflichtigen Psychotherapie geprüft wird. Ein Bericht über die Feststellung der Leistungspflicht zur Einleitung einer Kurztherapie muss erstellt werden. Zusätzlich zu den Therapieeinheiten fallen ein Zwischengespräch und ein Abschlussgespräch von 15 bzw. 30 Minuten an. Die Gesamtkosten pro Person für eine kognitive Verhaltenstherapie betragen 1115,23 € in einer Gruppe von 4 Personen, 834,67 € in einer Gruppe von 8 Personen und 1359,92 € für eine Einzeltherapie.

5.2 Kosteneffektivität

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Insgesamt wurden bei der Informationsbeschaffung 2 Studien [84,85] (2 Dissertationen) nach den Einschlusskriterien als relevant eingestuft und für eine Bewertung eingeschlossen. Bei 3 ebenfalls gesichteten Studien [86-88] handelt es sich um keine vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluationen, sie erfüllten somit nicht das Einschlusskriterium Ökonomie 1 (EÖ1). Zusätzlich wurden keine weiteren oder laufenden gesundheitsökonomischen Studien durch Suchanfragen identifiziert. Anfragen an Autorinnen und Autoren wurden nicht durchgeführt.

Vergleichende gesundheitsökonomische Studien zu einer Vitamin-D-Therapie konnten nicht identifziert werden.

5.2.2 Charakteristika und Ergebnisse der Kosteneffektivität der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung der Kosteneffektivität wurden auf Basis der Einschlusskriterien 2 Studien analysiert [84,85], die beide in den USA über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren durchgeführt wurden (Winter 2012/13 bis 2014/15 [84] und Winter 2000/01 bis Ende 2003 [85]). Beide Studien gingen der Frage nach, ob eine speziell für eine SAD entwickelte kognitive Verhaltenstherapie kosteneffektiv ist. Die Studie von Ross setzte diese kognitive Verhaltenstherapie in einer Gruppe (4-8 Personen) in Vergleich zur Lichttherapie mit Lichtlampen oder zu einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe [84]. Die Studie von

Freed verglich kognitive Verhaltenstherapie mit Lichttherapie, einer Kombinationstherapie (kognitive Verhaltenstherapie + Lichttherapie) und einer Wartelistengruppe [85].

In der Studie von Ross erfolgte die ökonomische Bewertung mithilfe einer Kosten-Nutzwert-Analyse, bei der die unterschiedlichen Kosten der Behandlungen in Relation zu den Unterschieden in den gewonnenen qualitätsadjustierten Lebensjahren gesetzt wurden. Zusätzlich stellte eine Kosten-Nutzen-Analyse die Kosten dem Nutzen in Geldeinheiten gegenüber und verglich sie mit einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe [84]. Im Rahmen der anderen Studie von Freed nahm man laut Autor eine Kosten-Effektivitäts-Analyse vor, setzte die Kosten in Relation zu klinischen Gesundheitswerten und erstellte eine Kosten-Nutzwert-Analyse [85].

Beide gesundheitsökonomische Studien basieren auf RCTs mit Daten zu 59 [52] und zu 177 Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit einer SAD [71,72,89]. Die ökonomischen Daten wurden im Nachhinein erhoben (retrospektive Methode).

Beide Studien zogen die Ergebnisse von 2 verschiedenen Fragebögen zur Messung des Depressions-Scores (Beck Depressions-Inventar II [BDI-II] und SIGH-SAD) aus den klinischen Studien heran, leiteten diese auf Nutzwerte und anschließend auf qualitätsangepasste Lebensjahre (QALYs) über und verglichen die resultierenden QALYs. Deren Darstellung ist allerdings irreführend und widerspricht den Berichtsstandards gesundheitsökonomischer Evaluationen [90]. Im Speziellen betrifft das die Tatsache, dass es in beiden Studien nur bedingt möglich ist, die herangezogenen geschätzten Nutzwerte [91] für Betroffene mit einer unterschiedlichen Depressionsindikation oder für unterschiedliche Therapieansätze zu generalisieren [92]. Im Allgemeinen wird von einem Mapping krankheitsspezifischer auf generische Instrumente abgeraten, da übliche Standards wie Nachweis der Objektivität, Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität bei der Implementierung entsprechender Verfahren erreicht werden müssen [93]. Eine ausführliche Beschreibung der Herleitung der QALYs ist Abschnitt A4.2.2 zu entnehmen.

In keiner der beiden ökonomischen Studien wurde eine Wertanpassung des Nutzens und der Kosten der Interventionen auf den Gegenwartswert (Diskontierung) vorgenommen; auch kam kein expliziter Schwellenwert zur Beurteilung der Kosten-Effektivitäts-Ergebnisse zum Einsatz, allerdings wurde in der Studie von Freed [85] in der Diskussion ein impliziter Schwellenwert von $ 20 000 pro gewonnenem QALY angegeben. Eine Sensitivitätsanalyse wurde nur in der Studie von Freed [85] durchgeführt, indem der Vergütungssatz für die Lichttherapie und die kognitive Verhaltenstherapie variiert wurde, SIGH-SAD-Assessments weggelassen und für die Lichttherapie die Monitoring-Einheiten von 6 auf 2 reduziert wurden. Zudem erfolgte in einer weiteren Berechnung die Anpassung der Kosten dahingehend, dass laut Autor die Kostendarstellung dem klinischen Alltag und nicht den Kosten in einer Studienumgebung entspricht.

Da beide Studien in den USA stattfanden, wurde die Kostenkalkulation aus US-Leistungserbringer- und aus einer Patientenperspektive erstellt. Bei der Leistungserbringerperspektive sind die Kosten relevant, die einer Patientin oder einem Patienten in Rechnung gestellt wurden. Sie ergeben sich aus Personalkosten für Diagnostik und Behandlung (psychiatrische oder psychologische Behandlung), Materialkosten (Handbücher, Arbeitsblätter), Gerätekosten (nur in der Studie von Freed [85]) sowie Overhead-Kosten (beispielsweise Raummiete, Personalkosten), wobei im Rahmen der Studie von Ross [84] die Kosten für das Lichtgerät in der Indexbehandlung (Anfangsbehandlung) der Lichttherapie und auch die Follow-up-Kosten bei einer kognitiven Verhaltenstherapie infolge der freiwilligen Teilnahme an der Studie und der zufälligen Einteilung in den jeweiligen Behandlungsarm nicht zu tragen waren. Insgesamt ist die Kostenberechnung unvollständig und bildet nur einen Teil der tatsächlich anfallenden Kosten ab.

Die Kosten aus Leistungserbringerperspektive für die Indexbehandlung beliefen sich in der Studie von Ross [84] auf $ 229,35 für eine kognitive Verhaltenstherapie in der Gruppe (ohne Berücksichtigung der Follow-up-Kosten) bzw. $ 121,06 für die Lichttherapie exklusive Lichttherapielampe pro Patientin bzw. Patient gemäß dem $-Wert im Jahr 2012 (2012-$). Die Studie von Freed [85] schätzte, dass sich aus Leistungserbringerperspektive die Kosten über den vollen Behandlungszeitraum (ca. 2 Jahre) für eine kognitive Verhaltenstherapie in der Gruppe auf $ 995, für eine Lichttherapie inklusive Lichttherapielampe auf $ 1552, für eine Kombinationstherapie inklusive Lichttherapielampe auf $ 1930 und für eine Wartelistengruppe (Minimalkontakt zur Verlaufskontrolle, Aufnahme- und Entlassungsgespräch) auf $ 617 belaufen würden.

Bei der Patientenperspektive fanden zusätzlich Kosten für Behandlungs- und Anreisezeit (basierend auf dem Medianeinkommen) Berücksichtigung. Dafür wurden Tarife aus älteren Studien [94] inflationsbereinigt [85] oder Medicaid-Daten (das sind Daten aus dem Gesundheitsfürsorgeprogramm in den USA für Personenkreise mit geringem Einkommen, Kinder, ältere Menschen und Menschen mit Behinderungen) sowie Daten aus einer Immobiliendatenbank herangezogen [84]. Unter Berücksichtigung der Patientenperspektive ergaben sich in der Studie von Freed [85] im Mittel für alle 3 Interventionen höhere Interventionskosten: $ 1177 für eine kognitive Verhaltenstherapie, $ 1618 für eine Lichttherapie, $ 2033 für eine Kombinationstherapie und $ 702,15 für die Wartelistengruppe. Die Kostenunterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

In der Sensitivitätsanalyse der Studie von Freed [85], bei der für die kognitive Verhaltenstherapie der Vergütungssatz variiert wurde, die SIGH-SAD-Assessments wie oben beschrieben weggelassen und die Monitoring-Einheiten für die Lichttherapie von 6 auf 2 reduziert wurden, erhöhten sich die Kosten aus Leistungserbringerperspektive auf $ 1373 für eine kognitive Verhaltenstherapie und verringerten sich jene für eine Lichttherapie auf $ 1223.

Eine Kombinationstherapie (kognitive Verhaltenstherapie + Lichttherapie) schlug sich mit $ 1979 kräftiger zu Buche, und die Kosten der Wartelistengruppe reduzierten sich auf $ 0.

Hinsichtlich der Nutzwerte zwischen Studienbeginn und Follow-up kam es zu Verbesserungen in allen Behandlungsgruppen im Vergleich zu Baseline (Freed) [85] bzw. der hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe (Ross) [84]. Nur die Studie von Freed [85] stellte hingegen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fest, wobei die gewonnenen QALYs für die kognitive Verhaltenstherapie signifikant größer waren als für die Lichttherapie ($p < 0,05$). Über einen inkrementellen Nutzen (Differenz zwischen den Behandlungsgruppen) wurde nicht berichtet.

Beide Studien stellten die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation als durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse – nicht als inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse wie für gesundheitsökonomische Evaluation üblich [90] – bzw. als Nettonutzen dar. Die durchschnittlichen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse werden nachfolgend nur von der Studie von Freed [85] angeführt, da in der anderen Studie [84] die Berechnungen nicht nachvollziehbar sind.

Die Kosten pro gewonnenem QALY bzw. das durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnis lagen für eine kognitive Verhaltenstherapie im Vergleich zu keiner Intervention bei $ 24 731 (Berücksichtigung aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer) oder $ 6155 (ohne Berücksichtigung der Kostenausreißer). Ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr im Vergleich zu keiner Intervention würde also $ 24 731 oder $ 6155 kosten. Für die Lichttherapie ergab sich ein durchschnittliches Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von $ 15 898, für eine Kombinationstherapie von kognitiver Verhaltenstherapie und Lichttherapie lag Selbiges bei $ 12 849. Zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie von Freed bestand ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kosten pro gewonnenem QALY, der allerdings bei der Sensitivitätsanalyse nicht mehr nachweisbar war [85].

Aus Leistungserbringerperspektive wurde in der Studie von Ross für die Lichttherapie ein Nettonutzen (monetarisierter Nutzen minus Kosten in Geldeinheiten) von $ 169,34, für die kognitive Verhaltenstherapie ein negativer Nettonutzen von $ 87,06 angegeben. Das heißt, die Kosten überstiegen den Nutzen [84].

5.2.3 Berichtsqualität und methodische Qualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) [37].

Beide Studien versuchen die Frage zu beantworten, ob eine kognitive Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer Lichttherapie mittels Lichtlampe oder einer hypothetischen

Nichtbehandlungsgruppe [84] bzw. im Vergleich zu Lichttherapie, einer Kombinationstherapie (kognitive Verhaltenstherapie + Lichttherapie) und einer Wartelistengruppe [85] kosteneffektiv ist. Allerdings weisen beide Berichte hinsichtlich der Berichtsqualität einige Limitationen auf (für eine detaillierte Beschreibung wird auf den Detailbericht verwiesen A4.2.4):

- Optionale Therapiemöglichkeiten einer SAD, wie beispielsweise die Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder eine Vitamin-D-Therapie werden nicht berichtet.

- Die Kostenberechnungen aus der jeweiligen Perspektive werden in beiden Studien teilweise nicht adäquat durchgeführt. So bringt die verwendete Methode der Cost-Offset-Analyse in der Studie von Ross [84] konzeptionelle Probleme mit sich. Die Methode birgt das Risiko der Diskriminierung bestimmter Indikationsgruppen bzw. Subgruppen von Patientinnen und Patienten [95].

- Der gewählte Zeithorizont – 2 Folgewinter nach Behandlungsbeginn [84] bzw. Indexbehandlung inklusive 1-Jahres-Follow-up [85] – ist in beiden Studien zu hinterfragen, da für das Krankheitsbild einer Depression eine längerfristige Perspektive relevant erscheint. Eine Begründung für den gewählten Zeithorizont fehlt, in einer Studie wird die Notwendigkeit einer längerfristigen Beobachtung allerdings in der Diskussion angeführt [84].

- Auf einen Schwellenwert wird nur in der Studie von Freed [85] mit Bezug auf einen Kriterienkatalog aus einer Leitlinie für ökonomische Evaluationen aus dem Jahr 1992 [96] referenziert.

- Die Darstellung der QALYs ist allerdings irreführend und widerspricht den Berichtsstandards von gesundheitsökonomischen Evaluationen [90]. Dadurch ergeben sich eine mangelnde Generalisierbarkeit auf Betroffene mit einer unterschiedlichen Depressionsindikation, eine Überleitung auf unterschiedliche Therapieansätze ist nur bedingt möglich [92].

- Anstelle inkrementeller QALYs der Behandlungsalternativen wurde die einfache Differenz der QALYs (QALYG) zwischen einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe und den Behandlungsalternativen berichtet. Mortalitätsraten, die interpersonelle und soziale Funktionsfähigkeit sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse werden nicht berichtet. Somit ist fraglich, wie valide die dargestellten QALYs sind, denn QALYs werden auf Basis von Lebensqualität und Mortalität berechnet. Zudem ist aufgrund ungenügender Verblindungstechniken in den zugrunde liegenden

Wirksamkeitsstudien [52,71,72,89] das Bias-Risiko für den Nutzen der Therapien sehr hoch.

- Angeführt werden in beiden Studien auch die durchgeführten statistischen Tests. Anstatt Konfidenzintervallen werden Standardabweichungen berichtet. Nur eine Studie führt eine Sensitivitätsanalyse durch [85], bei der es sich jedoch um eine vereinfacht angewandte Form einer univariaten Sensitivitätsanalyse handelt. Die Wahl der Variablen wird nicht im Detail begründet und der Variationsbereich nur ansatzweise diskutiert.

- Beide Studien geben anstelle der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse ausschließlich durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse an. Dies widerspricht den Berichtsstandards für gesundheitsökonomische Studien [90].

- Über die Limitationen wird in beiden Studien berichtet und diskutiert. Allerdings fehlen angeführte Limitationen in den eingeschlossenen Studien, wie beispielsweise Diskussion über Sensitivitätsanalysen bzw. Unsicherheit in der Studie von Ross [84], Diskontierungsraten [84,85], Subgruppenanalysen [84,85], Anführung optionaler Komparatoren [84,85], mögliche Überlegungen für ein entscheidungsanalytisches Modell [84,85] oder eine Diskussion anderer Endpunkte [84,85].

- Schlussfolgerungen werden in beiden Studien besprochen und begründet. Freilich führen sie keine Interessenkonflikte an, obwohl beide solche möglicherweise indirekt aufweisen: In einem Fall (Ross) [84] ist die Autorin der klinischen Studie und eines Handbuchs für kognitive Verhaltenstherapie [71,72,89] Mitglied des Dissertationskomitees. Und in der 2. Studie [85] basieren die Daten auf einer laufenden randomisierten Studie eines Mitglieds des Ausschussvorsitzes [52]. Lediglich eine Studie [85] legt die Studienfinanzierung offen.

5.2.4 Übertragbarkeit

In den 2 eingeschlossenen Studien werden ausschließlich 2 Interventionen – kognitive Verhaltenstherapie und Lichttherapie – respektive eine hypothetische Nichtbehandlungsgruppe und eine verzögert behandelte Gruppe miteinander verglichen. Dementsprechend bilden die Fragestellungen der vorliegenden Studien die Fragestellungen des HTA-Berichts nur teilweise ab.

Weitere Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit ergeben sich dadurch, dass die Population in beiden Studien nicht repräsentativ ist: Es handelt sich dabei jeweils um eine kleine Population aus den USA, die im Vergleich zu Deutschland andere epidemiologische, demografische und sozioökonomische Eigenschaften aufweist. Die verwendeten Umrechnungsmethoden für die Nutzwerte und QALYs sowie deren Evidenz sind unklar und

die Übertragbarkeit auf Deutschland ist wegen des unterschiedlichen US-amerikanischen Versorgungskontexts fraglich. Aufgrund dieser Einschränkungen empfiehlt es sich nicht, die Studien auf den deutschen Kontext zu übertragen.

5.2.5 Diskussion

Diese gesundheitsökonomische systematische Übersichtsarbeit stellt die gesundheitsökonomische Evidenz zu nicht medikamentösen Behandlungsmethoden bei SAD dar. Lediglich 2 Studien wurden identifiziert, die jedoch zum einen die zentralen methodischen Standards nicht erfüllen; zum anderen sind sie aufgrund fehlender relevanter Vergleiche und mangels Übertragbarkeit des US-amerikanischen Settings auf Deutschland in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt. Die gesundheitsökonomische Studienlage zu diesem Thema erweist sich demnach als limitiert. Eine direkte Übertragbarkeit der Studien ist aufgrund zu großer Systemunterschiede zwischen dem US-amerikanischen und dem deutschen Gesundheitssystem nicht gegeben. Eine Verwendung der Studien als gesundheitsökonomische Entscheidungsgrundlage für Deutschland wird nicht empfohlen.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

In die Aufarbeitung ethischer Aspekte wurden 33 Publikationen einbezogen. Studien, die sich explizit mit ethischen Aspekten im Zusammenhang mit Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie bei SAD beschäftigten, ließen sich nicht eruieren. Die ethischen Herausforderungen, die sich aus SAD, Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie ergeben, sowie das Assessment wurden auf Basis der überarbeiteten sokratischen Methode nach Hofmann et al. 2014 [40] analysiert und vor allem krankheits- sowie zielgruppenbezogene Herausforderungen identifiziert, da seitens der Interventionen weniger ethische Herausforderungen vorlagen. Studien, die sich gezielt mit Ethik und SAD auseinandersetzen, wurden nicht gefunden. Da SAD eine Unterform der Depression darstellt, wurden die SAD-bezogenen Herausforderungen als gleichwertig mit jenen angesehen, die mit einer generellen Depressionserkrankung einhergehen. Die größten ethischen Herausforderungen betreffen demnach die Patientinnen und Patienten (Vulnerabilität und Schadensvermeidung), die Erkrankung (SAD als Krankheit, Stigma, Unterdiagnose, Medikalisierung, Verlust der Autonomie), die Interventionen und Vergleichstherapien (Nutzen-Schaden-Verhältnisse).

6.1.1 Ethische Herausforderungen in der Patientenzielgruppe

Bei vielen von SAD Betroffenen liegt erhöhte Vulnerabilität vor: Bei rund der Hälfte von ihnen ist eine psychiatrische Erkrankung in der Familie bekannt, zudem neigen sie häufig zu serotonergen Komorbiditäten wie dem prämenstruellen Syndrom, Alkoholmissbrauch oder Übergewicht [97,98]. Unbehandelte Depression bringt nicht nur psychische Belastungen, sondern kann auch eine Bedrohung für die körperliche Gesundheit darstellen. So wird Depression beispielsweise mit stressbedingten zerebralen Schäden [99,100] oder mit koronaren Herzkrankheiten wie Herzinfarkt assoziiert [101]. Die Unterstützung der Depressionserkrankten ist deshalb von besonderer Bedeutung, um künftige Schäden und weiterführende Krankheiten zu verhindern.

6.1.2 Ethische Herausforderungen bezüglich der Erkrankung

Stellt SAD ein Krankheitsbild dar oder ist es eine „normale“ Begleiterscheinung des Winters? Darüber herrscht in der Gesellschaft Unklarheit. Gründe dafür sind weitverbreitete Erfahrungen mit „Wintermüdigkeit“ und die Voreingenommenheit gegenüber „leicht verstimmten Individuen“, als die Depressive häufig fälschlich angesehen werden [102,103]. Patientinnen und Patienten berichten von einem mangelnden Bewusstsein seitens der Leistungsanbieterinnen und Leistungsanbieter sowie von Stigmatisierung, die einer Anerkennung der SAD als Krankheit (und eventuell auch einer richtigen Diagnose) entgegenstehen [104]. Allerdings äußern sogar Betroffene Zweifel, ob Lustlosigkeit, sozialer Rückzug und eine depressive Stimmung nicht untrennbar zum Winter gehörten, ob sie

tatsächlich ein Krankheitsbild darstellten oder nicht unnötig medikalisiert würden [104]. Werden Depressionssymptome pathologisch, schädigt das die Autonomie sowie die authentische Persönlichkeit durch einen Rückgang an „Energie, Begeisterung, Konzentration, Hoffnung, Optimismus, Selbstachtung und Selbstrespekt“ [102,105].

6.1.3 Ethische Herausforderungen, die Interventionen betreffend

Obwohl Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie nur minimale normative Herausforderungen bereithalten, treten einige ethische Schwierigkeiten auf. Wegen der fehlenden Datenlage zu Nutzen und Schaden der Vitamin-D-Therapie lässt sich das Nutzen-Schaden-Verhältnis nicht beurteilen. Im Falle der Lichttherapie müssen neben den durch Metaanalysen gestützten Hinweisen auf einen Nutzen etwaige Nebenwirkungen bedacht werden [14]. Auch wird durch das Fehlen einer existierenden Versicherungsleistung die soziale Ungleichheit unterstützt; beide Behandlungen machen Zuzahlungen durch die Patientinnen und Patienten erforderlich [104]. Was die Vergleichstherapien betrifft, kann keine klare Aussage zur Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden [23]. In der Nutzenbewertung ergab sich jedoch ein Anhaltspunkt für mehr Nebenwirkungen durch Fluoxetin als durch Lichttherapie. Betroffene berichten auch von einer Abneigung gegen die Einnahme von Antidepressiva [104]. Der Vergleich von Lichttherapie und kognitiver Verhaltenstherapie lässt keinen Schluss hinsichtlich der Überlegenheit einer Therapie zu. Beide Therapien sind mit einem Zeitaufwand verbunden, jedoch könnte insbesondere der längere Zeitaufwand für die kognitive Verhaltenstherapie ein Hindernis darstellen, das Patientinnen und Patienten daran hindert, ihre Symptome rechtzeitig zu verbessern [104,106].

6.1.4 Ethische Herausforderungen bezüglich der Bewertung

Ethische Herausforderungen, die diesen HTA betreffen, sind zum einen nicht berücksichtigte Vergleichstherapien wie eine Umstellung der Ernährung oder körperliche Bewegung. Zum anderen stellen Schwierigkeiten bei den gesundheitsökonomischen Analysen wie deren US-zentrierte Perspektive sowie die fehlende Verwendung von Diskontierungssätzen und Referenzwerten eine Herausforderung dar. Werden Kosten und Kosteneffektivität über- oder unterschätzt oder trotz fehlender Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, kann sich das auf Preiskalkulationen, Kostenübernahmeentscheidungen und generelle Therapieentscheidungen in der Praxis auswirken [84,85].

6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba et al. 2016 [42] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen. Die Aufarbeitung sozialer Aspekte beruhte auf 17 Publikationen (Studien, Webseiten von Interessenvertretungen) und Erkenntnissen aus den 2 Interviews mit Betroffenen.

6.2.1 Soziales Konstrukt/Verständnis von SAD

Sowohl Patientinnen und Patienten als auch Psychiaterinnen und Psychiater nehmen SAD meist als eine biologisch und seltener als eine psychisch verursachte Erkrankung wahr [104]. Aus diesem Verständnis erklärt sich auch die Überlegung, Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie bei SAD einzusetzen. Beide Maßnahmen sollen dem Lichtmangel und dessen Folgen entgegenwirken. Psychische Erkrankungen wie Depressionen finden in der Gesellschaft nach wie vor weniger Akzeptanz als körperliche Erkrankungen und werden häufig als persönliche Schwäche wahrgenommen [107]. Die Fokussierung auf biologische Ursachen könnte der Grund dafür sein, dass SAD gesellschaftlich weniger stigmatisiert wird. Obwohl SAD als Subform der Depression in Diagnosekriterien abgebildet ist, bestehen in der Gesellschaft Zweifel, ob SAD tatsächlich ein Krankheitsbild oder doch eher eine „normale" Begleiterscheinung des Winters darstellt [103]. Betroffene berichten von ihrer Wahrnehmung, dass bei Ärztinnen und Ärzten das Bewusstsein für SAD fehle, was zu verzögerter oder ausbleibender Diagnose und Behandlung der SAD führen kann [104].

6.2.2 Soziales Bild/Verständnis der Intervention

Lichttherapie: Betroffene erwarten sich von der Lichttherapie einen Rückgang depressiver Symptome bis hin zur Symptomfreiheit, eine Steigerung der Funktionsfähigkeit im privaten und beruflichen Umfeld sowie bessere Lebensqualität [104]. Das Lichttherapiegerät soll die fehlende Sonne im Winter ersetzen und etwaige Mangelzustände ausgleichen.

In der Ärzteschaft scheint das Wissen über SAD und Lichttherapie als mögliche Behandlung unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Während im klinischen Setting Fachärztinnen und Fachärzte häufig Lichttherapie bei SAD empfehlen [28], ist dies laut Betroffenen im allgemeinmedizinischen Setting anders. Sie berichten, selbst wenig über Behandlungsmöglichkeiten wie Lichttherapie zu wissen und sich von den Medizinerinnen und Medizinern mehr Aufklärung sowie Unterstützung und Beratung bei der Auswahl von Lichtgeräten zu erwarten [104].

Die Akzeptanz einer Lichttherapie dürfte bei Betroffenen hoch sein, zumal viele Personen eine negative Einstellung gegenüber medikamentösen Therapien haben und Lichttherapie eine nicht medikamentöse Alternative darstellt. Von ihr erwarten sich Betroffene weniger Nebenwirkungen als beispielsweise von regelmäßig eingenommenen Antidepressiva. Die Anwendung von Lichttherapie ist jedoch zeitaufwendig und für manche Personen nur schwer in den Alltag zu integrieren. Das kann zu geringer Therapietreue bis hin zum Abbruch der Behandlung führen und die Akzeptanz von Lichttherapie verringern [9,108].

Vitamin-D-Therapie: Betroffene erwarten sich von der Vitamin-D-Einnahme eine Verringerung der depressiven Symptome. Das im Winter nicht über die Haut produzierte Vitamin D soll künstlich zugeführt werden und so einen etwaigen Mangel ausgleichen.

Fachärztinnen und Fachärzte scheinen Vitamin D nicht als Therapieoption für SAD anzusehen. Dies geht auch konform mit den aktuellen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur unipolaren Depression, die Vitamin D nicht als Behandlungsoption bei SAD nennt [13]. Nur 3 von 100 befragten Kliniken im deutschen Sprachraum gaben an, Vitamin D bei SAD zu empfehlen [28]. Laut Aussage von Betroffenen wurde Vitamin D eher im Zusammenhang mit einem entsprechenden Mangel und weniger aufgrund einer SAD empfohlen [104].

Vitamin-D-Therapie ist leicht in den Alltag zu integrieren, allerdings stellt die fehlende Evidenz für ihre Wirksamkeit bei SAD eine Barriere für Ärztinnen und Ärzte dar, es zu verschreiben [104]. Die Einnahme von Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel (unabhängig von der Indikation) dürfte in der Bevölkerung generell jedoch weit verbreitet sein, geht man von den hohen Umsatzzahlen von Vitamin-D-Präparaten in Deutschland aus [109].

6.2.3 Soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Intervention

Lichttherapie: Bei der langfristigen Anwendung von Lichttherapie ist es notwendig, diese in die Alltagsroutinen der Betroffenen zu integrieren. Als mögliche Schwierigkeiten nennen Betroffene Zeitmangel am Morgen aufgrund familiärer Verpflichtungen und die fehlende Vereinbarkeit mit der beruflichen Tätigkeit, beispielsweise wegen Schichtarbeit [92]. Dass nicht alle Krankenkassen die Kosten für Lichttherapie übernehmen, könnte zu einer sozialen Ungleichheit führen, da nur Personen, die sich diese Intervention privat leisten können, sie auch in Anspruch nehmen [110,111].

Um eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Betroffenen sowie Ärztinnen und Ärzten zu gewährleisten, ist umfassendes Wissen über die Erkrankung und die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten erforderlich. Dagegen bedarf es keiner Kooperation zwischen verschiedenen Gesundheitsfachleuten, da die Lichttherapie meist zu Hause von den Betroffenen selbst oder in Kliniken bzw. bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten nach einer kurzen Einführung selbstständig durchgeführt wird.

Vitamin-D-Therapie: Die Anwendung der Vitamin-D-Therapie dürfte unbeeinflusst von soziokulturellen Aspekten in der Zielgruppe umzusetzen sein. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass manche Personen Abneigung gegen Vitaminpräparate hegen. Die Krankenkassen übernehmen keine Kosten für die Einnahme von Vitamin D bei SAD, was zu Ungleichheit bei der Inanspruchnahme führen könnte. Kooperation zwischen Gesundheitsfachleuten ist notwendig, wenn in externen Laboren Blutuntersuchungen auf Vitamin-D-Mangel durchgeführt werden. Die Einnahme von Vitamin D erfolgt durch die Betroffenen zu Hause.

6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke et al. 2016 [44] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten und stützte sich auf 17 Dokumente.

6.3.1 Informierte Einwilligung in die Behandlung und Aufklärungspflicht über Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie als Behandlungsalternative

Nach § 630e Satz 3 BGB [112] ist bei der Aufklärung auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können. Daher hat jede Ärztin, jeder Arzt Patientinnen und Patienten über Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie aufzuklären, wenn diese gleichermaßen medizinisch indiziert sind, zum medizinischen Standard gehören und als weniger „invasive“ Eingriffe beispielsweise den Einsatz von Antidepressiva ersetzen können. Dies trifft umso mehr zu, wenn sie oder er in der eigenen Praxis Lichttherapie anbietet oder in einer Krankenanstalt tätig ist, die auf Lichttherapie oder Vitamin-D-Behandlung als Alternativen zu Antidepressiva setzt.

6.3.2 Ärztliche Verschwiegenheitspflicht und Datenschutz

Wie generell ist der ärztlichen Verschwiegenheitspflicht gerade in einem derart sensiblen Bereich besondere Beachtung zu schenken. Ergänzend dazu gilt es, die datenschutzrechtlichen Bestimmungen zu berücksichtigen [113].

6.3.3 Marktzulassung

Nach der geltenden Rechtslage sind Lichttherapiegeräte als Medizinprodukte im Sinne des Medizinproduktegesetzes zu qualifizieren und die entsprechenden Regelungen anzuwenden [114].

Ob Vitamin-D-Präparate als Nahrungsergänzungsmittel oder als Arzneimittel gelten, hängt von der Dosierung ab: Eine eigens eingerichtete Expertenkommission gelangte zu dem Ergebnis, dass bis zu einer Tagesdosis von 20 µg Vitamin D von einer ernährungsspezifischen und physiologischen Wirkung auszugehen ist. Präparate mit einer Tagesdosis von bis zu 20 µg Vitamin D können daher als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft werden – allerdings nur bei Erfüllung aller lebensmittelrechtlichen Anforderungen und wenn die empfohlenen Anwendungsgebiete nicht eine Einstufung als Arzneimittel rechtfertigen. Höher dosierte Präparate sind als Arzneimittel anzusehen. Ausnahmen können sich für Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke ergeben unter Einhaltung der Diät-Verordnung [115,116]. Vitamin-D-Präperate die dazu dienen, die physiologischen Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, sind, wenn eine solche Beeinflussung erheblich ist, als Funktionsarzneimittel nach § 2 Abs 1 Z 2a AMG einzustufen. Vitamin-D-Präparate sind, wenn

sie zum Zweck der Heilung, Linderung oder Verhütung genannter Erkrankungen bestimmt sind, als Präsentationsarzneimittel nach § 2 Abs 1 Z 1 AMG einzustufen [115].

6.3.4 Allgemeine rechtliche Grundlagen zur Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen

Da Lichttherapiegeräte in der HeilM-RL [76] nicht genannt werden, erfolgt in der Regel auch keine Kostenerstattung. Medizinprodukte sind im Rahmen der Arzneimittelversorgung grundsätzlich nicht verordnungsfähig, können aber in medizinisch notwendigen Fällen ausnahmsweise wie Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden (Positivliste). Die bisher vom G-BA entsprechend eingestuften Medizinprodukte finden sich in der Anlage V seiner Arzneimittel-Richtlinie. Lichttherapiegeräte zur Behandlung von leichter Depression sind dort jedoch nicht angeführt. Schließlich dürften Krankenkassen – so die häufig angeführte Begründung mit Verweis auf § 12 SGB V – nur Leistungen bewilligen, die ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und das Maß des Notwendigen nicht überschreiten [117]. Da ausreichend Bewegung in der Natur zum selben Ergebnis führen könne, werden die Kosten für künstliche Lichtzufuhr im Rahmen von Lichttherapie nicht übernommen.

Auch nicht medikamentöse Vitamin-D-Präparate sind, soweit überblickbar, grundsätzlich nicht erstattungsfähig. Nach der Arzneimittel-Richtlinie sollen nicht verschreibungspflichtige Arzneien verordnet werden, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. Die Kosten für eine Behandlung mit Vitamin D werden nur in bestimmten Ausnahmefällen erstattet („Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss“) – die Behandlung von SAD mittels Vitamin D fällt nicht darunter.

6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

In der Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte man sich an dem von Perleth et al. 2014 [43] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden. Die Aufbreitung organisatorischer Aspekte stützte sich auf 7 Publikationen (Studien, Leitlinie, Webseite von Interessensvertretung).

6.4.1 Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung

Lichttherapie: Lichttherapie kann von Patientinnen und Patienten selbstständig zu Hause [16] oder ambulant bei Ärztinnen und Ärzten bzw. in Kliniken durchgeführt werden, die Lichttherapie anbieten. Die Anwendung von Lichttherapie erfordert keine formelle Qualifikation, jedoch müssen Ärztinnen und Ärzte SAD erkennen können, über die Möglichkeit der Therapie mit Lichttherapiegeräten informiert sein und schließlich auch ein Lichttherapiegerät anschaffen. Zu einem erhöhten Personalbedarf kommt es diesbezüglich nicht, da Lichttherapie von den Betroffenen eigenständig umgesetzt werden kann. Wird sie in

Kliniken oder Praxen von Ärztinnen und Ärzten angeboten, muss eine Fachperson die Patientinnen und Patienten zu Beginn kurz anweisen und ein Raum dafür zur Verfügung stehen.

Vitamin-D-Therapie: Die Einnahme von Vitamin D erfolgt mittels Tabletten, Kapseln oder Tropfen eigenständig durch die Patientinnen und Patienten zu Hause [118]. Für das Verschreiben von Vitamin D brauchen Ärztinnen und Ärzte keine zusätzliche Qualifikation, jedoch sind zunächst Laboruntersuchungen notwendig, um Vitamin-D-Mangel zu erkennen. Allerdings bleibt an dieser Stelle anzumerken, dass SAD aktuell keine Indikation für Vitamin-D-Therapie darstellt und auch dieser HTA-Bericht keine Studien identifizieren konnte, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin-D-Therapie bei SAD belegen.

6.4.2 Einfluss auf Prozesse

Lichttherapie: Obwohl laut Nationaler VersorgungsLeitlinie Lichttherapie so wie Antidepressiva als Mittel erster Wahl bei SAD gelten [13], werden die Kosten für Erstere – anders als für Antidepressiva – nicht von den Krankenkassen übernommen. Die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva stellt in Deutschland auch die häufigste Behandlungmethode bei akuter SAD dar [28]. Bei einem verstärkten Einsatz von Lichttherapie als nicht medikamentöser Alternative sind keine Verlagerungen von Leistungen zu erwarten, da die gleichen Gesundheitsfachleute wie für eine Antidepressiva-Therapie zuständig sind. Ebenso wenig bedarf es zusätzlicher Kommunikationsformen: Der Einsatz kann ohne Abstimmung mit anderen Leistungserbringern erfolgen.

Vitamin-D-Therapie: Vitamin D wird nicht als Behandlungsmöglichkeit bei SAD angeführt [13]. Sollte Vitamin D hier verstärkt zum Einsatz kommen, könnte dies zu einem erhöhten Ressourcenverbrauch durch häufigere Laboruntersuchungen auf einen Vitamin-D-Mangel führen. Dafür muss die Ärztin oder der Arzt mit einem Labor kooperieren, sofern kein eigenes vorhanden ist.

7 Zusammenführung der Ergebnisse

Die übergeordnete Frage ob nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen bei SAD führen lässt sich nur teilweise beantworten, da ausschließlich Studien zu Licht-, nicht aber solche zu Vitamin-D-Therapie identifiziert werden konnten. Nachfolgend seien die domänenspezifischen Ergebnisse dargestellt und abschließend zusammengeführt.

Für Lichttherapie mit Lichtlampen, denen man gegenübersitzt, konnten Hinweise auf einen Nutzen abgeleitet werden. Personen, die solche Lichtlampen verwendeten, sprachen häufiger auf die Therapie an, erreichten häufiger eine Remission der Depression und berichteten auch über weniger starke Depressionssymptome am Ende der Intervention im Vergleich zu Scheinbehandlungen. Allerdings bleibt anzumerken, dass das Verzerrungspotenzial der Studien hoch war und sich die Gefahr von Zufallsfehlern aufgrund der kleinen Studiengrößen nicht ausschließen lässt. Zudem ist hervorzuheben, dass etwas weniger als die Hälfte der Benutzerinnen und Benutzer trotz Lichttherapie keine Response bzw. Remission erreichten. Für Lichttherapie mit am Kopf angebrachten Lichtvorrichtungen (HMUs) konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden, für Sonnenaufgangsimulation nur in Bezug auf den Endpunkt „Ansprechen auf die Therapie (Response)“ [45-48,50,53,55-57,60-67].

Der direkte Vergleich mit anderen Therapiemöglichkeiten lässt keinen Anhaltspunkt ableiten, dass Lichttherapie mit Lichtlampen einen höheren Nutzen als das Antidepressivum Fluoxetin oder kognitive Verhaltenstherapie hat [49-52,54,58]. Die Response- bzw. Remissionsraten lagen bei allen 3 Interventionen bei rund 50 %, allerdings waren die Konfidenzintervalle breit. Insgesamt wurde nur vereinzelt über unerwünschte Ereignisse wie Kopf- oder Augenschmerzen berichtet. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass Lichttherapie häufiger zu unerwünschten Ereignissen führt als Placebo [46,48,55,63,64,66]. Etwaige Langzeitschäden einer Lichttherapie, wie beispielsweise bleibende Augenschäden, lassen sich nicht einschätzen, da die Studien die unerwünschten Ereignisse nur bis zum Ende der Intervention erhoben hatten. Es gibt jedoch einen Anhaltspunkt, dass Fluoxetin während der Behandlung häufiger zu bestimmten Nebenwirkungen führt als Lichttherapie [54,58]. Lichttherapie mit Lichtlampen dürfte demnach einen kurzfristigen Nutzen in Bezug auf depressionsbezogene Endpunkte bringen und mit wenigen kurzfristigen unerwünschten Ereignissen verbunden sein. Wie sich die Therapie mit Lichtlampen langfristig auswirkt, bleibt jedoch unklar.

Zu dem Endpunkt Mortalität konnte keine Studie identifiziert werden, jeweils nur 1 Studie berichtete über die Endpunkte Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität; dies erlaubt keine aussagekräftigen Schlüsse über den Nutzen der Interventionen in Bezug auf diese Endpunkte.

Die gesundheitsökonomische systematische Übersichtsarbeit identifizierte 2 gesundheitsökonomische Studien, die jedoch die zentralen methodischen Standards nicht erfüllten. Aufgrund fehlender relevanter Komparatoren und des US-amerikanischen Settings waren sie in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt und lassen eine Übertragung auf das deutsche Gesundheitssystem nicht zu. Die Berechnung von Interventionskosten für den deutschen Versorgungskontext war jedoch möglich.

Lichttherapie kann entweder ambulant in einer Klinik bzw. in einer niedergelassenen Praxis oder zu Hause erfolgen. Für die Therapie in einer Praxis oder Klinik ergeben sich für Patientinnen und Patienten bei 28 Sitzungen zu je 40 Minuten Kosten zwischen 210 und 390,32 €. Lichttherapie ist in der Regel eine Privatleistung und wird nur von wenigen gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Bei einer Therapie mit einem eigenen Gerät zu Hause müssen primär die Kosten für die Anschaffung getragen werden, die von 59,99 bis 430 € reichen. Zusätzlich fallen ca. 102 € für ein Erst- und Aufklärungsgespräch und ein Abschlussgespräch an. Einige gesetzliche Krankenkassen bieten jedoch auch hier eine (Teil-)Erstattung der Leistung an. Vitamin D ist für die Indikation SAD nicht erstattungsfähig [80]. Bei einer 8-wöchigen Vitamin-D-Therapie mit 50 Stück Vitamin D in Weichkapselform in einer Dosis von 20 000 I.E. sowie zusätzlichem Ligandenassay und Kosten für die psychiatrische Betreuung belaufen sich die Interventionskosten auf ca. 182 €. Was die Interventionskosten für Vergleichstherapien betrifft, lag der Fokus auf der Behandlung mit dem SSRI Fluoxetin und auf der kognitiven Verhaltenstherapie, da für die Nutzenbewertung nur Studien zu diesen beiden Interventionen zu finden waren. Für eine Therapie mit Fluoxetin (Akutbehandlung und Verlaufskontrolle) ergibt sich ein erstattungsfähiges Kostenintervall von 184,91 bis 185,10 €. Die Gesamtkosten für eine kognitive Verhaltenstherapie betragen 1115,23 € in einer Gruppe von 4 Personen, 834,67 € in einer Gruppe von 8 Personen und 1359,92 € bei Einzeltherapie. Sie können zu Lasten der GKV abgerechnet werden.

Die Fokussierung auf biologische Ursachen könnte dazu führen, dass SAD gesellschaftlich weniger stigmatisiert wird als nicht saisonale Depression. Als ethische und soziale Herausforderungen erweisen sich allerdings die in der Gesellschaft vorhandenen Zweifel, ob SAD tatsächlich ein Krankheitsbild darstellt oder eine „normale“ Begleiterscheinung des Winters ist [103]. Betroffene berichten von ihrer Wahrnehmung, dass bei Ärztinnen und Ärzten das Bewusstsein für SAD fehle, was in weiterer Folge zu verzögerter oder ausbleibender Diagnose und Behandlung der SAD führen kann [104]. Da SAD-Betroffene häufig erhöhte Vulnerabilität aufweisen, ist deren Schutz indes besonders relevant.

Die Akzeptanz einer Lichttherapie dürfte bei Betroffenen hoch sein, vor allem, weil sie eine nicht medikamentöse Alternative darstellt und viele Personen eine negative Einstellung gegenüber medikamentösen Therapien haben [9,108]. Ebenso hoch scheint die Akzeptanz von Vitamin D in der Bevölkerung zu sein, betrachtet man die hohen Umsatzzahlen von Vitamin-

D-Präparaten in Deutschland [10]. Eine ethische und soziale Herausforderung stellt in diesem Zusammenhang die meist fehlende Kostenübernahme von Licht- und Vitamin-D-Therapie dar, während gleichzeitig die Kosten von Vergleichstherapien wie Fluoxetin oder kognitiver Verhaltenstherapie sehr wohl durch gesetzliche Krankenkassen getragen werden. Medikamentöse Therapie mit Antidepressiva wird bei akuter SAD am häufigsten empfohlen [28], obwohl die Nutzenbewertung keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Antidepressiva als von Lichttherapie zur SAD-Behandlung ergab.

Aus rechtlicher Sicht besonders relevant ist, dass die Ärztin bzw. der Arzt über nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten wie Lichttherapie zur SAD-Behandlung aufklärt. Während Fachärztinnen und Fachärzte im klinischen Setting bei SAD häufig Lichttherapie empfehlen [28], ist dies nach Aussagen von Betroffenen im allgemeinmedizinischen Setting noch nicht der Fall. Sie würden sich zudem mehr Aufklärung sowie Unterstützung und Beratung bei der Auswahl von Lichtgeräten erwarten [104].

Die Umsetzung von Lichttherapie sowie von Vitamin-D-Therapie würde aus organisatorischer Sicht zu keinem erhöhten Personalbedarf führen, da beides selbstständig von den Betroffenen umgesetzt werden kann. Bei einem verstärkten Einsatz von Lichttherapie in Kliniken oder Praxen sind keine Verlagerungen von Leistungen zu erwarten, da die gleichen Gesundheitsfachleute zuständig sind wie für eine Therapie mit Antidepressiva. Auch bedarf es keiner zusätzlichen Kommunikationsformen, da der Einsatz der Behandlungsmethoden ohne Abstimmung mit anderen Leistungserbringern erfolgen kann.

7.1 Domänenübergreifende Betrachtung

Lichttherapie mit Lichtlampen dürfte im Vergleich zu Scheinbehandlungen einen Nutzen in der Behandlung von SAD bringen. Ob Lichttherapie wirksamer oder weniger wirksam ist als alternative Behandlungen (Fluoxetin, kognitive Verhaltenstherapie), bleibt aufgrund der limitierten Datenlage für diesen Vergleich unklar. Die Interventionskosten für Lichttherapie ähneln je nach Gerätekosten denen einer Antidepressivatherapie und sind geringer als jene für kognitive Verhaltenstherapie. Anders als im Fall der Antidepressivatherapie fallen die Kosten für ein Lichttherapiegerät nur einmalig an. Dennoch übernehmen gesetzliche Krankenkassen die Kosten für Lichttherapie in der Regel nicht, was zum einen die Wahl der Behandlungsoptionen beeinflussen, zum anderen soziale Ungleichheit fördern kann. Die Akzeptanz von Lichttherapie ist generell hoch. Betroffene erwarten sich davon weniger Nebenwirkungen als beispielsweise durch Antidepressiva. Soll Lichttherapie Erfolg bringen, muss sich diese allerdings in den Alltag der Betroffenen integrieren lassen. Um informierte Entscheidungen zu ermöglichen, bedarf es eines erhöhten Bewusstseins und mehr Aufklärung über SAD sowie Behandlungsoptionen seitens der Ärztinnen und Ärzte.

Vitamin-D-Therapie stellt eine relativ kostengünstige Intervention dar, die mit wenigen ethischen, organisatorischen und sozialen Herausforderungen verbunden ist. Dafür, dass Vitamin D eine wirksame und sichere Behandlung von SAD ist, gibt es jedoch keinen Anhaltspunkt: Die Nutzenbewertung konnte keine Studie dazu identifizieren. Auch in der Nationalen VersorgungsLeitlinie zu unipolarer Depression wird Vitamin D nicht als Therapiemöglichkeit für SAD genannt [13].

8 Diskussion

8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Eine systematische Übersichtsarbeit von 2017 zeigte, dass sich Lichttherapie positiv auf Depressionssymptome und den zirkadianen Rhythmus auswirkt. In diese Übersichtsarbeit flossen neben RCTs auch Beobachtungsstudien und nicht randomisierte Interventionsstudien ein [119]. Eine andere systematische Übersichtsarbeit, die nur RCTs inkludierte, kam ebenfalls zum Schluss, dass Lichttherapie in der Behandlung von SAD wirkt und den Schweregrad von Depressionssymptomen verglichen mit Placebo reduzieren kann [29]. Die durch Lichttherapie verursachten Effekte waren ähnlich den Effektgrößen einer Antidepressivatherapie. Nebenwirkungen wurden in dieser Übersichtsarbeit nicht erfasst [29]. Ein weiterer systematischer Review, der RCTs zu morgendlicher Lichttherapie mit weißem Licht zusammenfasste, zeigte einen kleinen positiven Effekt durch Reduktion von Depressionssymptomen. Die Autorinnen und Autoren merkten jedoch kritisch an, dass die Qualität der eingeschlossenen Studien schlecht gewesen sei [120]. Die Ergebnisse der anderen sytematischen Reviews decken sich mit den Erkenntnissen der vorliegenden Nutzenbewertung. Auf Studien mit überwiegend hohem Verzerrungspotenzial basierend, zeigte sie auch einen kleinen positiven Effekt von Lichttherapie mit Lichtlampen auf depressionsbezogene Endpunkte.

Unerwünschte Ereignisse bei Personen, die Lichttherapie erhielten, wurden in den Studien, die dieser HTA-Bericht umfasst, selten beobachtet. Laut einem systematischen Review, der explizit augenspezifische Nebenwirkungen von Lichttherapie untersuchte, klagten je nach Studie 0 bis 45 % der Personen über Augenbeschwerden bei Lichttherapie. Es gab jedoch keinen Hinweis darauf, dass Lichttherapie zu Verletzungen an den Augen führt. Bei Personen mit bestehenden Augenerkrankungen oder bei Einnahme von Medikamenten, die die Augen sensibilisieren, ist aus Sicht der Autorinnen und Autoren weitere Forschung notwendig [121].

Ein Cochrane Review verglich die SAD-Behandlung durch Lichttherapie und durch Antidepressivatherapie (Fluoxetin). Dieser Review identifizierte die gleichen RCTs, die auch Teil des vorliegenden HTA-Berichts sind. Die Studien lassen keine Schlüsse darüber zu, ob Licht- oder Antidepressivatherapie besser bei SAD wirkt [23].

Der vorliegende HTA-Bericht konnte keine Studie zur Vitamin-D-Behandlung von SAD identifizieren. Eine systematische Übersichtsarbeit von 2017 [122] berichtete von einem RCT, in dem 8 SAD-Betroffene 100 000 I.E. Vitamin D erhielten und 7 SAD-Patientinnen und -Patienten Lichttherapie [21]. Nach einer Woche war die Reduktion depressiver Symptome unter Vitamin D größer als unter Lichttherapie; da aber die Intervention kürzer als 2 Wochen dauerte, wurde sie nicht in diesen HTA-Bericht inkludiert.

8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

Die von der AWMF herausgegebene Nationale VersorgungsLeitlinie zu unipolarer Depression empfiehlt Lichttherapie und Antidepressiva (SSRI) als Therapie erster Wahl zur Behandlung von SAD [13]. Zur Umsetzung der Lichttherapie seien, heißt es dort, Lichtlampen anzuraten, denen die Betroffenen gegenübersitzen. Auch der vorliegende HTA-Bericht zeigte einen Hinweis auf deren Nutzen. Während die Leitlinie Therapiegeräte mit fluoreszierendem weißem Licht von mindestens 2500 Lux empfiehlt, die morgens eingesetzt werden sollten, wurden im vorliegenden HTA auch Studien eingeschlossen, die Lichttherapiegeräte mit weniger Lux (mind. 300), anderen Lichtfarben und Anwendung zu anderen Uhrzeiten untersuchten. Diese waren jedoch in der Minderheit.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie [13] erwähnt Vitamin D als Behandlungsmöglichkeit nicht und gibt demnach keine Empfehlung für oder gegen die Einnahme von Vitamin D, weder zur Behandlung von SAD noch zur Behandlung einer nicht saisonalen Depression ab. Dies deckt sich mit der Lücke in der Evidenz, die im Rahmen dieses HTA-Berichts diesbezüglich identifiziert wurde.

Die britische NICE-Leitlinie rät in erster Linie zu Antidepressiva- und Psychotherapie zur Behandlung einer Depression und davon ab, Subformen von Depression abweichend zu behandeln. Explizit heißt es, SAD-Patientinnen und -Patienten müssten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Evidenz zur Wirksamkeit von Lichttherapie aufgrund der meist kleinen und wenig eindeutigen Studien unsicher ist [123].

8.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Im Zuge der Umsetzung dieses HTAs wurden Spezifizierungen in Bezug auf Intervention und Vergleichsintervention getroffen, die zur Durchführung des HTAs notwendig waren, aber Auswirkungen auf den Umfang seiner Aussagekraft haben. Der Begriff „Vitamintherapien“ wurde auf Therapien mit Vitamin D eingeschränkt, da ein Vitamin-D-Mangel in den Wintermonaten als mögliche Ursache für die Entstehung einer SAD angenommen wird [12]. Andere Vitamintherapien im Zusammenhang mit SAD fanden keine Berücksichtigung. Als Vergleichstherapien wurden neben Placebo und keiner Therapie zur Behandlung von SAD empfohlene aktive Interventionen aufgenommen: Antidepressiva der 2. Generation und in Deutschland anerkannte psychotherapeuthische Maßnahmen [13]. Andere Maßnahmen wie beispielsweise die Umstellung der Ernährung oder Bewegungsübungen im Freien wurden nicht als Vergleichsinterventionen inkludiert, daher kann über sie keine Aussage getroffen werden.

In Bezug auf Lichttherapie wurde ein inklusiver Ansatz gewählt. Unterschiedliche Formen und Anwendungen von Lichttherapie (Lux-Stärke, Gerätetyp, Lichtfarbe, Zeitpunkt und Dauer der Lichtherapie) fanden Berücksichtigung, da der Fokus des HTA-Berichts generell auf

Lichttherapie lag. Um gezieltere Schlüsse über deren Wirksamkeit ziehen zu können, wurde dennoch eine Post-hoc-Subgruppenanalyse nach Art der Lichttherapie durchgeführt. Generell war es notwendig, eine Grenze zu ziehen, unter welchen Voraussetzungen Lichttherapie als aktive Intervention und wann sie als Placebo galt. Dies erfolgte in Anlehnung an die Definition in der systematischen Übersichtsarbeit von Golden et al. 2005 [29], der die Grenze bei 300 Lux festlegt. Auch wenn Studien den Einsatz einer Lichtlampe mit weniger als 300 Lux als aktive Intervention werteten, wurde er für diesen HTA als Placebo eingestuft, da die Lichtstärke unter der definierten Grenze lag. Gleichzeitig wurden aber von Studienautorinnen und -autoren definierte Placebos auch bei abweichenden Grenzwerten als solche übernommen – was dazu führte, dass in einer Studie [45] die Placebolampe 500 Lux aufwies und in einer Studie 400 Lux [67]. Somit war die Lux-Stärke bei diesen als Placebo eingestuften Interventionen höher bzw. gleich hoch wie die laut einer anderen Studie „aktive Lichttherapie“ mit 400 Lux [60]. Interventionen dieser Art mit 400- und 500-Lux-Lampen können auch als niedrig dosierte Lichttherapien betrachtet werden. Ein niedrig dosiertes Aktivum als Placebo zu verwenden, unterschätzt den Effekt von Lichttherapie. Ebenso unterschätzt es die Wirkung von Lichttherapie, ein niedrig dosiertes Aktivum im Vergleich zu Placebo zu nutzen. Dass sich dennoch ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Lichttherapie ableiten ließ, spricht für deren Wirksamkeit.

Im Zuge der Betroffenen-Gespräche zeigte sich, dass aus deren Sicht depressionsbezogene Endpunkte wie das Ansprechen auf Therapie (Response) oder der Rückgang der Depression (Remission) relevant waren. In der Literatur wird Response häufig als 50 %ige Reduktion des Basis-Depressions-Scores definiert und Remission als 50 %ige Reduktion sowie das Erreichen eines Scores, der einen definierten Schwellenwert nicht überschreiten sollte. Studien haben gezeigt, dass diese Operationalisierung für unterschiedliche Skalen valide ist [124,125].

Im Rahmen der Spezifizierung der Einschlusskriterien wurde festgelegt, dass die Interventionsdauer in den Studien mindestens 2 Wochen betragen sollte. Diese Entscheidung, die in Rücksprache mit dem klinischen Experten Dr. Maximilian Huhn erfolgte, sollte sicherstellen, dass sich etwaige Effekte tatsächlich auf die Intervention zurückführen lassen – was bei einer kürzeren Interventionsdauer kaum zu erwarten gewesen wäre. Infolge dieser Spezifizierung wurden Studien mit kürzerer Interventionsdauer im vorliegenden HTA nicht berücksichtigt.

9 Schlussfolgerung

Zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression mit Lichttherapie wurden 21 Studien mit Daten zu insgesamt 1441 Erwachsenen identifiziert. 16 Studien verglichen Lichttherapie mit Placebo, 3 mit kognitiver Verhaltenstherapie und 2 mit dem Antidepressivum Fluoxetin. Studien, die Lichttherapie mit anderen Formen der Psychotherapie oder mit anderen Antidepressiva verglichen, wurden nicht gefunden. Als Lichttherapie kam in 4 Studien eine am Kopf angebrachten Lichtvorrichtung (head-mounted unit; HMU) zum Einsatz, ansonsten wurden Lichtlampen verwendet. 2 Studien untersuchten zusätzlich zur Lichttherapie mit Lichtlampen den Effekt von Sonnenaufgangssimulation. Zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression mit Vitamin D wurde keine Studie identifiziert. Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Vitamin-D-Behandlung bei Herbst-Winter-Depression sind daher nicht möglich.

Eine gemeinsame Betrachtung von Lichttherapie, unabhängig von der Art der Lichttherapie, im Vergleich zu Placebo gibt keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf die Endpunkte Ansprechen auf Therapie (Response), Remission der Depression, Schweregrad depressiver Symptome, Funktionsfähigkeit und unerwünschte Ereignisse. Zu den Endpunkten Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Subgruppenanalysen, die Lichttherapie mit Lichtlampen bzw. mit HMUs gesondert betrachten, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. So gibt es Hinweise auf einen kurzfristigen Nutzen von Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf depressionsbezogene Endpunkte (Response, Remission, Schweregrad depressiver Symptome). Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass dadurch mehr oder weniger unerwünschte Ereignisse auftreten oder sich die kognitive Funktionsfähigkeit verändert. Für Lichttherapie mit HMUs kann hingegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf Response, Remission, Schwegrad depressiver Symptome und unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden. Für den Endpunkt Funktionsfähigkeit liegen für diesen Vergleich keine Daten vor.

Für Sonnenaufgangssimulation im Vergleich zu Placebo gibt es einen Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf Response, jedoch keinen für Remission, Schweregrad depressiver Symptome oder unerwünschte Ereignisse. Zu den Endpunkten Mortalität, Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für diesen Vergleich keine Daten vor.

Generell bleibt unklar, wie sich Lichttherapie im Vergleich zu Placebo langfristig auswirkt, da die Endpunkte am Ende der 2 bis 8-wöchigen Intervention erhoben wurden.

Der direkte Vergleich mit anderen Therapiemöglichkeiten gibt keinen Anhaltspunkt, dass Lichttherapie mittels Lichtlampen einen höheren Nutzen als das Antidepressivum Fluoxetin oder kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung von Herbst-Winter-Depression aufweist. Bei allen 3 Interventionen waren nach 5 bis 8 Wochen Response- bzw. Remissionsraten von

rund 50 % zu beobachen und der Schweregrad depressiver Symptome vergleichbar. 2 Studien untersuchten zusätzlich die Langzeitwirkung von Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie und zeigten nach einem Jahr ähnliche Remissionsraten. Es gibt einen Anhaltspunkt, dass Fluoxetin während der Behandlung häufiger zu Nebenwirkungen führt als Lichttherapie mit Lichtlampen. Dieser Anhaltspunkt liegt für kognitive Verhaltenstherapie nicht vor. Zu Mortalität und Funktionsfähigkeit liegen sowohl für den Vergleich Lichttherapie vs. Fluoxetin als auch für Lichttherapie vs. kognitive Verhaltenstherapie keine Daten vor. Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen nur für den Vergleich Lichttherapie vs. Fluoxetin vor und geben keinen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Lichttherapie. Aussagen zum Nutzen und Schaden von Lichttherapie im Vergleich zu anderen Antidepressiva oder anderen Formen der Psychotherapie sind nicht möglich, da hierzu keine Studien gefunden wurden.

Die Interventionskosten für eine 4-wöchige Lichttherapie mittels Lichtlampe belaufen sich bei einem Gerätepreis von 100 € samt Kosten für Gespräche auf ca. 202 €. Die Kosten ähneln demnach jenen einer 6-wöchigen Antidepressivatherapie mit Fluoxetin (ca. 184,91 bis 190,10 €), sind aber geringer als für eine kognitive Verhaltenstherapie. Die Gesamtkosten für eine kognitive Verhaltenstherapie mit einer Dauer von 4 Wochen, 2-mal wöchentlich, betragen 834,67 € in einer Gruppe von 8 Personen und 1359,92 € bei Einzeltherapie. Eine Behandlung mit Vitamin D verursacht mit ca. 182 € die geringsten Interventionskosten. Anzumerken ist, dass Kosten für ein Lichttherapiegerät nur einmalig anfallen, was bei neuerlich auftretenden depressiven Episoden in darauffolgenden Wintern relevant wäre.

Die beiden identifizierten gesundheitsökonomischen Studien verglichen Lichttherapie mit kognitiver Verhaltenstherapie oder keiner Behandlung. Sie wurden in den USA durchgeführt und waren aufgrund methodischer Limitationen in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt. Daher ist keine Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem gegeben.

Aktuell werden in Deutschland die Kosten für Lichttherapie und für Vitamin-D-Therapie in der Regel nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen, die Kosten für eine Behandlung mit Antidepressiva und Psychotherapie hingegen schon. Medikamentöse Therapie mit Antidepressiva stellt in Deutschland derzeit auch die häufigste Behandlungsmethode akuter Herbst-Winter-Depression dar. Die fehlende Kostenübernahme von Therapien kann zum einen die Wahl der Behandlungsoptionen beeinflussen, zum anderen soziale Ungleichheit fördern.

Ethisch und sozial herausfordernd sind im Zusammenhang mit Herbst-Winter-Depression vor allem die in der Gesellschaft vorhandenen Zweifel, ob Herbst-Winter-Depression tatsächlich ein Krankheitsbild darstellt oder eine „normale“ Begleiterscheinung der dunklen Jahreszeit ist. Hier sollte ein verstärktes Bewusstsein für Herbst-Winter-Depression bei Ärztinnen und Ärzten geschaffen werden, was in weiterer Folge verzögerten oder ausbleibenden Diagnosen und

Behandlungen von Herbst-Winter-Depression vorbeugen kann. Ärztinnen und Ärzte sind auch rechtlich dazu verpflichtet, über alle vorhandenen Therapiemöglichkeiten einer Behandlung von Herbst-Winter-Depression aufzuklären und eine informierte Einwilligung der Betroffenen in die Behandlung einzuholen. Die Umsetzung von Lichttherapie sowie von Vitamin-D-Therapie würde aus organisatorischer Sicht zu keinem erhöhten Personalbedarf führen, da beides selbstständig von den Betroffenen umgesetzt werden kann.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2016 bis Juli 2017 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirates das Thema „Herbst-Winter-Depression: Führen nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT18-04 ausgewählt.

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

Das IQWiG beauftragte externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellten diese zunächst ein Berichtsprotokoll. Nach der Erstellung des Berichtsprotokolls wurden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen ein vorläufiger HTA-Bericht erstellt. Dieser wurde in der Version 1.0 vom 06.01.2020 am 20.01.2020 auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.02.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Es gingen keine Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht ein. Die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht ist auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht.

Der vorläufige HTA-Bericht wurde zusätzlich einem Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den HTA-Bericht einschließlich einer allgemein verständlichen Version des HTA-Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar und die allgemeinverständliche Version werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

A1.2.1 Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum Berichtsprotokoll

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im vorläufigen HTA-Bericht:

Änderung 1: Ökonomische Bewertung – Informationsbeschaffung

Statt mit 2 gesonderten Suchstrategien für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Bewertung vorzugehen, entschied sich der Stabsbereich Informationsmanagement des IQWiG dafür, eine gemeinsame Recherche für beide Domänen vorzunehmen, da Vorab-Recherchen nur wenige gesundheitsökonomische Treffer ergaben (siehe A2.1.2.2.2).

Spezifizierung 1: Nutzenbewertung – Prüf- und Vergleichsintervention

Für Studien zu Lichttherapie wurde Scheinbehandlung wie folgt definiert: inaktives Lichtgerät mit 0 bis max. 300 Lux Stärke, Infrarotlicht oder Lichtgerät, das Studienautorinnen und -autoren als Placebo klassifizierten, sowie inaktive Negativ-Ionen-Generatoren (ein Negativ-Ionen-Generator ist ein technisches Gerät, das früher als mögliche Therapie für SAD angedacht wurde). In Studien, die 2 aktive Lichttherapien verglichen, von denen eine jedoch mit 300 Lux oder weniger vorgenommen wurde, war diese als Scheinbehandlung eingeordnet, da bei solcher Lux-Stärke kein Effekt zu erwarten ist [29]. Sonnenaufgangssimulation (Dawn Simulation), bei der morgens vor dem Erwachen die Umgebung nach und nach erhellt wird, galt bereits bei weniger als 300 Lux als aktive Intervention, bei weniger als 5 Lux oder einer Dauer von unter 15 Minuten dagegen als Schein-Sonnenaufgangssimulation (siehe A2.1.1.1.2).

Spezifizierung 2: Nutzenbewertung – patientenrelevante Endpunkte

Aufgrund der Gespräche mit Betroffenen wurden neben der Veränderung der Depression noch die Endpunkte Ansprechen auf Therapie (Response) und Remission der Depression als patientenrelevant identifiziert und ergänzt (siehe A2.1.1.1.3).

Spezifizierung 3: Nutzenbewertung – Studientypen

Bei RCTs mit Cross-over-Studiendesign fand nur die erste Phase Berücksichtigung. Andernfalls wäre die Gefahr von Carry-over-Effekten zu groß und könnten saisonale Veränderungen zu einflussreich sein (siehe A2.1.1.1.4).

Spezifizierung 4: Nutzenbewertung – Studiendauer

Zusätzlich zur Studiendauer von mindestens 2 Wochen erfolgte nach Rücksprache mit dem klinischen Experten dieses HTAs die Spezifizierung, dass die Interventionsdauer mindestens 2 Wochen umfassen musste, da davor kein der Intervention zuordenbarer Effekt zu erwarten war (siehe A2.1.1.1.5).

Spezifizierung 5: Nutzenbewertung – Metaanalyse

Als Effektmaß für dichotome Endpunkte diente das relative Risiko, da dieses intuitiver und leichter verständlich ist als andere Kennzahlen wie beispielsweise Odds Ratio. Bei kontinuierlichen Endpunkten wurde die standardisierte mittlere Differenz berechnet. Alle Effektschätzer wurden mit dem 95 %-Konfidenzintervall berichtet. Wenn 10 oder mehr Studien Daten zu einem Endpunkt bereithielten, wurden Funnel-Plots erstellt, um das Vorhandensein von Publikationsbias einschätzen zu können. Im Protokoll wurde angeführt, dass zusätzlich zu den dort genannten Modellen in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [126] zur Anwendung kommen können. Im vorliegenden HTA gab es keine Situation, die die Verwendung alternativer Modelle notwendig machte (siehe A2.1.1.3.3).

Spezifizierung 6: Nutzenbewertung – Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren

Die a priori definierten Subgruppen zu bilden war nicht möglich, da die Studien einander hinsichtlich des Schweregrads der Depression sowie der Geschlechter- und Altersverteilung ähnelten. Eine Subgruppenanalyse, die zwischen Lichttherapie mit Lichtlampen und Lichttherapie mit am Kopf angebrachten Vorrichtungen (Head-Mounted Units, HMUs) unterscheidet, wurde im Projektverlauf (d. h. post-hoc) spezifiziert (siehe A2.1.1.3.5).

Spezifizierung 7: Nutzenbewertung – Sensitivitätsanalyse

Da die überwiegende Mehrheit der Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene aufwies, erwies sich die ursprünglich geplante Sensitivitätsanalyse nach Höhe des Verzerrungspotenzials als nicht sinnvoll. Auch eine Unterscheidung nach Studien, in denen SAD nicht klar definiert wurde, und solchen, die SAD mittels SAD-Diagnosekriterien feststellten, war nicht notwendig, da in allen Studien SAD-Diagnosekriterien zum Einsatz kamen (siehe A2.1.1.3.4).

Spezifizierung 8: Ökonomische Bewertung – Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde zusätzlich die Lauer-Taxe (Lauer-Fischer GmbH) herangezogen. Für anfallende Leistungen, die keiner klaren Regulierung oder Preisverhandlung unterliegen und die nicht in den angeführten oder in weiteren Datenbanken

und Gebührenordnungen wie der GOÄ, der DIMDI-Festbetragsrecherchen-Datenbank [127,128] zu finden sind, wurden Anfragen an Leistungsanbieter gestellt und Internetrecherchen (Hersteller) durchgeführt. Was die Lichttherapie betraf, erfolgten Anfragen an 4 Universitätskliniken mit Spezialambulanzen zur lichttherapeutischen Behandlung und eine Gemeinschaftspraxis mit der Bitte um Auskunft über Behandlungsabläufe, Kosten und Abrechnungsmodalitäten. Von diesen 5 Anfragen wurden 2 beantwortet. Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz stellte Daten und Informationen zur Lichttherapie zur Verfügung. Bei Unklarheiten im Behandlungsplan und -ablauf wurde der klinische Experte konsultiert, der an diesem HTA mitarbeitet [81]. Zusätzlich wurde im Projektverlauf spezifiziert, dass Preise und Kosten, sollten sie nicht dem Betrachtungsjahr (2019) entsprechen, durch den Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts Deutschland [34] inflationsangepasst werden (siehe A2.1.2.1).

Spezifizierung 9: Ökonomische Bewertung – Kosteneffektivität

Im Zuge der Informationsanalyse und -synthese wurden im Falle einer Übertragbarkeit die Informationen zu den Kosten inflationsangepasst und kaufkraftbereinigt in Euro umgerechnet (siehe A2.1.2.2.4).

Spezifizierung 10: Ethische Aspekte – Informationsbeschaffung

Zusätzlich zu den bereits im Berichtsprotokoll genannten Suchquellen wurde auch in den Datenbanken Belit, PsycINFO und Scopus gesucht. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert und wie folgt strukturiert: 1) übergeordnete Fragestellungen, 2) konkreter ethischer Aspekt, 3) Zusammenfassungen von Zitaten und 4) Erläuterung/Zitat/Referenz. Zudem erweiterte man die Zielpopulation der Ethikbewertung aus Mangel an Ethikliteratur speziell zu SAD auf nicht saisonale Depressionspatientinnen und -patienten. Diese Erweiterung ist insofern zulässig, als die meisten ethikbezogenen Herausforderungen für Personen mit SAD ähnlich sind wie für Personen, die an nicht saisonaler Depression leiden (siehe A2.1.3.2).

Spezifizierung 11: Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte – Informationsbeschaffung

Zusätzlich zu den bereits im Berichtsprotokoll genannten Suchquellen wurden auch die für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Einschätzung inkludierten Studien sowie solche, die auf ethische Aspekte gesichtet wurden, nach sozialen und/oder organisatorischen Aspekten durchsucht. Ergänzend fand die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRA-HTA-Anleitung Anwendung [41] und wurden Erkenntnisse aus 2 Betroffenen-Interviews integriert. Für die Bearbeitung der rechtlichen Aspekte wurden konkret die Datenbanken des

deutschen Bundesgerichtshofes, das Rechtsinformationssystem des Bundes (RIS), die Manz Rechtsdatenbank, die Rechtsdatenbank von Lexis Nexis und die EUR-Lex-Rechtsdatenbank der Europäischen Union durchsucht. Ergänzend wurde eine Web-Suche mit Google sowie auf Webseiten des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns und der Europäischen Kommission vorgenommen (siehe A2.1.4.2).

A1.2.2 HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsprotokoll

Die nachfolgende Beschreibung der Methodik entspricht dem veröffentlichten Berichtsprotokoll (im Präsens verfasst). Kam es im Projektverlauf zu Spezifizierungen oder Änderungen der Methodik, wurde dies beim jeweiligen Abschnitt angeführt und im vorangegangenen Abschnitt erläutert (A1.2).

A2.1.1 Nutzenbewertung

A2.1.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

A2.1.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) aufgenommen, die an Herbst-Winter-Depression (saisonal abhängiger Depression, SAD, Winterform) gemäß DSM-V bzw. ICD-10 leiden. SAD liegt vor, wenn depressive Episoden zumindest in 2 aufeinanderfolgenden Jahren im Herbst / Winter aufgetreten und im Frühling / Sommer remittiert sind [3]. Für den Einschluss einer Studie ist es ausreichend, wenn die Studienautorinnen und -autoren anführen, dass die eingeschlossenen Personen an SAD litten, auch wenn keine konkrete Definition angeführt wird.

Ausgeschlossen werden Studien mit Personen, die an einer SAD des Sommertyps leiden, sowie Personen mit nicht saisonaler Depression, psychotischer Depression, bipolarer Erkrankung, therapieresistenter Depression, depressiven Episoden im Rahmen von Komorbiditäten, depressiven Episoden als Folge anderer Grunderkrankungen oder einer Medikation sowie Frauen mit perinataler Depression.

A2.1.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen sind 1.) die Behandlung mit Lichttherapie aus künstlichen Lichtquellen und 2.) die Behandlung mit Vitamin D_3 in unterschiedlicher Darreichungsform wie beispielsweise Tropfen oder Tabletten. Nicht berücksichtigt werden Vitaminpräparate, die zusätzlich zu Vitamin D_3 noch andere Vitamine enthalten, sowie Vitamin-D-reiche Diäten.

Als Vergleichsintervention kann die jeweils andere Prüfintervention ebenso dienen wie eine Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation, eine Psychotherapie entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA zuzüglich systemischer Therapie, eine Scheinbehandlung (Placebo) oder keine aktive Behandlung, wie es beispielsweise bei einer Wartelistengruppe zutrifft. Scheinbehandlung wurde im Projektverlauf genauer spezifiziert (siehe A1.2).

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.1.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität wie
  - Gesamtmortalität
  - Mortalität durch Suizid
- Morbidität wie
  - Veränderung depressiver Symptome
  - interpersonelle und soziale Funktionsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
  - Art und Anzahl unerwünschter Ereignisse

Subjektive Endpunkte, zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit oder depressive Symptome, finden nur dann Berücksichtigung, wenn sie mit validen Messinstrumenten, zum Beispiel validierten Skalen, erfasst wurden. Nach Gesprächen mit Betroffenen kam es zu Spezifizierungen bezüglich der ausgewählten Endpunkte (siehe A1.2).

A2.1.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien 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 unter A2.1.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.1.3 angeführten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

A2.1.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 2 Wochen. Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

A2.1.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 3 sind alle Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit unipolarer SAD Wintertyp (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
EN2	Prüfintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1.2): Behandlung mit Lichttherapie durch künstliche Lichtquellen Behandlung mit Vitamin D_3 in unterschiedlicher Darreichungsform wie beispielsweise Tropfen oder Tabletten
EN3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1.2): Behandlung mit • der jeweils anderen Prüfintervention (künstliches Licht oder Vitamin D_3) • Antidepressiva der 2. Generation • Psychotherapie (entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA zuzüglich systemischer Therapie) • Scheintherapie/Placebo • keiner aktiven Intervention (z. B. Warteliste)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.1.3 formuliert
EN5	randomisiert kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1.4)
EN6	Studiendauer: mindestens 2 Wochen
EN7	Vollpublikation verfügbar[a]
AN1	Ausgeschlossen werden Studien, die andere Vitamine als Vitamin D bzw. Vitaminpräparate verwenden, die zusätzlich zu Vitamin D noch weitere Vitamine enthalten, oder eine vitaminreiche Diät untersuchen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1.2).

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials Statement) [129] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

Abkürzungen: AN = Ausschlusskriterien Nutzenbewertung; EN = Einschlusskriterien Nutzenbewertung; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss

A2.1.1.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus einer medikamentösen Vergleichstherapie ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im HTA-Bericht explizit vermerkt. Hier kam es im Projektverlauf zu keinen Änderungen.

A2.1.1.1.8 Einschluss von Studien, die 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 sie bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, in denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann inkludiert, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.1.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.1.1.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien und Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - PsycINFO
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - Health Technology Assessment Database
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
  - Food and Drug Administration
- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichtsarbeiten, gesichtet hinsichtlich relevanter Primärstudien
  - Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
  - Autorinnen- und Autorenanfragen

A2.1.1.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien und Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

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 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wird [30]. Dabei erfolgen beide Schritte durch 3 Personen (2 externe Sachverständige, 1 Mitarbeiterin/Mitarbeiter des IQWiG), unabhängig voneinander jeweils mit einem von 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst [30].

Selektion relevanter Studien und Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus Studienregistern werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf mögliche relevante 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 Personen aufgelöst.

A2.1.1.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.1.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

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 unter A2.1.1.3.2 bis A2.1.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn sie auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, 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 Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen mehr als 15 % beträgt.

A2.1.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung der Patientin bzw. des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber bzw. -erheberinnen
- Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzip)
- 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 die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.1.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [110] 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-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [130]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil sich die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich schätzen lässt, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls 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, kann eine narrative Zusammenfassung erfolgen.

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 narrative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische (siehe Abschnitt A2.1.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [126] zur Anwendung kommen.

Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

A2.1.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, soll der Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen untersucht werden. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf (anstelle eines Belegs für) einen (höheren) Nutzen attestiert wird. Potenzielle Sensitivitätsanalysen könnten der Ausschluss von Studien mit hohem Biasrisiko oder der Ausschluss von Studien ohne Angabe konkreter SAD-Diagnosekriterien sein. Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

A2.1.1.3.5 Subgruppenanalysen und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, also klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen. 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 von Effektmodifikatoren fließen die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen ein. 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 der Erkrankung zu Beginn der Studie

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

A2.1.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Letzteres tritt ein, wenn keine Daten vorhanden sind 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 4 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 4: 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[a]		
				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.						

A2.1.2 Ökonomische Bewertung

A2.1.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden – sofern Daten über die Mengen und Preise aus Deutschland erhältlich sind und dafür dem externen Sachverständigen keine zusätzlichen

Kosten entstehen – die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei finden auch die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen Berücksichtigung. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich und zugänglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeigneten Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patient/Patientin und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen. Im Projektverlauf kam es zu weiteren Spezifizierungen bezüglich Interventionskosten (siehe A1.2).

A2.1.2.2 Kosteneffektivität

A2.1.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersichtsarbeit

A2.1.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersichtsarbeit gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [35], das heißt Kosten-Effektivitäts-/Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

A2.1.2.2.1.2 Gesundheitssystem und geografischer Bezug

Für die systematische Übersichtsarbeit gesundheitsökonomischer Studien erfolgt eine Einschränkung auf Studien aus folgenden Ländern:

- Deutschland
- Länder mit hohem Einkommen (high income economies) nach der Definition der Weltbank (Bruttonationaleinkommen pro Kopf über $ 12 235) [36], da die gesundheitsökonomischen Studienergebnisse aus diesen Ländern eine bessere Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten lassen. Unabhängig davon erfolgt für alle eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien eine Bewertung der Übertragbarkeit.

A2.1.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle 5 sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 3 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Gesundheitssysteme, die für darauf bezogene gesundheitsökonomische Studienergebnisse eine teilweise Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten lassen (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2.1.2)
Abkürzungen: EÖ = Einschlusskriterien Ökonomie	

A2.1.2.2.2 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 Übersichtsarbeiten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

Hierbei kam es im Projektverlauf zu einer Änderung der Methodik (siehe A1.2).

A2.1.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.1.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

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

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement [37]. Die Bewertung der methodischen Qualität von gesundheitsökonomischen Studien, die auf entscheidungsanalytischen Modellen basieren, richtet sich nach der ISPOR-Checkliste („Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers“) [38].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des EUnetHTA HTA adaptation toolkit des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) [39].

A2.1.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

In der ökonomischen Bewertung werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zu Kosten, Outcomes und Kosteneffektivität der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität 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. Neben der Darstellung der Kosteneffektivitätsergebnisse werden insbesondere die in den Studien dargestellten Kosten genauer analysiert (Art der Kosten, Ausmaß der einzelnen Kostenarten, wichtigste Kostentreiber). Informationen zu Kosten werden inflationsangepasst und kaufkraftbereinigt in Euro umgerechnet. Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

A2.1.3 Ethische Aspekte

A2.1.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

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

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

A2.1.3.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung betreffend mögliche ethisch relevante Argumente und Aspekte durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [40].

Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- CINAHL
- ETHICSWEB
- EthxWeb
- MEDLINE
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretungen
- Screening von zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien nach ethischen Aspekten / Argumenten

Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

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.

A2.1.3.3 Informationsaufbereitung

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

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten orientiert sich an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann et al. 2014 [40]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

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.

A2.1.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.1.4.1 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, beispielsweise aber auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig von Publikationstyp, -status und Studientyp.

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

A2.1.4.2 Informationsbeschaffung

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

- MEDLINE
- Leitliniendatenbanken
- Daten aus nationalen und regionalen Registern, Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretungen

Hierzu erfolgte im Projektverlauf eine Spezifizierung (siehe A1.2).

Gegebenenfalls werden Expertinnen und Experten hinzugezogen, sollten die orientierenden Recherchen nur unzureichende Informationen ergeben.

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 Intervention gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.1.4.3 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 Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba et al. 2016 [42] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke et al. 2016 [44] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, die durch eine Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth et al. 2014 [43] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden.

A2.1.4.4 Domänenübergreifenden 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 Berichterstellern, die für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

A2.2 Methode der Betroffenen-Interviews

Zur Festlegung der patientenrelevanten Endpunkte wurden im Dezember 2018 2 Face-to-Face-Interviews mit Personen durchgeführt, bei denen SAD diagnostiziert worden war. Für die Durchführung der Interviews liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Donau-Universität Krems vor (EK GZ02/2018-2021).

Die Betroffen wurden über die SAD-Ambulanz am Allgemeinen Krankenhaus Wien identifiziert. Im November und Dezember 2018 teilten Ärztinnen und Ärzte der SAD-Ambulanz an Patientinnen und Patienten mit SAD ein von der Donau-Universität Krems erstelltes Informationsblatt aus, das über den Zweck und die voraussichtliche Dauer des Interviews informierte. Interessierte konnten sich bei der Projektleitung des HTAs melden, um Ort und Termin für das Interview zu vereinbaren. Vor Beginn des Interviews wurde jeweils eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die 2 interviewten Personen erhielten für das Interview eine Aufwandsentschädigung in Form eines Gutscheins im Wert von 100 €.

Die semistrukturierten Interviews wurden mithilfe eines vorab entwickelten Interviewleitfadens durchgeführt. Es wurden Fragen zur Erkrankung, zur bisherigen Erfahrung mit Therapien (insbesondere Licht- und Vitamin-D-Therapie) und zu Erwartungen an eine ideale Therapie gestellt. Ziel der Interviews war es zu erfragen, welche Aspekte der Krankheit als besonders belastend empfunden werden und welche Endpunkte für die Betroffenen am wichtigsten sind. Die Gespräche wurden mit einem Tonband aufgezeichnet und anschließend schriftlich zusammengefasst.

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 09.01.2019 statt. Um die gesamte Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung abzubilden, wurden in Abbildung 1 zusätzlich die Treffer aus Studienregistern und Referenzlisten von systematischen Reviews abgebildet.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.3.

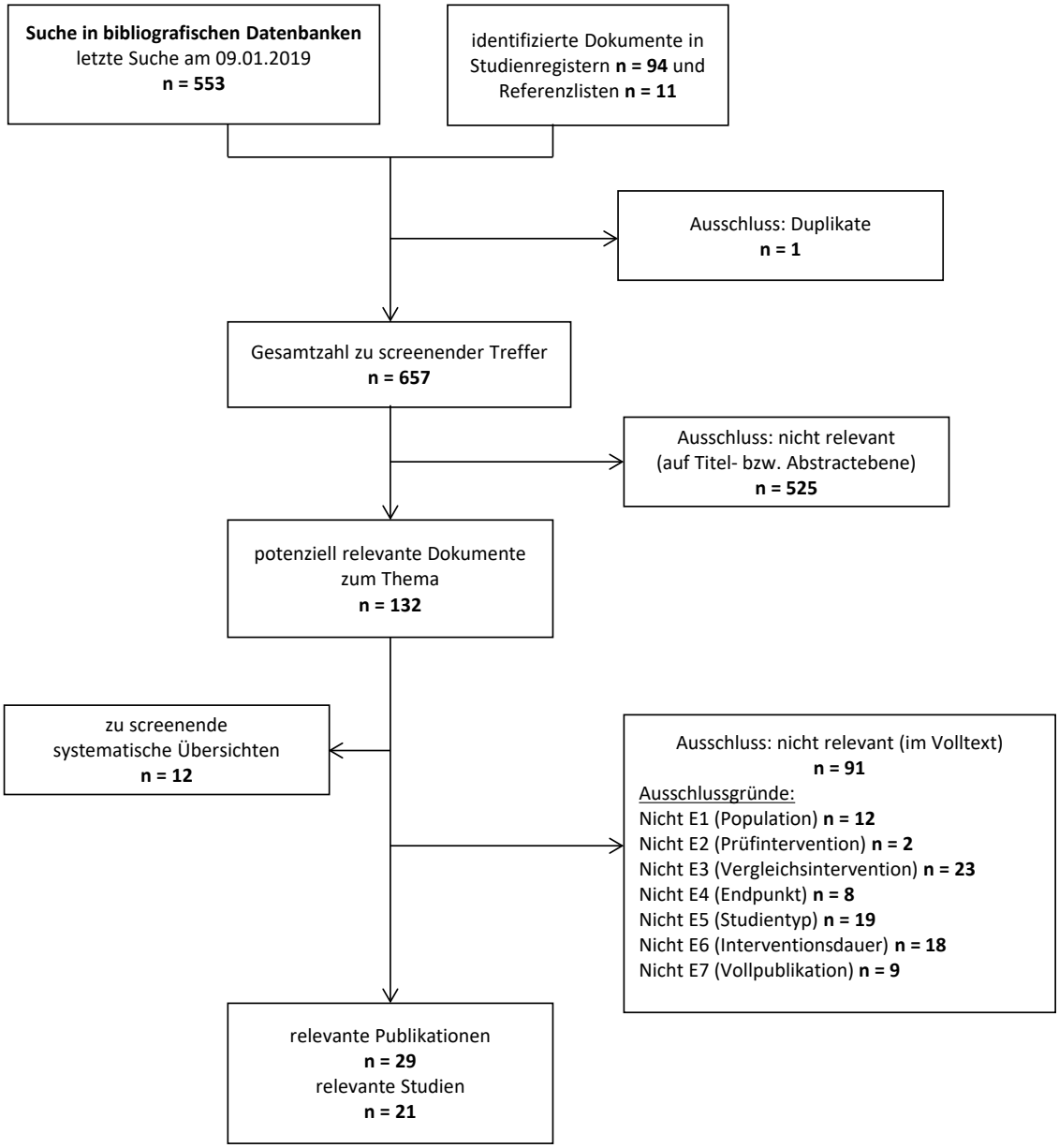

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00076245	Rohan 2007	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076245	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Rohan 2007
NCT00809523	NCT00809523 2013	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809523	ja, Ergebnisbericht vorhanden
NCT00139997	Desan 2007	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00139997	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Desan 2007
NCT01714050	Rohan 2015	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714050	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Rohan 2015
NCT02582398	Spies 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582398	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Spies 2018

In den Studienregistern wurden 1 laufende und 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe A3.1.4). Zusätzlich wurde 1 abgeschlossene Studie ohne Ergebnisse identifiziert, deren zugehörige Publikation sich nach Anfrage beim Studienleiter ausfindig machen ließ [67,68].

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 16.01.2019 statt.

A3.1.2 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.

A3.1.2.1 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnten.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichtsarbeiten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichtsarbeiten wurden gesichtet.

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnten (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Joffe 1993/ Levitt 1993	Levitt AJ, Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Teicher MH, Lebegue B et al. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 1993; 150(4): 650-652.

A3.1.2.3 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 21 relevante Studien (29 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.1.

Anzumerken ist, dass sich alle relevanten Studien mit Lichttherapie beschäftigen. Zu Vitamin-D-Therapie konnten keine Studien identifiziert werden.

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienregister**
Anderson 2009	ja [65]		
Avery 2001	ja [64]		
Desan 2007	ja [63]		ja [69]
Eastman 1992	ja [62]		
Eastman 1998	ja [61]		
Glickmann 2006	ja [60]		
Joffe 1993/Levitt 1993	ja [59] ja [56]		
Lam 2006/Michalak 2007	ja [58] ja [54]		
Levitt 1994	ja [57]		
Levitt 1996	ja [55]		
Michalon 1997	ja [53]		
Rohan 2004	ja [52]		
Rohan 2007	ja [50]		ja [73]
Rohan 2015	ja [51] 2015 ja [72] 2013 ja [71] 2016		ja [70]
Ruhrmann 1998	ja [49]		
Spezzano 2007	ja [48]		
Spies 2018	Ja [67]		ja [68]
Teicher 1995	ja [47]		
Terman 2006	ja [46]		
Wileman 2001	ja [45]		
NCT00809523, 2013		ja [66]	

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für die abgeschlossenen Studien wurden Autorenanfragen gestellt, die keine zusätzlichen Ergebnisse lieferten.

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	**Link zum Eintrag im Studienregister**	**Studientyp**	**Geplante Fallzahl**	**Status**
NCT01784705	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01784705	RCT	60	abgeschlossen
NCT01030276	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030276	RCT	60	abgeschlossen
NCT03691792	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691792	RCT	160	laufend (28.02.2023)
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie				

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie, Jahr, Land	Studien-design	SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet	Baseline, Interventions-dauer, Follow-up	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
Lichttherapie vs. Placebo bzw. keine Intervention							
Anderson 2009, USA	RCT	SAD gemäß DSM-IV und mind. 20 Punkte auf der SIGH-ADS; 20	Lichttherapie mittels Lichtlampe, 711 Lux, weißes Licht; 45 Min., morgens nach dem Aufwachen	Placebo-Lichttherapie: gleiche Lichtlampe, 98 Lux, blaues Licht; 45 Min., morgens nach dem Aufwachen	zu Hause, September 2005-Februar 2006, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline, 3 Wochen Intervention	- Remission (SIGH-ADS) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-ADS)
Avery 2001, USA	RCT	SAD laut DSM-IV, mind. 20 Punkte SIGH-SAD; 95	1. Lichttherapie mittels Lichtlampe, 10 000 Lux, täglich 30 Min. nach dem Aufwachen 2. Lichttherapie mit Sonnenaufgangs-simulation, bis 250 Lux, täglich morgens ab 4:30 Uhr	Placebo-Lichttherapie mit Sonnenaufgangssimulation bis 0,5 Lux	zu Hause, k. A., Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline, 6 Wochen Intervention	- Response (SIGH-SAD) - Remission (SIGH-SAD) - unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Desan 2007 USA, Kanada, Nieder-lande	RCT	SAD laut DSM-IV, mind. 20 Punkte SIGH-SAD; 26	Lichttherapie mittels LED-Lichtlampe, 1350 Lux, täglich 0,5 h morgens (vor 8:00 Uhr)	Placebo (deaktivierter Negativ-Ionen-Generator)	zu Hause, Oktober bis März, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline, 4 Wochen Intervention	- Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD) - unerwünschte Ereignisse
Eastman 1992, USA	RCT cross-over (Auswer-tung 1. Phase)	SAD laut DSM-III-R, SAD laut Rosenthal Kriterien, Score von 21 oder mehr auf 24-Item HDRS (HDRS 17-item/ atyp. 7-item) Skala; 39	Lichttherapie mittels Lichtlampe, 3000 bis 10 000 Lux je nach Einfallswinkel des Lichts, 1 h morgens	Placebo (deaktivierter Negativ-Ionen-Generator)	zu Hause, Winter 1988/89 und 1989/90, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline für alle, randomisiert entweder 2 Wochen Lichttherapie, gefolgt von 2 Wochen Placebo, oder umgekehrt	- Response (HDRS 17-item/atyp. 7-item) - Schweregrad depr. Symptome (HDRS 17-item/atyp. 7-item)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Eastman 1998, USA	RCT	SAD Rosenthal-Kriterien, mind. 21 Punkte SIGH-SAD; 121	Lichttherapie mittels Lichtlampe, 6000 Lux, 1,5 h täglich, morgens (06:00 Uhr) oder abends (21:00 Uhr)	Placebo (deaktivierter Negativ-Ionen-Generator), 1,5 h, morgens (06:00 Uhr)	zu Hause, November bis Februar, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline, 4 Wochen Intervention	- Response (SIGH-SAD) - Remission (SIGH-SAD)
Glick-mann 2006, USA	RCT	SAD laut DSM-IV, mind. 20 Punkte SIGH-SAD; 26	Lichttherapie mittels LED-Lichtlampe, 398 Lux, 45 Min., zwischen 06:00 und 08:00 Uhr	Placebo-Lichttherapie mittels Lichtlampe, 23 Lux	zu Hause, Oktober 2003 bis März 2004, Subgruppen nicht berichtet	3 Wochen Intervention	- Remission (SIGH-SAD)
Joffe 1993/ Levitt 1993, Kanada & USA	RCT	SAD laut DSM-III-R >14 SIGH-SAD 17-item Score oder >10 17-item Score, wenn der total SIGH-SAD score >22 ist; 118	Lichttherapie mittels HMU, mittlere Intensität 600 Lux bzw. hohe Intensität 3500 Lux, täglich 30 Min. morgens	Placebo: HMU mit 60 Lux	zu Hause, Winter 1990/1991, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline mit Schlafrhythmusanpassung 22:00 bis 07:00 Uhr, 2 Wochen Intervention, 1 Woche Follow-up	- Response (SIGH-SAD) - Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Levitt 1994, Kanada	RCT	Score >12 auf der HDRS 21-item, oder > 10 auf der HDRS 21-item und zusätzlich auf der SIGH-SAD Skala >18 (Summe der atypischen und typischen Symptome); 45	Lichttherapie mittels HMU (Rotlicht, LED, 4106 Lux), täglich 30 Min. morgens	Placebo: HMU, Rotlicht, 96 Lux	zu Hause, Winter 1991/1992, Subgruppen nicht berichtet	2 Wochen Intervention	- Response (HDRS 21-item/atyp.), - Remission (HDRS 21-item) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Levitt 1996, Kanada	RCT	SAD laut DSM-III-R; Score > 12 auf der 21-item HDRS (typische items) oder > 10 auf der 17-Item HDRS (atypische Symptome) und zusätzlich auf der SIGH-SAD-Skala > 18 (Summe der atypischen und typischen Symptome); 44	Lichttherapie mittels Lichtlampe (5000 bis 10 000 Lux) HMU (500 bis 1000 Lux), morgens	Placebolampe oder Placebo-HMU (0 Lux), morgens	zu Hause, Winter 1992/93 und 1993/94, Subgruppen nicht berichtet	2 Wochen Intervention	- Response (HDRS 21-item/atyp.) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH SAD) - unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Michalon 1997, Kanada	RCT (gesunde Kontroll-gruppe nicht berück-sichtigt)	SAD laut DSM-III-R (Wintertyp) ≥20 auf der SIGH-SAD-Skala ≥10 HDRS (21-item) und ≥5 auf dem atypical Score; 32	Lichttherapie mittels Lichtlampe (2500 Lux), Anwendung täglich zwischen 06:00 und 08:00 Uhr	Placebo: schwaches Rotlicht (≤300 Lux)	zu Hause, Winter 1990/91/92/93, Subgruppen nicht berichtet	2 Wochen Intervention	- Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD) - Funktionsfähigkeit (kognitive Tests)
Rohan 2007, USA	RCT	SAD gemäß DSM-IV und aktuelle depr. Phase gemäß SIGH-SAD; 61	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), je 45 Min. morgens und abends	Warteliste	zu Hause, Winter 2001/02, 2002/03, 2003/04, Subgruppen nicht berichtet	6 Wochen Intervention	- Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD)
Spezzano2007, USA	RCT	SAD gemäß DSM-IV, BDI-II Score >14, Seasonal Pattern Assessment Questionnaire Score >9; 40	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), 30 Min. morgens	Placebo: deaktivierter Negativ-Ionen-Generator, 30 Min. morgens	zu Hause, k. A., Subgruppen nicht berichtet	3 Wochen Intervention	- Response (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD) - unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Spies 2018, Öster-reich	RCT	SAD gemäß DMS-IV, Seasonal Problem Score ≥ 2 und Global Seasonality Score ≥ 10; 24	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), 30 Min. täglich vormittags	Placebo: Lichtlampe mit weniger als 400 Lux	zu Hause, k. A., Subgruppen nicht berichtet	3 Wochen Intervention	- Schweregrad depr. Symptome (HDRS 24-item)
Teicher 1995, USA	RCT	SAD gemäß DSM-III mit saisonalem Muster, SIGH-SAD >19, HDRS >9; 57	Lichttherapie mittels HMU (600 Lux), 30 Min. morgens	Placebo: HMU, schwaches Rotlicht (30 Lux), 30 Min. morgens	zu Hause, k. A., Subgruppen nicht berichtet	2 Wochen Baseline, 2 Wochen Intervention, 1 Woche Follow-up	- Response (HDRS 21-item) - Remission (HDRS 21-item) - Schweregrad depr. Symptome (HDRS 21-itemund atyp. 7-item)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	1. **Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
Terman 2006, USA	RCT	SAD gemäß DSM-III oder DSM-IV und nach Rosenthal-Kriterien; 126	2. Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), 30 Min., morgens 3. Lichttherapie mit Sonnenaufgangssimulation (0,0001 bis 250 Lux), 3,5 h vor dem Aufstehen	Low-density-Negativ-Ionen-Generator, 1,5 h vor dem Aufwachen	zu Hause, Winter, Subgruppen nicht berichtet	2 Wochen Baseline, 3 Wochen Intervention	- Response (SIGH-SAD) - Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD) - unerwünschte Ereignisse
Wileman 2001, Großbri-tannien	RCT	SAD gemäß DSM-IV und mind. 18 Punkte auf SIGH-SAD und mind. 8 Punkte der atypischen Symptome; 59	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), täglich tagsüber (bis spätestens 19:00 Uhr), 1. Woche 30 Min., 2. Woche 45 Min., 3. & 4. Woche 60 Min.	Placebo-Lichttherapie (Rotlicht 500 Lux), täglich tagsüber (bis spätestens 19:00 Uhr), 1. Woche 30 Min., 2. Woche 45 Min., 3. & 4. Woche 60 Min.	zu Hause, bis Mitte Januar, Subgruppen nicht berichtet	4 Wochen Intervention, 6 Wochen Follow-up	- Response (SIGH-SAD) - Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	**Studien-design**	**SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)**	**Intervention**	**Vergleich**	**Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet**	**Baseline, Interventions-dauer, Follow-up**	**Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)**
NCT00809523 2013, USA, Kanada, Nieder-lande	RCT	SAD laut DSM-IV; 106	Lichttherapie mittels LED-Lichtlampe (ohne Lux-Angaben) 30 Min. morgens	inaktiver Negativ-Ionen-Generator	Winter 2008/09, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline, 4 Wochen Intervention	- Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD) - unerwünschte Ereignisse
Lichttherapie vs. Antidepressiva							
Lam 2006, Michalak 2007, Kanada	RCT	SAD laut DSM-IV, mind. 20 Punkte auf der HDSR (17-item) oder mind. 14 Punkte auf der HDSR (17-item), wenn auf der HDSR (24-item) 23 oder mehr Punkte erreicht werden; 96	Lichttherapie mit Lichtlampe (weißes, fluoreszierendes Licht, 10 000 Lux), 30 Min., möglichst bald nach dem Aufstehen (zwischen 07:00 und 08:00 Uhr), + Placebokapsel	Fluoxetin 20 mg/Tag zwischen 07:00 und 08:00 Uhr morgens + Placebolampe (100 Lux)	zu Hause, Winter 2000/01 bis 2002/03, Schweregrad der Depression	1 Woche Baseline, 8 Wochen Intervention	- Response (HDRS 24-item) - Remission (HDRS 24-item) - Schweregrad depr. Symptome (HDRS 24-item) - unerwünschte Ereignisse - Lebensqualität (HRQOL, SF 20)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	Studien-design	SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet	Baseline, Interventions-dauer, Follow-up	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
Ruhr-mann 1998, Deutsch-land	RCT	SAD laut DSM-III-R und mind. 16 Punkte auf HDRS; 42	Lichttherapie mittels Lichtlampe (3000 Lux), 2 h pro Tag (2 h morgens oder 2 h abends oder 1 h morgens und 1 h abends) + Placebokapsel	Fluoxetin 20 mg täglich morgens + Placebolicht (100 Lux)	zu Hause, Winter 1991/92 und 1992/93, Subgruppen nicht berichtet	1 Woche Baseline, 5 Wochen Intervention	- Response (HDRS 21-item/atyp.) - Remission (HDRS 21-item/atyp) - Schweregrad depr. Symptome (HDRS 21-item/atyp) - unerwünschte Ereignisse
Lichttherapie vs. Psychotherapie							
Rohan 2004, USA	RCT	SAD gemäß DSM-IV und aktuelle depr. Phase gemäß SIGH-SAD; 26	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), je 45 Min. morgens und abends	kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in kleiner Gruppe (an SAD angepasst), 2 x 90 Min. pro Woche	Lichttherapie: zu Hause, Winter 2000/01, Subgruppen nicht berichtet	6 Wochen Intervention, Follow-up 1 Jahr	- Remission (SIGH-SAD)
Rohan 2007 USA	RCT	SAD gemäß DSM-IV und aktuelle depr. Phase gemäß SIGH-SAD; 61	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), je 45 Min. morgens und abends	kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in kleiner Gruppe (an SAD angepasst), 2 x 90 Min. pro Woche	zu Hause, Winter 2001/02, 2002/03, 2003/04, Subgruppen nicht berichtet	6 Wochen Intervention	- Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie, Jahr, Land	Studien-design	SAD-Definition; Patientenzahl (randomisiert)	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung, Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung) berichtet	Baseline, Interventions-dauer, Follow-up	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
Rohan 2015, USA	RCT	SAD gemäß DSM-IV-TR und aktuelle depr. Phase gemäß SIGH-SAD; 177	Lichttherapie mittels Lichtlampe (10 000 Lux), 30 Min. morgens, Dosiserhöhung um 15 Min. täglich pro Woche auf max. 2 h täglich	kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in kleiner Gruppe (an SAD angepasst), 2 x 90 Min. pro Woche	Lichttherapie zu Hause, KVT in Gruppe, Winter 2006/07 bis 2011/12, Subgruppen nicht berichtet	6 Wochen Intervention, Follow-up 2 Jahre	- Remission (SIGH-SAD) - Schweregrad depr. Symptome (SIGH-SAD) - unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: atyp. = atypisch; BDI-II = Beck Depressions-Inventar II (Punkte von 0-63 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); depr. = depressiv/Depression; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; h = Stunde; HDRS = Hamilton Depressions-Skala (17 item HDRS geht von 0-51 Punkte, die 21 item HDRS von 0-66 Punkte, die 24 item HDRS von 0-75; teilweise wird sie durch eine Zusatzskala ergänzt, die atypische Depressionssymptome erhebt; je mehr Punkte umso schwerer die Depressionssymptome); HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; HRQOL = gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A. = keine Angaben; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; LED = Leuchtdiode; Min. = Minute; mind. = mindestens; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SAD = saisonal abhängige Depression; SF-20 = kurzer Gesundheitsfragebogen, entwickelt für die Medical Outcome Studie; SIGH-ADS = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – atypische Depression Supplement (Nachfolge-Skala der SIGH-SAD, Kombination aus 21-item HDRS + 8-item atyp.); SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression (in der Regel Punkte von 0-89 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); vs. = versus

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Lichttherapie vs. Placebo oder Warteliste		
Anderson 2009	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV ▪ mind. 20 Punkte auf SIGH-ADS ▪ 18 bis 64 Jahre	▪ Vorgeschichte einer psychiatrischen Begleiterkrankung, die die Einhaltung des Protokolls beeinträchtigt ▪ erhöhtes Suizidrisiko ▪ kurzer Menstruationszyklus, prämenstruelles Syndrom ▪ unter 50 Punkten auf der Skala Global Assessment of Functioning ▪ Drogenmissbrauch/-abhängigkeit innerhalb des letzten Jahres ▪ Makuladegeneration ▪ Farbblindheit ▪ Katarakt ▪ Einnahme lichtsensibilisierender Medikamente ▪ pflanzliche Arzneimittel wie Johanniskraut ▪ Behandlung mit Lichttherapie innerhalb des vergangenen Monats ▪ Nachtarbeit ▪ gewohnheitsmäßige Veränderung des Schlaf- oder Wachzyklus
Avery 2001	▪ Major Depression oder bipolare Störung nach DSM-IV, depressiv mit saisonalem Muster (Wintertyp) ▪ mind. 20 Punkte auf SIGH-SAD ▪ Einnahme von Psychopharmaka mind. 1 Monat vor Studienbeginn beendet ▪ keine Angaben zu Altersbeschränkungen	▪ andere psychische oder physische Erkrankungen ▪ starke Hypersomnie (Aufwachen nach 9:00 Uhr) ▪ Rauchen ▪ Schichtarbeit ▪ Kaffeekonsum > 4 Tassen pro Tag

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Desan 2007	▪ SAD nach DSM-IV ▪ mind. 20 Punkte auf SIGH-SAD ▪ 18 bis 65 Jahre ▪ regelmäßig Schlaf zwischen 01:00 Uhr nachts und 09:00 Uhr morgens	▪ andere psychische Erkrankungen ▪ schwere physische Erkrankungen ▪ Suizidrisiko ▪ Augenerkrankungen ▪ Schwangerschaft ▪ Substanzabhängigkeit in der Vergangenheit ▪ instabile Schlaf- und Stimmungsmuster ▪ Einnahme von lichtsensibilisierenden Medikamenten ▪ Einnahme von stimmungsverändernden Medikamenten ▪ vorherige Lichttherapie (innerhalb 1 Woche vor Studienbeginn) ▪ Beginn Psychotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ vorhergehende, nicht erfolgreiche Behandlung mit Lichttherapie mit einem zugelassenen Gerät für mindestens 2 Wochen ▪ Unfähigkeit, eine Zustimmung zu erteilen ▪ zu erwartende niedrige Compliance
Eastman 1992	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-III-R ▪ SAD gemäß Rosenthal-Kriterien ▪ mind. 21 Punkte auf der 24-Item-HDRS/atyp., erhoben mit SIGH-SAD ▪ Energielosigkeit, erhöhter Appetit oder Gewichtszunahme, erhöhtes Schlafbedürfnis ▪ keine Angaben zu Altersbeschränkungen	▪ Personen, die die Kriterien für Manie im Frühling/Sommer erfüllten
Glickmann 2006	▪ SAD nach DSM-IV ▪ mind. 20 Punkte auf SIGH-SAD ▪ normale Schlafgewohnheiten (Schlaf zwischen 22:00 Uhr und 06:00 Uhr) ▪ normale Schilddrüsenfunktion ▪ keine Angaben zu Altersbeschränkungen	▪ psychische Erkrankungen ▪ schwere Erkrankungen, die sekundär Hauterkrankungen, Augenerkrankungen oder Non-Compliance verursachen könnten ▪ Schwangerschaft ▪ Substanzmissbrauch ▪ lichtsensibilisierende Medikamente ▪ Einnahme von Psychopharmaka mit Dosisänderung in den vergangenen 6 Wochen ▪ Lichttherapie in den vergangenen 3 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Joffe 1993/ Levitt 1993	▪ Major Depression gemäß DSM-III-R oder Rosenthal Kriterien ▪ SIGH-SAD: 17-item Score >14 oder 17-item Score >10, bei SIGH-SAD total >22 ▪ keine Angaben zu Altersbeschränkungen	▪ Bestehen anderer schwerer psychiatrischer Erkrankungen außer Angsterkrankungen ▪ schwere organische Erkrankungen mit psychischen Auswirkungen ▪ ophthalmologische Erkrankungen, die eine Lichttherapie nicht zulassen ▪ Schichtarbeiter oder Patientinnen und Patienten, die keinen relativ stabilen Schlaf-Wach-Rhythmus hatten ▪ Personen unter psychotroper Medikation, bei denen es 2 Wochen vor und 4 Wochen während der Studie zu Dosisänderungen kommt ▪ Lichttherapie in den vergangenen 2 Wochen
Levitt 1994	▪ Major Depression, saisonaler Subtyp gemäß DSM-III-R Kriterien ▪ mehr als 12 Punkte auf 21-item HDRS oder mehr als 10 Punkte auf 21-item HDRS und mehr als 18 auf SIGH-SAD ▪ 20 bis 65 Jahre ▪ Personen unter psychotroper Medikation, wenn die Einnahme bereits 4 Wochen lang mit der gleichen Dosierung bestand	▪ alle Personen mit Achse-I-Diagnosen (z. B. Manie, Hypomanie), außer solche mit Angsterkrankungen ▪ jegliche aktive, schwerwiegende somatische Erkrankung ▪ Augenerkrankungen, die eine Lichttherapie nicht erlauben ▪ keine Möglichkeit eines regulären Schlaf-Wach-Zyklus (z. B. Schichtarbeiter) ▪ Reise Richtung Äquator 2 Wochen vor Studienbeginn bzw. Reisetätigkeit während der Behandlungszeit ▪ Ausschluss von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen unter psychotroper Medikation bei Wechsel der Medikation oder der Dosierung

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Levitt 1996	▪ Major Depression, saisonaler Subtyp gemäß DSM-III-R Kriterien ▪ mehr als 12 Punkte auf 17-item HDRS oder mehr als 10 in 17-item atypical HDRS und mehr als 18 SIGH-SAD ▪ 20 bis 65 Jahre	▪ alle Personen mit Achse-I-Diagnosen (z. B. Manie, Hypomanie), außer solche mit Angsterkrankungen ▪ jegliche aktive, schwerwiegende somatische Erkrankung ▪ Augenerkrankungen, die eine Lichttherapie nicht erlauben ▪ keine Möglichkeit eines regulären Schlaf-Wach-Zyklus (z. B. Schichtarbeiter) ▪ Reise zum Äquator 2 Wochen vor Studienbeginn bzw. Reisetätigkeit während der Behandlungszeit ▪ Ausschluss von Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen unter psychotroper Medikation bei Wechsel der Medikation oder der Dosierung innerhalb der vergangenen 4 Wochen
Michalon 1997	▪ schwere Depression nach DSM-III-R Kriterien ▪ SAD laut Rosenthal und DSM-III-R Kriterien ▪ ≥20 auf der SIGH-SAD Skala ▪ ≥10 auf 21-item HDRS und ≥5 atypischer Score ▪ keine Angaben zu Altersbeschränkungen	▪ andere Achse-I-Diagnosen, unabhängig von der Depression ▪ Suizidrisiko oder rezenter Selbstmordversuch ▪ Diabetes, Hautkrebs, Kopfverletzung, neurologische Erkrankung ▪ anamnestisch Lichtempfindlichkeit, Retinaerkrankung, Glaukom, Katarakt ▪ aktuelle Therapie mit psychotroper Medikation ▪ aktuelle Behandlung mit Beta-adrenergen Antagonisten
Rohan 2007	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV ▪ akut vorliegende depressive Phase gemäß SIGH-SAD Kriterien ▪ 18 Jahre oder älter	▪ andere Störung der I-Achse (DSM-IV) ▪ bipolare SAD ▪ aktuelle psychologische oder psychiatrische Behandlung ▪ Pläne für größere Reisen oder Abwesenheiten im Zeitraum der Studie
Spezzano 2007	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV-TR ▪ Studierende 18 bis 22 Jahre	▪ Augenerkrankungen ▪ Suizidgedanken ▪ Alkoholismus ▪ Einnahme von Psychopharmaka oder pflanzlichen Präparaten wie Johanniskraut ▪ Drogeneinnahme

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Spies 2018	▪ SAD gemäß DSM-IV Kriterien ▪ Seasonal Problem Score ≥ 2 ▪ Global Seasonality Score ≥ 10 ▪ keine Angaben zu Altersbeschränkungen	▪ andere Störung der I-Achse (DSM-IV) ▪ schwere innere oder neurologische Störungen ▪ Schwangerschaft oder Stillen ▪ Behandlung mit psychopharmakologischen Medikamenten oder Lichttherapie bis zu 6 Monate vor Studienbeginn ▪ Drogeneinnahme
Teicher 1995	▪ SIGH-SAD über 19 Punkte oder 21-item HDRS über 9 Punkte ▪ 18 bis 71 Jahre ▪ bei Einnahme von Antidepressiva stabile Dosis (mindestens seit 4 Wochen)	▪ schwere organische Erkrankungen ▪ Augenerkrankungen
Terman 2006	▪ SAD gemäß DSM-III-R oder DSM-IV und Rosenthal-Kriterien ▪ mind. 20 Punkte auf der SIGH-SAD und mind. 10 Punkte auf 21-item HDRS + mind. 5 Punkte atyp. Symptome-Score ▪ 18 bis 65 Jahre	▪ andere Störung der I-Achse ▪ andere Erkrankungen ▪ Suizidversuch in den vergangenen 3 Jahren ▪ Schwangerschaft ▪ Alkoholkonsum, Einnahme von Drogen oder psychotropen Medikamenten ▪ Einschlafzeit nach 01:00 Uhr, Aufwachzeit nach 09:00 Uhr ▪ frühere Therapie mit Licht oder Negativ-Ionen-Generator
Wileman 2001	▪ SAD gemäß DSM-IV mit saisonalem Muster ▪ bei erstem Hausarztscreening mind. 15 Punkte auf SIGH-SAD und mind. 6 Punkte der atypischen Symptome nach SIGH-SAD, im darauffolgenden Winter mind. 18 Punkte auf SIGH-SAD und mind. 8 Punkte der atypischen Symptome nach SIGH-SAD ▪ 16 bis 64 Jahre	▪ k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
NCT00809-523 2013	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV, Wintertyp ▪ 18 bis 65 Jahre	▪ chronische psychotische Störung ▪ Manie oder Psychose in der Vergangenheit ▪ bipolare Störung ▪ Substanzabhängigkeit ▪ aktuelle SAD Behandlung ▪ psychotrope Medikation ▪ Verwendung von Lichttherapie für SAD in der Vergangenheit
Lichttherapie vs. Antidepressiva		
Lam 2006/ Michalak 2007	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV ▪ mind. 20 Punkte auf 17-Item/mind. 14 Punkte auf 17-Item (wenn mind. 23 Punkte auf 24-Item) HDRS bei Studieneintritt und nach erster Wash-out-Woche ▪ 18 bis 65 Jahre	▪ DSM-IV-Kriterien für Psychosen, Drogen-/Alkoholabhängigkeit innerhalb der vergangenen 12 Monate, Schizophrenie, paranoide Wahnstörung, bipolare Störung I, Panikstörung, generalisierte Angststörung ▪ schwere physische Komorbidität ▪ Suizidrisiko ▪ Augenerkrankung ▪ Allergien oder bekannte Nebenwirkungen bei Medikamenteneinnahme ▪ Schwangerschaft/Stillzeit ▪ Blutdruckbehandlung mit Beta-Blockern ▪ Einnahme von Psychopharmaka (z. B. Johanniskraut) oder Beta-Blockern ▪ Einnahme von Antidepressiva 7 Tage vor Studienbeginn ▪ frühere Behandlung mit Fluoxetin, Lichttherapie oder Psychotherapie ▪ Schichtarbeit
Ruhrmann 1998	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-III-R ▪ mind. 16 Punkte auf 21-item HDRS bei Studieneintritt und nach erster Placebowoche ▪ 18 bis 65 Jahre	▪ schwere physische Komorbidität ▪ organische Hirnerkrankung ▪ Krampfanfälle in der Vergangenheit ▪ Psychosen oder Drogen-/Alkoholabhängigkeit in den vergangenen 6 Monaten ▪ Suizidrisiko ▪ Augenerkrankung ▪ abnormale Leberwerte und hämatologische Befunde ▪ Bluthochdruckbehandlung mit Reserpin, Clonidin, Alpha-Methyl-dopa, Guanethidin ▪ Einnahme von Monoaminooxidase-Hemmer, Anticonvulsiva, Neuroleptika 4 Wochen vor Studienbeginn

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein-/Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Lichttherapie vs. Psychotherapie		
Rohan 2004	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV ▪ akut vorliegende depressive Phase gemäß SIGH-SAD Kriterien ▪ 18 Jahre oder älter	▪ andere Störung der I-Achse (DSM-IV) ▪ bipolare SAD ▪ aktuelle psychologische oder psychiatrische Behandlung (obwohl ein kleiner Teil trotz Antidepressiva-Einnahme mit der Voraussetzung einer stabilen Dosis eingeschlossen wurde) ▪ Pläne für größere Reisen oder Abwesenheiten im Zeitraum der Studie
Rohan 2007	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV ▪ akut vorliegende depressive Phase gemäß SIGH-SAD Kriterien ▪ 18 Jahre oder älter	▪ andere Störung der I-Achse (DSM-IV) ▪ bipolare SAD ▪ aktuelle psychologische oder psychiatrische Behandlung ▪ Pläne für größere Reisen oder Abwesenheiten im Zeitraum der Studie
Rohan 2015	▪ Major Depression mit saisonalem Muster gemäß DSM-IV-TR ▪ akut vorliegende depressive Phase gemäß SIGH-SAD Kriterien ▪ keine Einnahme von Antidepressiva bzw. stabile Dosis (mind. seit 4 Wochen) ▪ 18 Jahre oder älter	▪ andere Störung der I-Achse (z. B. Psychose, bipolare Störung, Suchterkrankung) ▪ akute und ernsthafte Suizidgedanken ▪ Hinweis auf Schilddrüsenunterfunktion ▪ aktuelle oder frühere Lichttherapie oder Psychotherapie aufgrund der Depression ▪ Pläne für größere Reisen oder Abwesenheiten von mehr als 1 Woche im Zeitraum der Studie

Abkürzungen: atyp. = atypisch; bzw. = beziehungsweise; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HDRS = Hamilton Depressions-Skala (17 item HDRS geht von 0-51 Punkte, die 21 item HDRS von 0-66 Punkte, die 24 item HDRS von 0-75; teilweise wird sie durch eine Zusatzskala ergänzt, die atypische Depressionssymptome erhebt; je mehr Punkte umso schwerer die Depressionssymptome); k. A. = keine Angabe; mind. = mindestens; Pat. = Patientin/Patient; SAD = saisonal abhängige Depression; SIGH-ADS = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – atypische Depression Supplement (Nachfolge-Skala der SIGH-SAD, Kombination aus 21-item HDRS + 8-item atyp.); SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression (in der Regel Punkte von 0-89 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); z. B. = zum Beispiel

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N randomisiert	Alter [Jahre] MW (SD), n analysiert	Geschlecht [w / m], n analysiert§	Bipolare Depression	Studienabbrecher n (%), Gründe
Lichttherapie vs. Placebo oder Warteliste					
Anderson 2009	20	k. A.	k. A.	15 %*	2 (10 %), 1 Umzug, 1 Zustimmung zurückgezogen
Lichttherapie (711 Lux)	10	49,4 (±6,5), n = 9	67 /33 %, n = 9	0 %	1 (11 %)
Placebo (98 Lux)	10	48,7 (±12,2), n = 9	67 %/33 %, n = 9	33 %*	1 (11 %)
Avery 2001	95				9 (10 %), 5 fehlende Wirksamkeit, 3 Nebenwirkungen, 1 Zustimmung zurückgezogen
Lichttherapie (10 000 Lux)	33	40.8 (±11.1)	88 %*/12 %*	13 %	3 (9 %)
Sonnenaufgangs-simulation (bis 250 Lux)	31	38.3 (±10.2)	87 %*/13 %*	3 %	0 (0 %)
Placebo (0,5 Lux)	31	42.4 (±9.8)	87 %*/13 %*	3 %	6 (19 %)
Desan 2007	26	k. A.	k. A.	k. A.	3 (12 %), 1 keine Angabe von Gründen, 1 fehlende Wirksamkeit, 1 Therapie unterbrochen
Lichttherapie (1350 Lux)	15	44.7 (±12.3)	64 %/37 %	k. A.	1 (7 %)
Placebo (inaktiver Negativ-Ionen-Generator)	11	47.6 (±10.8)	89 %/11 %	k. A.	2 (18 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N randomisiert	Alter [Jahre] MW (SD), n analysiert	Geschlecht [w / m], n analysiert[§]	Bipolare Depression	Studienabbrecher n (%), Gründe
Eastman 1992	39	36.1 (±8,6), n = 32	84 %/16 %, n = 32	0 %	7 (18 %), keine Angabe von Gründen
Lichttherapie (3000 bis 10 000 Lux)	18	k. A.	k. A.	0 %	k. A.
Placebo (inaktiver Negativ-Ionen-Generator)	14	k. A.	k. A.	0 %	k. A.
Eastman 1998	121	k. A.	87 %/13 %, n = 96	k. A.	25 (21 %), k. A.
Lichttherapie morgens (6000 Lux)	41	35,5 (±10,7), n = 33	85 %/15 %, n = 33	k. A.	8 (20 %)
Lichttherapie abends (6000 Lux)	40	37,0 (±9,2), n = 32	90 %/10 %, n = 32	k. A.	8 (21 %)
Placebo (inaktiver Negativ-Ionen-Generator)	40	37,7 (±11,3), n = 31	84 %/16 %, n = 31	k. A.	9 (22 %)
Glickmann 2006	26	44,4 (±2,6), n = 24	k. A.	k. A.	2 (8 %), 1 Zustimmung zurückgezogen, 1 fehlende Wirksamkeit
Lichttherapie (HMU, 398 Lux)	13	k. A.	82 %/18 %, n = 11	k. A.	2 (18 %)
Placebo (HMU, 23 Lux)	13	k. A.	77 %/23 %, n = 13	k. A.	0 (0 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N randomisiert	Alter [Jahre] MW (SD), n analysiert	Geschlecht [w / m], n analysiert§	Bipolare Depression	Studienabbrecher n (%), Gründe
Joffe 1993/ Levitt 1993	118	40,2 (±9,9), n = 105	84 %/16 %, n = 105	6 %	13 (11 %), 3 Nebenwirkungen, 10 k. A. von Gründen
Lichttherapie (HMU, 600 Lux)	k. A.	40,6 (±9,3), n = 38	79 %/21 %, n = 38	0 %	1 (3 %) Kopfschmerzen, 1 (3 %) Hypomanie, Rest k. A.
Lichttherapie (HMU, 3500 Lux)	k. A.	40,2 (±10,7), n = 34	91 %/9 %, n = 34	12 %	k. A.
Placebo (HMU, 60 Lux)	k. A.	39,8 (±10,0), n = 33	82 %/18 %, n = 33	9 %	1 (3 %) Kopfschmerzen, Rest k. A.
Levitt 1994	45	k. A.	k. A.	0 %	2 (4 %), 1 hielt sich nicht an das Studienprotokoll, 1 aus familiären Gründen
Lichttherapie (HMU, 4106 Lux)	k. A.	38,4 (±9,6), n = 24	83 %/17 %, n = 24	0 %	k. A.
Placebo (HMU, 96 Lux)	k. A.	36,5 (±9,7), n = 19	79 %/21 %, n = 19	0 %	k. A.
Levitt 1996	44	k. A.	k. A.	0 %	1 (2 %), 1 hielt sich nicht an das Studienprotokoll
Lichttherapie (5000 bis 10 000 Lux)	10	37,7 (±10,8), n = 9	70 %/30 %, n = 9	0 %	1 (10 %)
Placebo (0 Lux)	12	35,0 (±8,0)	75 %/25 %	0 %	0 (0 %)
Lichttherapie (HMU, 500 bis 1000 Lux)	12	31,6 (±4,7)	75 %/25 %	0 %	0 (0 %)
Placebo (HMU, 0 Lux)	10	36,2 (±8,0)	66 %/34 %	0 %	0 (0 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N** **randomisiert**	**Alter** **[Jahre]** **MW (SD), n** **analysiert**	**Geschlecht** **[w / m], n** **analysiert[§]**	**Bipolare** **Depression**	**Studienabbrecher** **n (%), Gründe**
Michalon 1997	32	k. A.	k. A.	k. A.	3 (9 %), 1 Schwangerschaft, 1 Panikattacken, 1 k. A.
Lichttherapie (2500 Lux)	30	38,5, n = 15	66 %/36 %, n = 15	k. A.	2 (6%)
Placebo (300 Lux)	30	39,1, n = 15	80 %/20 %, n = 15	k. A.	1 (3 %)
Rohan 2007	61	45 (± 5,8)	90 %/10 %	0 %	7 (11 %), 4 beendeten Intervention, 1 Komplikationen, 1 persönliche Gründe, 1 bekam keine Intervention
Lichttherapie (10 000 Lux)	16	47,6 (± 9,7)	88 %/12 %	0 %	2 (13 %)
Warteliste	15	43,3 (±7,7)	80 %/20 %	0 %	2 (13 %)
KVT	15	45,9 (± 15,5)	100 %/0 %	0 %	2 (13 %)
Licht + KVT[$]	*15*	*43 (±12,8)*	*93 %/7 %*	*0 %*	*1 (7 %)*
Spezzano 2007	40	19.7 (±1,3)	60 %/40 %	k. A.	2 (5 %) - k. A. zu Gründen
Lichttherapie (10 000 Lux)	20	19.8 (±1,4)	55 %/45 %	k. A.	0 (0 %)
Placebo (inaktiver Negativ-Ionen-Generator)	20	19.7 (±1,2)	65 %/35 %	k. A.	2 (10 %)
Spies 2018	24	34,21 (±10,57)	67 %/33 %	k. A.	0 (0 %)
Lichttherapie (10 000 Lux)	13	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0 %)
Placebo (0 Lux)	11	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N** **randomisiert**	**Alter** **[Jahre]** **MW (SD), n** **analysiert**	**Geschlecht** **[w / m], n** **analysiert[§]**	**Bipolare** **Depression**	**Studienabbrecher** **n (%), Gründe**
Teicher 1995	57	41,5 (±11,6)	84 %/16 %	k. A.	3 (5 %), Abbruch nach 1 Woche Intervention aufgrund von Verschlechterung der Symptome bzw. mangels Ansprechen
Lichttherapie (HMU, 600 Lux)	29	40,8 (±12,5)	83 %/17 %	k. A.	k. A.
Placebo HMU	28	42,3 (±10,8)	86 %/14 %	k. A.	k. A.
Terman 2006	126	40,4 (±10,4) n = 99	78 %/22 %, n = 99	5 %, n = 99	27 (21 %), 2 fehlende Compliance, 19 hatten in 3 Wochen Nachbeobachtung nach Interventionsende keinen Rückfall und wurden ausgeschlossen, 6 keine Gründe angegeben
Lichttherapie (10 000 Lux)	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sonnenaufgangs-simulation (3,5 h bis 250 Lux)	21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sonnenaufgangs-simulations-Impuls (250 Lux für 13 Min.)[$]	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktiver Negativ-Ionen-Generator)	18	k. A.	kA	k. A.	k. A.
High-Density-Negativ-Ionen-Generator[$]	*21*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N randomisiert	Alter [Jahre] MW (SD), n analysiert	Geschlecht [w / m], n analysiert§	Bipolare Depression	Studienabbrecher n (%), Gründe
Wileman 2001	59	41,0 (±10,0), n = 57	91 %/9 %, n = 57	k. A.	2 (3%), 2 Studienabbruch
Lichttherapie (10 000 Lux)	32	42,3 (±9,2)	94 %/6 %	k. A.	k. A.
Placebo-Lichttherapie (500 Lux)	25	40,6 (±10,9)	88 %/12 %	k. A.	k. A.
NCT00809523 2013	106	Zwischen 18 und 65 Jahren	75 %/25 %	k. A.	k. A.
Lichttherapie (k. A. zu Lux)	52		78 %/22 %	k. A.	k. A.
Placebo (inaktiver Negativ-Ionen-Generator)	54		73 %/27 %	k. A.	k. A.
Lichttherapie vs. Antidepressiva					
Lam 2006/ Michalak 2007	96		67 %/33 %	5 %	15 (16 %), 3 Umzug, 3 Nebenwirkungen, 3 Zustimmung zurückgezogen, 2 fehlende Wirksamkeit, 4 keine Angabe von Gründen
Lichttherapie (10 000 Lux)	48	42,3 (±9,2)	65 %/35 %	4 %	8 (17 %)
Fluoxetin (20 mg/Tag)	48	44,6 (±11,3)	69 %/31 %	6 %	7 (15 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N randomisiert**	**Alter [Jahre] MW (SD), n analysiert**	**Geschlecht [w / m], n analysiert[§]**	**Bipolare Depression**	**Studienabbrecher n (%), Gründe**
Ruhrmann 1998	42	41,1 (±10,6)	79 %/21 %	19 %	7 (17 %), 1 Spontanremission, 1 zweifelhafte Therapietreue, 5 k. A.
Lichttherapie (10 000 Lux)	20	39,4 (±11,0)	70 %/30 %	5 %	4 (20 %), Rest k. A.
Fluoxetin (20 mg/Tag)	20	41,9 (±10,3)	85 %/15 %	30 %	1 (5 %), Rest k. A.
Lichttherapie vs. Psychotherapie					
Rohan 2004	26	50,5 (±12,6), n = 23	91 %/9 %, n = 23	0 %	3, (12 %), 2 verließen die Studie sofort nach Randomisierung (KVT), 1 in Licht- + KVT-Gruppe war lost-to-follow up
Lichttherapie (10 000 Lux)	9	k. A.	k. A.	0 %	2 (29 %)
KVT	9	k. A.	k. A.	0 %	1 (14 %)
Licht + KVT[$]	*8*	*k. A.*	*k. A.*	*0 %*	
Rohan 2007	61	45 (± 5,8)	90 %/10 %	0 %	7 (11 %), 4 beendeten Intervention, 1 Komplikationen, 1 persönliche Gründe, 1 bekam keine Intervention
Lichttherapie (10 000 Lux)	16	47,6 (± 9,7)	88 %/12 %	0 %	2 (13 %)
Warteliste	15	43,3 (±7,7)	80 %/20 %	0 %	2 (13 %)
KVT	15	45,9 (± 15,5)	100 %/0 %	0 %	2 (13 %)
Licht + KVT[$]	*15*	*43 (±12,8)*	*93 %/7 %*	*0 %*	*1 (7 %)*

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N randomisiert	Alter [Jahre] MW (SD), n analysiert	Geschlecht [w / m], n analysiert[§]	Bipolare Depression	Studienabbrecher n (%), Gründe
Rohan 2015	177	45,6 (±12,7)	84 %/16 %	0 %	14 (8 %), freiwilliger Studienabbruch, nicht aufgrund von unerwünschten Wirkungen
Lichttherapie (10 000 Lux)	89	44,4 (±12,9)	83 %/17 %	0 %	1 (1 %)
KVT	88	46,9 (±12,6)	84 %/16 %	0 %	13 (15 %)

Abkürzungen: h = Stunde; HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; HTA = Health Technology Assessment; k. A. = keine Angabe; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; m = männlich; Min. = Minuten; MW = Mittelwert; N = Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD = Standardabweichung; vs. = versus; w = weiblich

[§] falls n analysiert von n randomisiert abweicht

* selbst berechnet

[$:] Intervention nicht relevant für Fragestellung dieses Health Technology Assessments

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient/Patientin	Behandelnde Personen			
Lichttherapie vs. Placebo oder Warteliste							
Anderson 2009	ja	ja	ja	ja	unklar[a]	ja	niedrig
Avery 2001	unklar[b]	unklar[b]	ja	unklar[b]	unklar[a]	ja	hoch
Desan 2007	unklar[b]	unklar[b]	ja	ja	ja[c]	ja	hoch
Eastman 1992	unklar[b]	unklar[b]	ja[d]	unklar[e]	unklar[a]	nein[f]	hoch
Eastman 1998	unklar[b]	unklar[b]	ja	ja	unklar[a]	ja	hoch
Glickman 2006	unklar[b]	unklar[b]	ja	unklar[e]	unklar[a]	ja	hoch
Joffe 1993/ Levitt 1993	unklar[b]	unklar[b]	ja	ja	unklar[a]	nein[f]	hoch
Levitt 1994	unklar[b]	unklar[b]	ja	unklar[e]	unklar[a]	ja	hoch
Levitt 1996	unklar[b]	unklar[b]	ja	unklar[e]	unklar[a]	ja	hoch
Michalon 1997	unklar[b]	unklar[b]	ja	unklar[e]	unklar[a]	ja	hoch
Rohan 2007	unklar[b]	unklar[b]	nein	nein[e]	ja[g]	ja	hoch
Spezzano 2007	unklar[b]	unklar[b]	ja	ja	unklar[a]	ja	hoch
Spies 2018	unklar[b]	unklar[b]	ja	ja	ja	ja	hoch
Teicher 1995	unklar[b]	unklar[b]	unklar[b]	unklar[b]	unklar[a]	ja	hoch
Terman 2006	unklar[b]	unklar[b]	ja[j]	unklar[b]	unklar[a]	nein[k]	hoch
Wileman 2001	unklar[b]	unklar[b]	ja	ja	unklar[a]	ja	hoch
NCT00809523 2013	unklar[b]	unklar[b]	unklar[b]	unklar[b]	ja	nein[f]	hoch
Lichttherapie vs. Antidepressiva							
Lam 2006/ Michalak 2007	ja	ja	ja	ja	unklar[a]	ja	niedrig
Ruhrmann 1998	unklar[b]	unklar[b]	ja[i]	unklar[b]	unklar[a]	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fortsetzung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung: Patient/Patientin	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Lichttherapie vs. Psychotherapie							
Rohan 2004	unklar[b]	unklar[b]	nein	nein[e]	unklar[a]	ja	hoch
Rohan 2007	unklar[b]	unklar[b]	nein	nein[e]	ja[g]	ja	hoch
Rohan 2015	ja	ja	nein	nein[e]	ja[h]	ja	hoch

Abkürzungen: bzw. =beziehungsweise; vs. = versus
[a] kein Protokoll verfügbar
[b] nicht beschrieben bzw. nicht ausreichend beschrieben
[c] alle Daten in Publikation bzw. ClinicalTrials.gov berichtet: NCT00139997
[d] Die Patientinnen und Patienten wurden nicht informiert, dass Ionen-Generator inaktiv war.
[e] Die Behandlung erfolgte zu Hause, es ist unklar, ob das Studienpersonal Bescheid wusste.
[f] Gründe für Studienabbrüche nicht vollständig genannt
[g] alle Daten laut ClinicalTrials.gov berichtet: NCT00076245
[h] alle Daten laut ClinicalTrials.gov berichtet: NCT01714050
[i] Die Patientinnen und Patienten erhielten Placebolicht bzw. Placebokapseln, um verblindet zu bleiben.
[j] Die Personen wussten, ob sie Lichttherapie oder einen Ionen-Generator bekamen, sie wussten allerdings nicht, ob es ein High-Densitiy- oder Low-Densitiy-Ionen-Generator war (Low-Densitiy = Placebo).
[k] Daten zu den Personen fehlen, nur jene Personen werden berichtet, die in 1 bis 3 Wochen Follow-up nach Intervention wieder Depression entwickelten, tlw. fehlen Gründe für Drop-outs.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Ergebnisse aus Betroffenen-Interviews

In den Interviews zeigte sich, dass besonders ein Ansprechen auf die Therapie sowie ein Rückgang depressiver Symptome bis hin zur Remission für die Betroffenen von Bedeutung waren. Eine Verbesserung der Lebensqualität wurde als erstrebenswertes Therapieziel beschrieben. Der Verlust der Funktionsfähigkeit (zum Beispiel verringerte Arbeitsfähigkeit, Konzentrationsschwächen, sozialer Rückzug) wurde als problematisch empfunden und sollte durch eine Therapie verbessert werden. Die Sorge vor Nebenwirkungen sowie Mortalität wurden nicht explizit als relevante Endpunkte genannt, aufgrund von Vorab-Recherchen in der Literatur aber trotzdem in die Liste der relevanten Endpunkte dieses HTAs aufgenommen.

A3.3.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Da es sich bei allen berichteten Endpunkten um subjektive Endpunkte handelt, die von den Patientinnen und Patienten selbst beurteilt wurden, erfolgte eine gemeinsame Einschätzung des Verzerrungspotenzials für alle subjektiven Endpunkte, die in Tabelle 14 dargestellt wird.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Lichttherapie vs. Placebo oder Warteliste						
Anderson 2009	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch
Avery 2001	hoch	ja	ja	unklar[b]	ja	hoch
Desan 2007	hoch	ja	ja	ja[c]	ja	hoch
Eastman 1992	hoch	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch
Eastman 1998	hoch	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch
Glickman 2006	hoch	ja	ja	unklar[b]	ja	hoch
Joffe 1993/ Levitt 1993	hoch	unklar[e]	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch
Levitt 1994	hoch	unklar[e]	ja[d]	unklar[b]	ja	hoch
Levitt 1996	hoch	unklar[e]	ja[d]	unklar[b]	ja	hoch
Michalon 1997	hoch	unklar[e]	nein[g]	unklar[b]	ja	hoch
Rohan 2007	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Spezzano 2007	hoch	ja	ja	unklar[b]	ja	hoch
Spies 2018	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Teicher 1995	hoch	ja	ja	unklar[b]	ja	hoch
Terman 2006	hoch	ja	nein[h]	unklar[b]	ja	hoch
Wileman 2001	hoch	ja	nein[i]	unklar[b]	ja	hoch
NCT00809523 2013	hoch	unklar[e]	ja[f]	ja	ja	hoch
Lichttherapie vs. Antidepressiva						
Lam 2006/ Michalak 2007	niedrig	ja	ja	unklar[b]	ja	niedrig
Ruhrmann 1998	hoch	ja	ja	unklar[b]	ja	hoch
Lichttherapie vs. Psychotherapie						
Rohan 2004	hoch	ja	nein	unklar[b]	ja	hoch
Rohan 2007	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Rohan 2015	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Abkürzungen: ITT =Intention-to-treat-Analyse; vs. = versus
[a] 10 % der einzuschließenden Personen finden keine Berücksichtigung in der Auswertung.
[b] kein Protokoll verfügbar
[c] alle Daten lautClinicalTrials.gov berichtet: NCT00139997
[d] keine Drop-outs bzw. geringe Anzahl an Drop-outs (weniger als 10 %)
[e] Es ist unklar, ob Skala von Patientinnen und Patienten selbst oder von Personal ausgefüllt wurde und ob dieses verblindet war.
[f] last observation carried forward
[g] 1 von 3 Drop-outs wird nicht beschrieben. Kognitive Tests nur in Jahr 2 und 3 durchgeführt, Angaben zur Anzahl an Personen mit vollständigen Testergebnisse werden nicht berichtet.
[h] Daten zu Personen (21 %) werden nicht berichtet, es ist unklar, wie viele davon in den 3 Armen waren, die für diesen HTA relevant sind (Lichttherapie morgens, abends und Placebo), Gründe nicht genau beschrieben.
[i] Die Ergebnisse beruhen nur auf jenen, die die Studie abgeschlossen haben.

A3.3.3 Mortalität

Keine identifizierte Studie berichtete Daten zur Mortalität.

A3.3.4 Ansprechen auf Therapie (Response)

Nachfolgende Tabelle 15 fasst alle Daten zu „Response“ zusammen. Metaanalysen konnten zum Vergleich Lichttherapie vs. Placebo (siehe Abbildung 2, Abbildung 3) und Lichttherapie vs. Fluoxetin (siehe Abbildung 4) berechnet werden. Die Ergebnisse von Avery et al. 2001 [64] und Eastman et al. 1992 [62] ließen sich aufgrund fehlender spezifischer Response-Angaben für die jeweiligen Untersuchungsarme nicht in die Metaanalyse integrieren. Spezzano 2007 [48] umfasste eine wesentlich jüngere Population (18- bis 22-Jährige) und unterschied sich daher zu sehr von den anderen Studien, weshalb auch diese Studie nicht in die Metaanalyse einfloss.

Alle eingeschlossenen Studien beschäftigen sich mit Lichttherapie. Zu Vitamin-D-Therapie konnte keine Studie identifiziert werden.

Tabelle 15: Ergebnisse zu Ansprechen auf Therapie (Response)

Studie Jahr	Definition Response	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen nach Interventions-beginn)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effekt-maß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Lichttherapie vs. Placebo													
Avery 2001	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie vs. Placebo	6	ja	33	k. A.	k. A.	31	k. A.	k. A.	OR: 0,99	0,75–1,33	0,98
	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Sonnenauf-gangssimulation vs. Placebo	6		31	k. A.	k. A.	31	k. A.	k. A.	OR: 1,73	1,32–2,27	0,00
Eastman 1992	Reduktion HDRS/atyp. um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung und mind. unter 16	Lichttherapie vs. Placebo	2	nein – 18 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	18	k. A.	k. A.	14	k. A.	k. A.	n. b.	n. b.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse zu Ansprechen auf Therapie (Response) (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Response	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen nach Interventions-beginn)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effekt-maß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Eastman 1998	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie (morgens) vs. Placebo	4	nein – 21 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	33	22[$]	67*	31	15[$]	48*	RR: 1,38*	0,89–2,13*	k. A.
	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie (abends) vs. Placebo	4		32	21[$]	65*	31	15[$]	48*	RR: 1,36*	0,87–2,11*	k. A.
Joffe 1993/ Levitt 1993	50 % Reduktion SIGH-SAD von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie (HMU, 600 Lux) vs. Placebo	2	nein – 11 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	38	24	63	33	19	58	RR: 1,10*	0,75–1,60*	k. A.
		Lichttherapie (HMU, 3500 Lux) vs. Placebo	2		34	22	65	33	19	58	RR: 1,12*	0,77–1,65*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse zu Ansprechen auf Therapie (Response) (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Response	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen nach Interventions-beginn)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effekt-maß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Levitt 1994	Reduktion HDRS/atyp. um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie (HMU) vs. Placebo	2	nein – 4 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	24	13	54	19	9	47	RR: 1,14*	0,63–2,08*	k. A.
Levitt 1996	Reduktion HDRS/atyp. um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie (Lichtlampe) vs. Placebo Lichtlampe	2	nein – 2 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	9	3	33	12	5	42	RR: 0,80*	0,26–2,50*	k. A.
		Lichttherapie (HMU) vs. Placebo (HMU)	2		12	7	58	10	4	40	RR: 1,46*	0,59–3,58*	k. A.
Spezzano 2007	50 % Reduktion SIGH-SAD Score von Baseline bis Ende der Behandlung§	Lichttherapie vs. Placebo	3	ja	20	16	80	20	0	0	RR: 33,00*	2,11–515,05*	<0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse zu Ansprechen auf Therapie (Response) (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Response	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen nach Interventions-beginn)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effekt-maß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Teicher 1995	Reduktion HDRS um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie (HMU) vs. Placebo	2	ja	29	13	45	28	13	46	RR: 0,97*	0,55–1,70*	k. A.
Terman 2006	Reduktion SIGH-SAD um 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie vs. Placebo	2,5–3,5	nein – 21 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	19	12*	63	18	3	17 %	RR: 3,79*	1,28–11,26*	k. A.
		Sonnenauf-gangssimulation vs. Placebo	2,5–3,5		21	13*	62	18	3	17 %	RR: 3,71*	1,25–11,00*	k. A.
Wileman 2001	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie vs. Placebo	4	nein – 19 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	27	20	74	21	12	57	RR: 1,30*.	0,84–2,00*	0,11

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse zu Ansprechen auf Therapie (Response) (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Response	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen nach Interventions-beginn)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effekt-maß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Lichttherapie vs. Antidepressiva													
Lam 2006/ Michalak 2007	Reduktion HDRS-24-Item um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie vs. Fluoxetin	8	ja	48	23*	67	48	23*	67	RR: 1,0*	0,66–1,52*	1
Ruhr-mann 1998	Reduktion HDRS- und HDRS-atyp. kombiniert um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung	Lichttherapie vs. Fluoxetin	5	5 % Drop-outs nicht in Auswertung berücksichtigt	20	14	70	20	13	65	RR: 1,08*	0,70–1,66*	k. A.

Abkürzungen: atyp. = atypisch; HDRS = Hamilton Depressions-Skala (17 item HDRS geht von 0-51 Punkte, die 21 item HDRS von 0-66 Punkte, die 24 item HDRS von 0-75; teilweise wird sie durch eine Zusatzskala ergänzt, die atypische Depressionssymptome erhebt; je mehr Punkte umso schwerer die Depressionssymptome);HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mind. = mindestens; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. s. = nicht statistisch signifikant; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SIGH-ADS = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – atypische Depression Supplement (Nachfolge-Skala der SIGH-SAD, Kombination aus 21-item HDRS + 8-item atyp.); SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression (in der Regel Punkte von 0-89 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); vs: versus
*selbst berechnet (bei Null-Events wurde zur Berechnung von RR und KI in beiden Gruppen um 0,5 korrigiert)
§ von Autorenteam „Remission“ genannt, ist aber vergleichbar mit der Definition von „Response“ in den anderen Studien
$ Die Anzahl der Personen mit „Response“ wurde aus Abbildung 3 abgeleitet.

Die Metaanalyse zeigte einen numerischen Vorteil von Lichttherapie im Vergleich zu Placebo, der jedoch nicht statistisch signifikant war (siehe Abbildung 2).

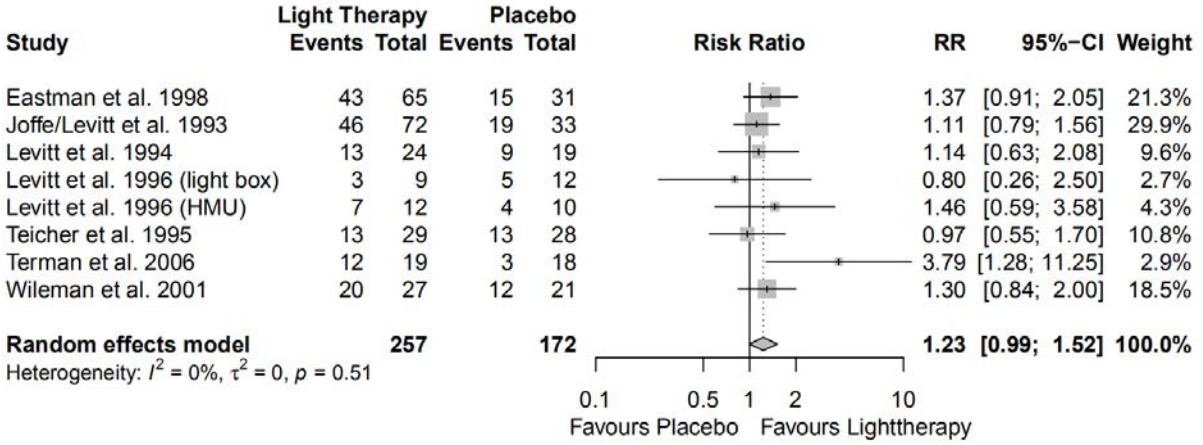

Abbildung 2: Lichttherapie versus Placebo – „Response“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; I² = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ² = Maß für die Varianz

Eine Subgruppenanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Lichtlampen im Vergleich zu Placebo, jedoch nicht für HMUs (siehe Abbildung 3).

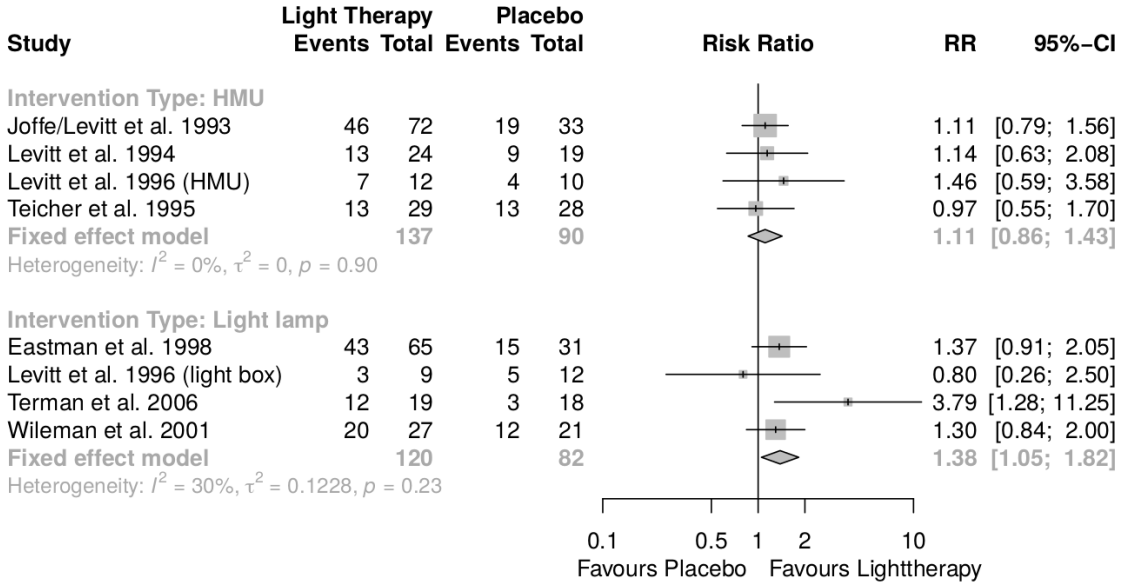

Abbildung 3: Subgruppenanalyse – Lichttherapie mit HMU oder mit Lichtlampe versus Placebo – „Response“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; I² = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ² = Maß für die Varianz

Auch zum Vergleich Lichttherapie versus Antidepressiva (Fluoxetin) wurde eine Metaanalyse berechnet. Sie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit beider Interventionen. Das breite Konfindenzintervall lässt keine Aussage zu, ob Lichttherapie oder Antidepressiva häufiger zu Response bei SAD-Patientinnen und -Patienten führen (siehe Abbildung 4).

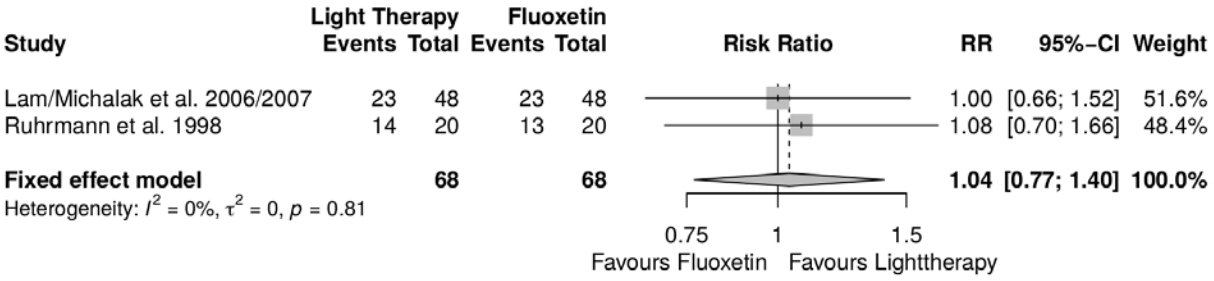

Abbildung 4: Lichttherapie versus Fluoxetin – „Response“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ^2 = Maß für die Varianz

A3.3.5 Remission der Depression

Nachfolgende Tabelle 16 fasst alle in den inkludierten Studien berichteten Daten zu „Remission“ zusammen. Metaanalysen konnten zum Vergleich Lichttherapie vs. Placebo (siehe Abbildung 4, Abbildung 5) sowie zum Vergleich Lichttherapie vs. Fluoxetin (siehe Abbildung 7) und Lichttherapie vs. kognitive Verhaltenstherapie durchgeführt werden (siehe Abbildung 8). Die Ergebnisse von Avery et al. 2001 [64] konnten aufgrund unzureichender Angaben zu Remission in den Untersuchungsarmen nicht in die Metaanalyse integriert werden. Ebenso wurde die Studie von Rohan et al. 2007 [50] nicht in die Metaanalyse integriert, da sie eine Wartelistengruppe statt einer Placebogruppe einsetzte.

Alle eingeschlossenen Studien beschäftigen sich mit Lichttherapie. Zu Vitamin-D-Therapie konnte keine Studie identifiziert werden.

Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression

Studie Jahr	Definition Remission	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Lichttherapie vs. Placebo oder Warteliste													
Anderson 2009	Reduktion SIGH-ADS-Score auf ≤ 8 Punkte	Lichttherapie vs. Placebo	3	nein – 10 % nicht in Auswertung berücksichtigt	9	6	67*	9	7	78	RR: 0,86*	0,48–1,53*	k. A.
Avery 2001	Reduktion SIGH-SAD auf max. 8 Punkte	Lichttherapie vs. Placebo	6	ja	33	k. A.	k. A.	31	k. A.	k. A.	OR: 0,92	0,69–1,33	0,70
	Reduktion SIGH-SAD auf max. 8 Punkte	Sonnenaufgangssimulation vs. Placebo	6	ja	31	k. A.	k. A.	31	k. A.	k. A.	OR: 1,51	1,07–2,13	0,02
Desan 2007	Reduktion SIGH-SAD auf max. 9 Punkte	Lichttherapie vs. Placebo	4	nein – 12 % nicht in Auswertung berücksichtigt	14	9*	57	9	1*	11	RR: 5,79*	0,88–38,25*	0,04

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Remission	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Eastman 1998	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung auf max. 8 Punkte	Lichttherapie (morgens) vs. Placebo	4	nein – 21 % nicht in Auswertung berücksichtigt	33	18[$]	55*	31	5[$]	16*	RR: 3,38*	1,43–8,00*	k. A.
	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung auf max. 8 Punkte	Lichttherapie (abends) vs. Placebo	4	nein – 21 % nicht in Auswertung berücksichtigt	32	10[$]	31*	31	5[$]	16*	RR: 1,94*	0,75–5,03*	k. A.
Glickmann 2006	Reduktion SIGH-SAD um mind. 50 % von Baseline bis Ende der Behandlung auf max. 8 Punkte	Lichttherapie vs. Placebo	3	nein – 8 % nicht in Auswertung berücksichtigt	11	6*	55	13	4*	31	RR: 1,77*	0,67–4,71*	n. s.
Joffe 1993/ Levitt 1993	50 % Reduktion und ≤ 8 post-Behandlungs-Score auf SIGH-SAD [§]	Lichttherapie (HMU, 600 Lux) vs. Placebo	2	nein – 11 % nicht in Auswertung berücksichtigt	38	22	58	33	22	67	RR: 0,87*	0,60–1,25*	k. A.
		Lichttherapie (HMU, 3500 Lux) vs. Placebo	2		34	23	65	33	22	67	RR: 1,01*	0,73–1,42*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Remission	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Levitt 1994	Reduktion HDRS-21-Item um mind. 50 % auf Score von < 8§	Lichttherapie (HMU) vs. Placebo	2	nein – 2 % nicht in Auswertung berücksichtigt	24	16	67	19	13	68	RR: 0,97*	0,64–1,48*	k. A.
Michalon 1997	Reduktion mind. 50 % total Score und HDRS < 8§	Lichttherapie vs. Placebo	2	nein – 9 % nicht in Auswertung berücksichtigt	15	9	60	14	2	14	RR 4,20*	1,09–16,17*	0,02
Rohan 2007	≥50 % Reduktion SIGH-SAD-Score + HDSR-Score ≤ 7 + Atypical-symptom-Score ≤ 7 ODER HDRS ≤ 2 + Atypical-symptom-Score ≤ 10	Lichttherapie vs. Warteliste	6	ja	16	8	50	15	3	20	RR: 2,50*	0,81–7,70*	k. A.
Teicher 1995	50 % Reduktion HDRS + HDRS-Score ≤ 8	Lichttherapie (HMU) vs. Placebo	2	ja	29	12	41	28	11	39	RR: 1,05*	0,56–1,98*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Remission	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Terman 2006	SIGH-SAD-Score ≤ 8 nach Intervention	Lichttherapie vs. Placebo	2,5–3,5	nein – 21 % nicht in Auswertung berücksichtigt	19	8	42	18	3	17	RR: 2,53*	0,79–8,06*	k. A.
		Sonnenaufgangssimulation vs. Placebo	2,5–3,5		21	7	33	18	3	17	RR: 2,00*	0,60–6,62*	k. A.
Wileman 2001	50 % Reduktion SIGH-SAD-Score + SIGH-SAD-Score ≤ 8	Lichttherapie vs. Placebo	4	nein – 19 % nicht in Auswertung berücksichtigt	27	8	60	21	7	33	RR: 0,89*	0,38–2,06*	0,39
Lichttherapie vs. Antidepressiva													
Lam 2006/ Michalak 2007	50 % Reduktion HDRS-24-Item-Score & ≤ 7 HDRS	Lichttherapie vs. Fluoxetin	8	ja	48	24*	50	48	26*	54	RR: 0,92*	0,63–1,36*	0,84
Ruhrmann 1998	50 % Reduktion HDRS-atyp.-Score & ≤ 7 HDRS und HDRS-atyp,; oder ≤ 2 HDRS bzw. ≤ 10 HDRS-atyp.	Lichttherapie vs. Fluoxetin	5	nein – 5 % nicht in Auswertung berücksichtigt	20	10	50	20	5	25	RR: 2,00*	0,83–4,81*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Remission	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Lichttherapie vs. Psychotherapie													
Rohan 2004	≥50 % Reduktion SIGH-SAD-Score + HDSR-Score ≤ 7 + Atypical-symptom-Score ≤ 7 ODER HDRS ≤ 2 + Atypical-symptom-Score ≤ 10	Lichttherapie vs. KVT	6	nein – 11 % nicht in Auswertung berücksichtigt	9	5	56	7	3	43	RR: 1,30*	0,46–3,65*	n. s.
		Lichttherapie vs. KVT	1 Jahr	nein – 17 % nicht in Auswertung berücksichtigt	8	3	38	7	3	43	RR: 0,88*	0,25–3,02*	n. s.
Rohan 2007	≥50 % Reduktion SIGH-SAD-Score + HDSR-Score ≤ 7 + Atypical-symptom-Score ≤ 7 ODER HDRS ≤ 2 + Atypical-symptom-Score ≤ 10	Lichttherapie vs. KVT	6	ja	16	8	50	15	6	40	RR: 1,25*	0,57–2,75*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zu Remission der Depression (Fortsetzung)

Studie Jahr	Definition Remission	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	N randomisiert entspricht N analysiert	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
					N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
						n	%		n	%			
Rohan 2015	≥ 50 % Reduktion SIGH-SAD-Score + HDSR-Score ≤ 7 + Atypical-symptom-Score ≤ 7 ODER HDRS ≤ 2 + Atypical-symptom-Score ≤ 10	Lichttherapie vs. KVT	6	nein – 2 % nicht berücksichtigt	89	42	47	84	40	48	RR: 0,99*	0,72–1,36*	n. s.
		Lichttherapie vs. KVT	1 Jahr	nein – 5 % nicht berücksichtigt	84	30	36	85	32	38	RR: 0,95*	0,64–1,41*	n. s.
		Lichttherapie vs. KVT	2 Jahre	nein – 5 % nicht berücksichtigt	86	20	23	82	28	34	RR: 0,68*	0,42–1,11*	n. s.

Abkürzungen: atyp. = atypisch; HDRS = Hamilton Depressions-Skala (17 item HDRS geht von 0-51 Punkte, die 21 item HDRS von 0-66 Punkte, die 24 item HDRS von 0-75; teilweise wird sie durch eine Zusatzskala ergänzt, die atypische Depressionssymptome erhebt; je mehr Punkte umso schwerer die Depressionssymptome); HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; k. A.= keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; max. = maximal; mind. = mindestens; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. s. = nicht statistisch signifikant; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SIGH-ADS = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – atypische Depression Supplement (Nachfolge-Skala der SIGH-SAD, Kombination aus 21-item HDRS + 8-item atyp.); SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression (in der Regel Punkte von 0-89 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); vs. = versus
*selbst berechnet (wenn 0 Ereignisse Korrektur um +1 in beiden Gruppen, um RR und KI berechnen zu können)
§ von Autorenteam als „Response“ bezeichnet, entspricht aber „Remission“
$ Die Anzahl der Personen mit „Remission“ wurde aus Abbildung 3 der zugehörigen Publikation abgeleitet.

In Bezug auf Remission zeigte die Metaanalyse einen numerischen Vorteil für Lichttherapie, allerdings war auch hier der Unterschied nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 5).

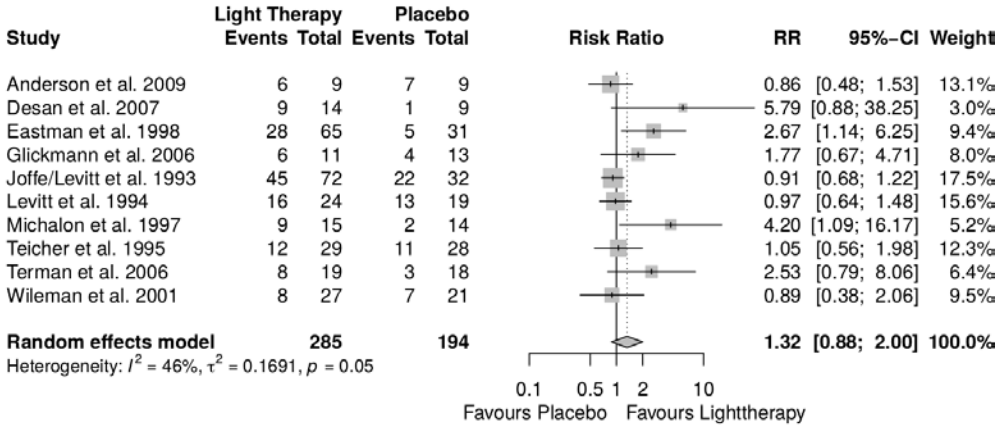

Abbildung 5: Lichttherapie versus Placebo – „Remission“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ^2 = Maß für die Varianz

Da sich zum Endpunkt „Remission“ 10 Studien metaanalytisch zusammenfassen ließen, wurde ein Funnel-Plot erstellt. Dieser lässt das Vorhandensein von Publikationsbias vermuten, da kleine Studien tendenziell häufiger positive Effekte von Lichttherapie berichten als negative (siehe Abbildung 6). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass kleine Studien, die keinen Vorteil von Lichttherapie zeigten, nicht veröffentlicht wurden.

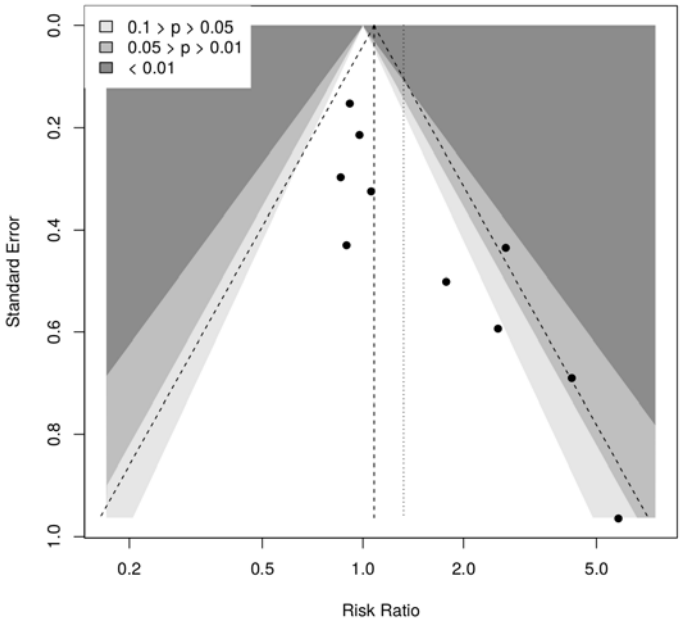

Abbildung 6: Funnel-Plot zu Lichttherapie versus Placebo – „Remission“

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Lichttherapie mit Lichtlampen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger zu Remission führt, jene mit HMUs jedoch nicht (siehe Abbildung 7).

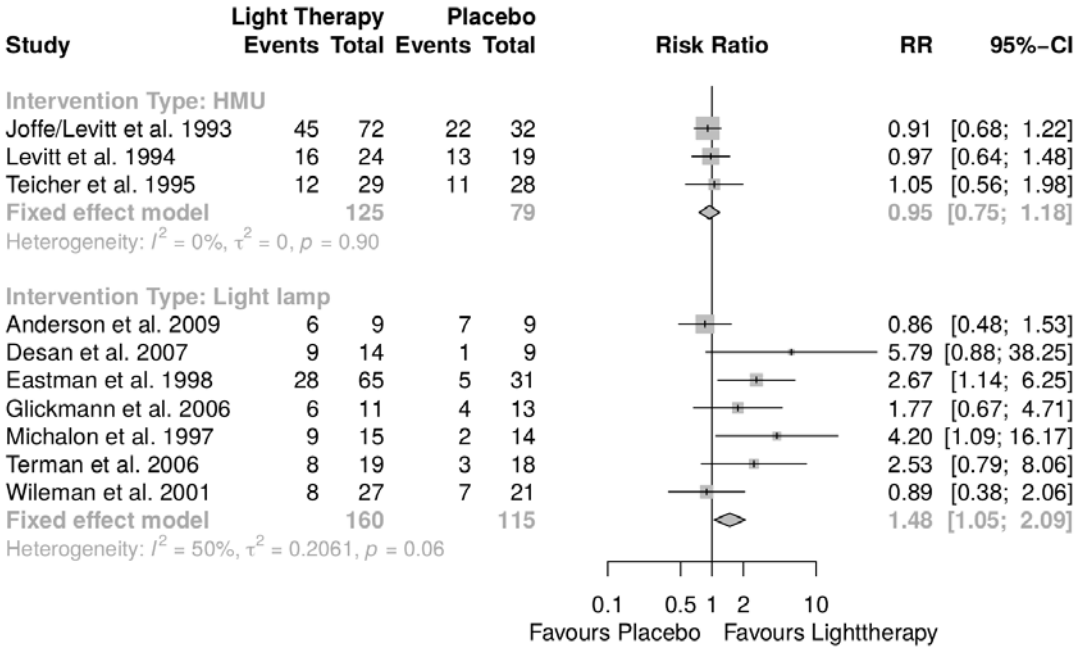

Abbildung 7: Subgruppenanalyse, Lichttherapie mit HMU oder mit Lichtlampe versus Placebo – „Remission“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ^2 = Maß für die Varianz

Der Vergleich von Lichttherapie und Behandlung mit dem Antidepressivum Fluoxetin ließ aufgrund des breiten Konfidenzintervalls keine Schlüsse zu, welche der beiden Interventionen häufiger zu Remission führt (siehe Abbildung 8).

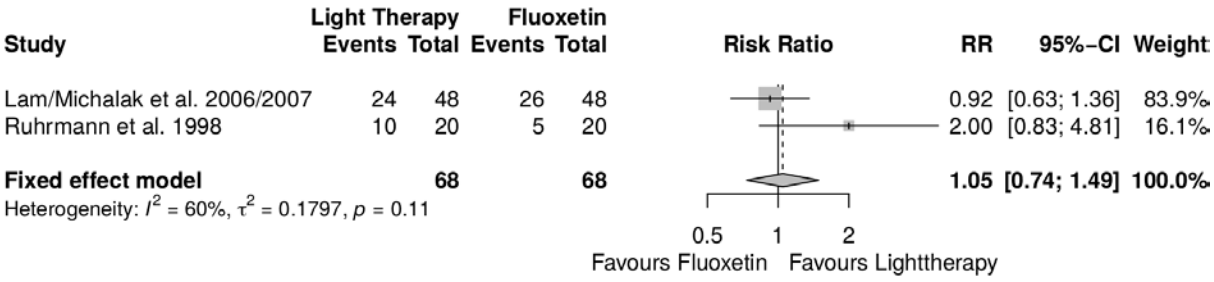

Abbildung 8: Lichttherapie versus Fluoxetin – „Remission“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ^2 = Maß für die Varianz

Auch der Vergleich von Lichttherapie und kognitiver Verhaltenstherapie ließ keine eindeutigen Schlüsse zu, ob Lichttherapie oder kognitive Verhaltenstherapie häufiger zu Remission bei von SAD Betroffenen führt (siehe Abbildung 9).

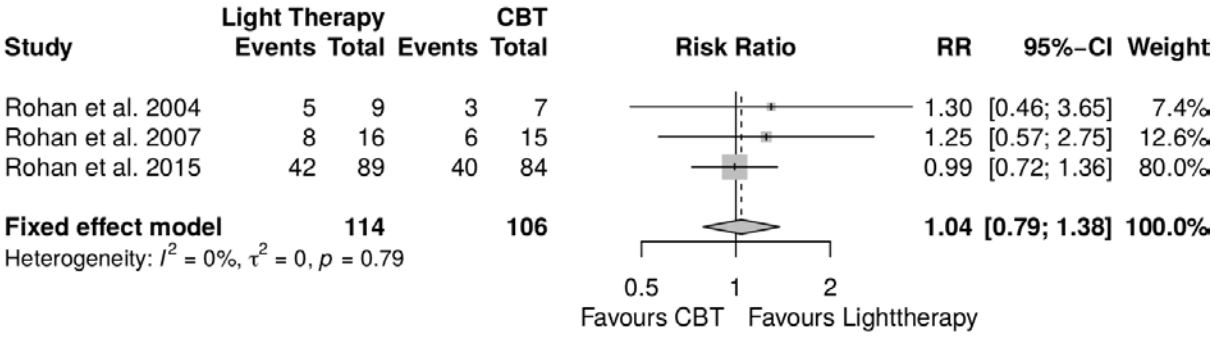

Abbildung 9: Lichttherapie versus kognitive Verhaltenstherapie – „Remission“

Abkürzungen: CBT = kognitive Verhaltenstherapie (cognitive behavioral therapy); CI = Konfidenzintervall; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; τ^2 = Maß für die Varianz

A3.3.6 Schweregrad der depressiven Symptome

Nachfolgende Tabelle 17 fasst alle in den inkludierten Studien berichteten Daten zum „Schweregrad der Depression“ zusammen. Metaanalysen konnten zum Vergleich Lichttherapie vs. Placebo (siehe Abbildung 9, Abbildung 10) sowie zu den Vergleichen Lichttherapie vs. Fluoxetin (siehe Abbildung 12) und Lichttherapie vs. kognitive Verhaltenstherapie (siehe Abbildung 13) durchgeführt werden. Die Ergebnisse von Michalon et al. 1997 [53] sowie Wileman et al. 2001 [45] ließen sich aufgrund fehlender Angaben zu Streuungsparametern nicht in die Metaanalyse integrieren. Spezzano 2007 [48] umfasste eine wesentlich jüngere Population (18- bis 22-Jährige) und unterschied sich daher zu sehr von den anderen Studien, weshalb diese Studie auch nicht in die Metaanalyse einfloss. Die Studie von Rohan et al. 2007 [50] wurde nur in der Metaanalyse zu Lichttherapie vs. kognitiver Verhaltenstherapie berücksichtigt, nicht jedoch in der Metaanalyse Lichttherapie vs. Placebo, da sie statt Placebo eine Wartelistengruppe als Kontrollintervention verwendete.

Alle eingeschlossenen Studien beschäftigen sich mit Lichttherapie. Zu Vitamin-D-Therapie konnte keine Studie identifiziert werden.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome

Studie	Messzeitpunkt Interventionsende, Skala	Werte Studienbeginn			Werte Interventionsende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Lichttherapie vs. Placebo oder Warteliste												
Anderson 2009	nach 3 W											
Lichttherapie	SIGH-ADS	33,7	5,6	9	4,9	7,3	9	-28,8*	k. A.	0,00	-5,32–5,32	1
Placebo		28,9	4,4	9	4,9	3,6	9	-24,0*	k. A.			
Desan 2007	nach 4 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	28,0	5,3	14	8,7	8,4	15	-19,3*	k. A.	-4,70	-10,34–0,94	0,15
Placebo		25,1	3,2	9	13,4	5,4	11	-11,7*	k. A.			
Eastman 1992	nach 2 W											
Lichttherapie	HDRS-17	14,4	3,8	18	11,2	6,0	18	-3,2*	k. A.	-1,10	-4,99–2,79	0,58
	atyp.	14,9	3,2		11,4	4,5		-3,5*	k. A.			
Placebo		16,4	5,6	18	12,3	5,9	18	-4,1*	k. A.			
		13,9	3,5		11,4	3,9		-2,5*	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome (Fortsetzung)

Studie	Messzeitpunkt Interventionsende, Skala	Werte Studienbeginn			Werte Interventionsende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Joffe 1993/ Levitt 1993	nach 2 W											
Lichttherapie (HMU, 600 Lux)	SIGH-SAD	32,2	6,8	38	13,4	10,0	38	-18,8*	k. A.	-3,00	-7,76–1,76	0,22
Lichttherapie (HMU, 3500 Lux)		29,8	5,8	34	13,1	7,8	34	-16,7*	k. A.	-3,30	-7,71–1,11	0,15
Placebo (60 Lux)		32,4	6,3	33	16,4	10,4	33	-16,0*	k. A.			
Levitt 1994	nach 2 W											
Lichttherapie (HMU)	SIGH-SAD	25,3	6,6	24	12,4	9,3	24	-12,9*	k. A.	1,20	-3,98–6,38	0,66
Placebo		28,8	6,0	19	11,2	8,0	19	-17,6*	k. A.			
Levitt 1996	nach 2 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	24,6	7,7	9	14,0	7,7	9	-10,6*	k. A.	1,40	-4,93–7,73	0,66
Placebolampe		24,8	6,0	12	12,6	6,8	12	-12,2*	k. A.			
HMU aktiv		23,2	4,7	12	11,3	8,2	12	-11,9*	k. A.	-0,20	-6,22–5,82	0,95
HMU Placebo		25,0	4,1	10	11,5	6,2	10	-13,5*	k. A.			
Michalon 1997	nach 2 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	31	k. A.	15	12	k. A.	15	-19*	k. A.	n. b.	n. b.	n. b.
Placebo		31,6	k. A.	14	24	k. A.	14	-7,6*	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome (Fortsetzung)

Studie	Messzeitpunkt Interventionsende, Skala	Werte Studienbeginn			Werte Interventionsende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Rohan 2007	nach 6 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	28,4	6,1	16	12,7	6,9	16	-15,7*	k. A.	-10,40	-15,99– -4,81	0,00
Warteliste		27,9	6,1	15	23,1	8,8	15	-4,8*	k. A.			
Spezzano 2007	nach 3 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	39,2	6,1	20	12,6	12,4	20	-26,6*	k. A.	-23,10	-29,4– -16,80	0,00
Placebo		38,9	4,9	20	35,7	6,9	18	-3,2*	k. A.			
Spies 2018	nach 3 W											
Lichttherapie	HDRS-21	11,2	3,8	13	9,2	6,9	13	-2,0*	k. A.	3,40	n. b.	n. b.
Placebo		8,9	4,6	11	5,8	4,6	11	-3,1*	k. A.			
Teicher 1995	nach 2 W											
Lichttherapie (HMU)	HDRS-21	16,2	4,0	29	10,6	7,7	29	-5,6*	k. A.	0,20	-3,75– 4,15	0,92
Placebo		17,6	4,5	28	10,4	7,5	28	-7,2*	k. A.			
Lichttherapie (HMU)	atyp.	14,5	4,7	29	8,1	6,3	29	-6,4*	k. A.	0,30	-2,72– 3,32	0,85
Placebo		15,3	5,1	28	7,8	5,3	28	-7,5*	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome (Fortsetzung)

Studie	Messzeitpunkt Intervention sende, Skala	Werte Studienbeginn			Werte Interventionsende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Terman 2006	nach 3 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	26,4	5,0	19	11,3	7,9	19	-15,1*	k. A.	-7,60	-12,56– -2,64	0,01
Sonnenaufgangs-simulation		26,7	3,5	21	13,7	9,7	21	-13,0*	k. A.	-5,20	-10,61– 0,21	0,07
Placebo		25,0	3,8	18	18,9	7,5	18	-6,1*	k. A.			
Wileman 2001	nach 4 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD-SR	34,9	9,9	32	14,2	k. A.	27	-21,0*	k. A.	n. b.	n. b.	n. b.
Placebo		34,7	7,9	25	14,5	k. A.	21	-20,2*	k. A.			
NCT00809523 2013	nach 4 W								k. A.			
Lichttherapie	SIGH-SAD	27,7	4,8	52	13,3	9,2	52	-14,4*	k. A.	-4,60	-8,30– -0,90	0,02
Placebo		28,6	6,7	54	17,9	10,2	54	-10,7*	k. A.			
Lichttherapie vs. Antidepressiva												
Ruhrmann 1998	nach 5 W											
Lichttherapie	HDRS-21/atyp	34,6	5,4	20	14,0	10,5	20	-20,6*	k. A.	-1,60	-7,44– 4,24	0,59
Fluoxetin		34,4	6,5	20	15,6	8,2	20	-18,8*	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome (Fortsetzung)

Studie	Messzeitpunkt Interventionsende, Skala	Werte Studienbeginn			Werte Interventionsende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Lam 2006/Michalak 2007	nach 8 W											
Lichttherapie	HDRS-24	30,2	5,5	48	11,6	9,9	48	-18,6*	k. A.	0,00	-3,88–3,88	1
Fluoxetin		29,6	5,3	48	11,6	9,5	48	-18,0*	k. A.			
Lichttherapie vs. Psychotherapie												
Rohan 2007	nach 6 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	28,4	6,1	16	12,7	6,9	16	-15,7*	k. A.			
KVT		29,7	5,3	15	12,9	10,5	15	-16,8*	k. A.	-0,20	-6,5–6,10	0,95
Rohan 2015	nach 6 W											
Lichttherapie	SIGH-SAD	27,4	5,7	89	11,5	6,2	89	-15,9*	k. A.	-1,40	-3,42–0,62	0,18
KVT		28,1	5,3	88	12,9	7,3	84	-15,2*	k. A.			
	nach 1 Jahr											
Lichttherapie	SIGH-SAD	27,4	5,7	89	15,1	8,0	84	-12,3*	k. A.	0,10	-2,48–2,68	0,94
KVT		28,1	5,3	88	15,0	9,1	85	-13,1*	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zum Schweregrad der depressiven Symptome (Fortsetzung)

Studie	Messzeitpunkt Interventionsende, Skala	Werte Studienbeginn			Werte Interventionsende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
	nach 2 Jahren											
Lichttherapie	SIGH-SAD	27,4	5,7	89	18,7	9,3	86	-8,7*	k. A.	3,60	0,89–6,31	0,01
KVT		28,1	5,3	88	15,1	8,6	82	-13*	k. A.			

Abkürzungen: atyp. = atypisch; HDRS = Hamilton Depressions-Skala (17 item HDRS geht von 0-51 Punkte, die 21 item HDRS von 0-66 Punkte, die 24 item HDRS von 0-75; teilweise wird sie durch eine Zusatzskala ergänzt, die atypische Depressionssymptome erhebt; je mehr Punkte umso schwerer die Depressionssymptome); HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; Interv. = Intervention; k. A.= keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; MW =Mittelwert; n = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. s. = nicht statistisch signifikant; SAD = saisonal abhängige Depression; SD = Standardabweichung; SIGH-ADS = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – atypische Depression Supplement (Nachfolge-Skala der SIGH-SAD, Kombination aus 21-item HDRS + 8-item atyp.); SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression (in der Regel Punkte von 0-89 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); vs. = versus; W = Woche
*selbst berechnet

Eine Metaanalyse fasste 11 Vergleiche aus 10 RCTs zusammen und zeigte, dass Personen in der Lichttherapiegruppe nach der Intervention einen geringeren Schweregrad der Depression aufwiesen, verglichen mit Personen in der Placebogruppe. Der Effekt war mit -0,20 klein und auch nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 10).

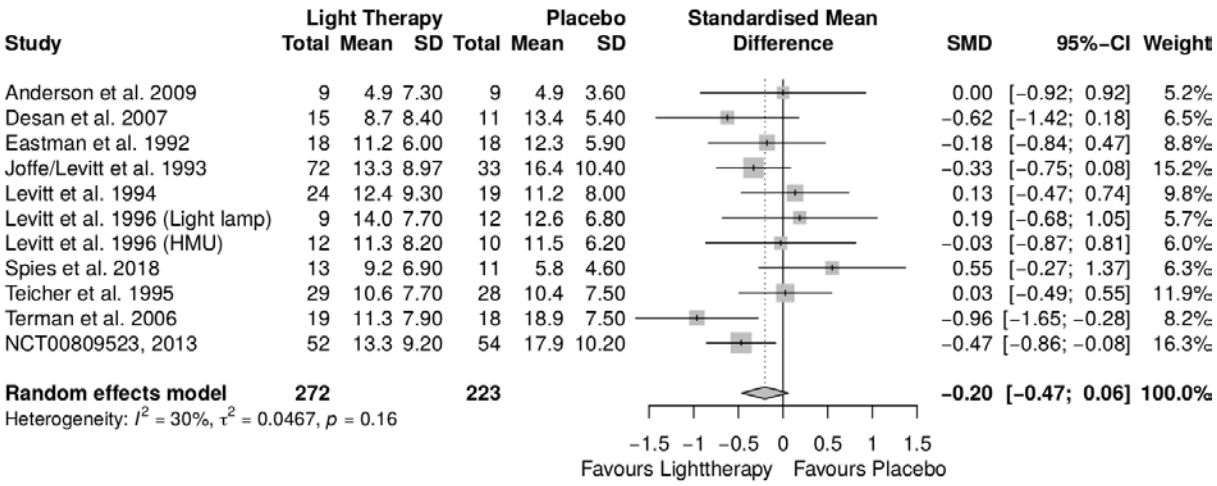

Abbildung 10: Lichttherapie versus Placebo – „Schweregrad depr. Symptome“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; I² = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; SMD = standardisierte mittlere Differenz; SD = Standardabweichung; τ² = Maß für die Varianz

Der zugehörige Funnel-Plot gibt keinen Hinweis auf Publikationsbias, da kleine Studien sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil von Lichttherapie zeigten (siehe Abbildung 11).

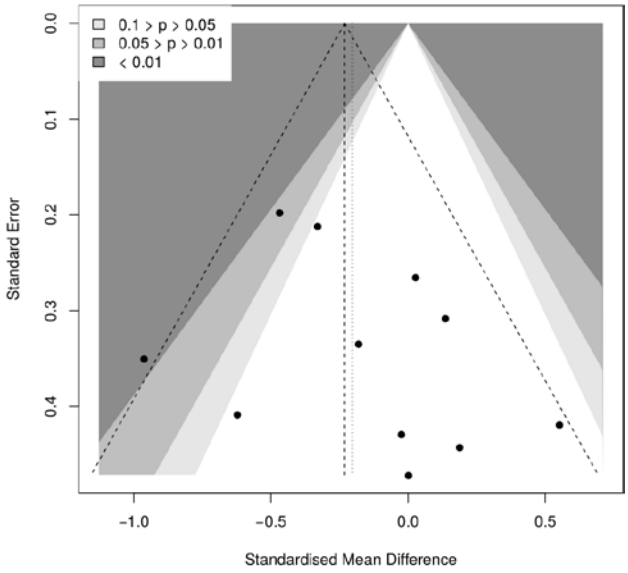

Abbildung 11: Funnel-Plot zu Lichttherapie versus Placebo – „Schweregrad depr. Symptome“

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Lichttherapie mit Lichtlampen zu geringeren Depressionswerten führten als Placebo. Der Effekt war mit -0,33 klein bis moderat und statistisch signifikant. Für HMUs zeigte sich kein statistich signfikanter Unterschied zu Placebo in Bezug auf den Schweregrad der Depression (siehe Abbildung 12).

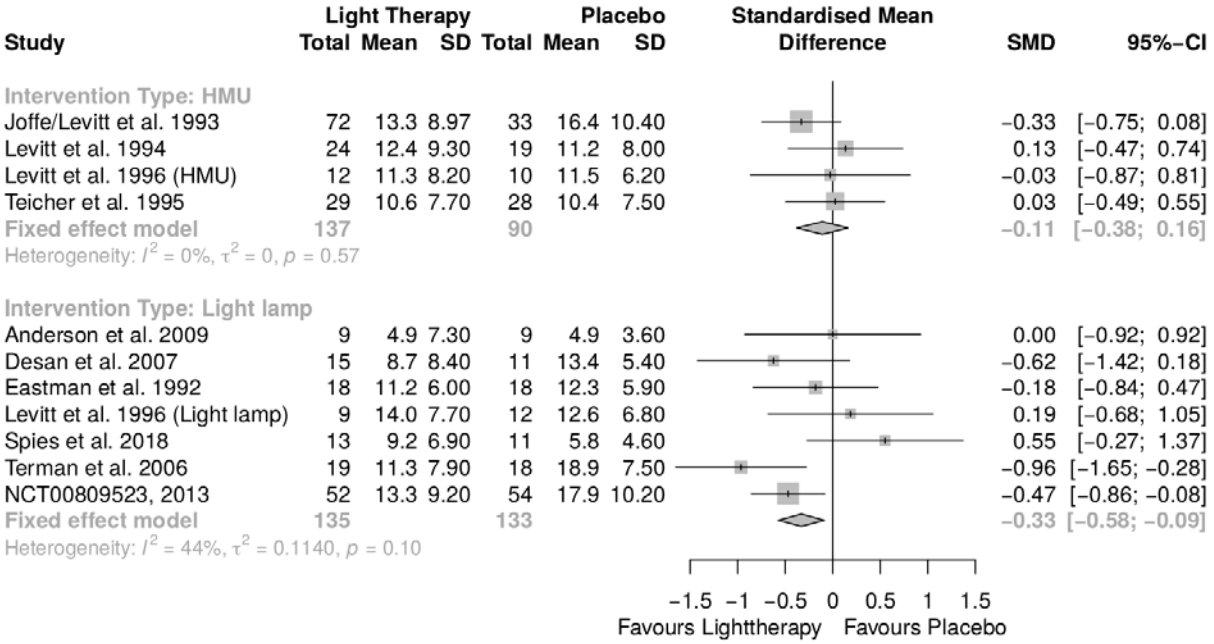

Abbildung 12: Subgruppenanalyse, Lichttherapie mit HMU oder Lichtlampe versus Placebo – „Schweregrad depr. Symptome“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; SMD = standardisierte mittlere Differenz; SD = Standardabweichung; τ^2 = Maß für die Varianz

Der Vergleich von Lichttherapie und dem Antidepressivum Fluoxetin lässt aufgrund des breiten Konfidenzintervalls keine Aussage zu, ob eine der beiden Interventionen besser oder schlechter wirkt oder ob die Wirkung bei beiden ähnlich gut ist (siehe Abbildung 13).

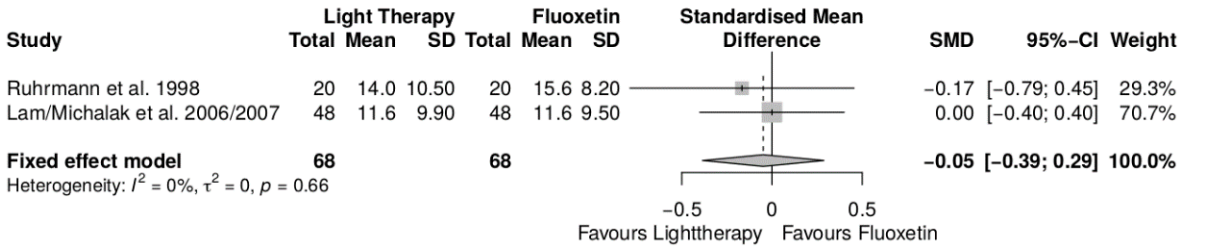

Abbildung 13: Lichttherapie versus Fluoxetin – „Schweregrad depr. Symptome“

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert, SMD = standardisierte mittlere Differenz; SD = Standardabweichung; τ^2 = Maß für die Varianz

Der Vergleich Lichttherapie mit kognitiver Verhaltenstherapie zeigt einen numerischen Vorteil von Lichttherapie, der jedoch statistisch nicht signifikant ist. Aufgrund des breiten Konfidenzintervalls kann keine klare Aussage getroffen werden, welche der beiden Interventionen besser in Bezug auf die Schwere depressiver Symptome bei von SAD Betroffenen wirkt (siehe Abbildung 14).

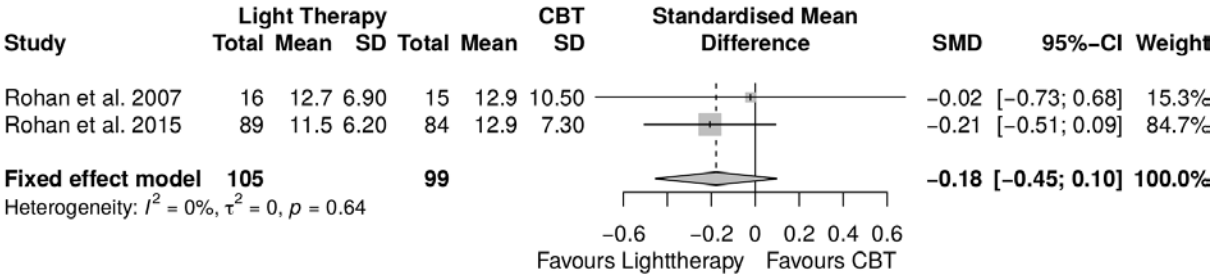

Abbildung 14: Lichttherapie versus kognitive Verhaltenstherapie – „Schweregrad depr. Symptome“

Abkürzungen: CBT = kognitive Verhaltenstherapie (cognitive behavioral therapy); CI = Konfidenzintervall; I^2 = Maß für die statistische Heterogenität; p = p-Wert; SMD = standardisierte mittlere Differenz; SD = Standardabweichung; τ^2 = Maß für die Varianz

A3.3.7 Funktionsfähigkeit

Eine Studie, die Lichttherapie mittels Lichtlampe mit Placebo verglich, berichtete Daten zu kognitiver Funktionsfähigkeit (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse zu Funktionsfähigkeit

Studie Intervention	Skala	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen mit Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich am Studienende*		
		MW	SEM	n	MW	SEM	n	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Lichttherapie vs. Placebo												
Michalon 1997**	**Verbales Gedächtnis**											
Lichttherapie	Logical Memory-delayed recall	8,8	1,0	k. A.	10,9	0,8	k. A.	2,1*	k. A.	-3,70	k. A.	k. A.
Placebo		12,1	1,0	k. A.	14,6	0,8	k. A.	2,5*	k. A.			
	Visuelles Gedächtnis											
Lichttherapie	Recognition Memory for Faces	35,5	3,0	k. A.	44,2	0,9	k. A.	8,7*	k. A.	-1,70	k. A.	k. A.
Placebo		36,9	3,1	k. A.	45,9	0,9	k. A.	9,0*	k. A.			
Lichttherapie	Rey Complex Figure Recall	10,5	1,8	k. A.	16,6	2,2	k. A.	6,1*	k. A.	0	k. A.	k. A.
Placebo		13,9	1,8	k. A.	16,5	2,2	k. A.	2,6*	k. A.			

Abkürzungen: k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD = Standardabweichung; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; vs. = versus
*selbst berechnet
**Nur jene mit statistisch signifikanter Veränderung zwischen Baseline und Studienende extrahiert, höhere Werte zeigen eine Verbesserung.

A3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Studie, die Lichttherapie mittels Lichtlampe mit Fluoxetin verglich, berichtete Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie **Intervention**	**Skala**	**Werte Studienbeginn**			**Werte Studienende**			**Änderung verglichen mit Studienbeginn**		**Intervention vs. Vergleich am Studienende***		
		MW	**SD**	**n**	**MW**	**SD**	**n**	**MW**	**SD**	**Differenz**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Lichttherapie vs. Antidepressiva												
Lam 2006/ **Michalak 2007**												
Lichttherapie	Q-LES-Q	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20,56	13,11	k. A.	k. A.	n. s.
Fluoxetin		k. A.					k. A.	21,77	17,04			
Lichttherapie	SF-20	k. A.					k. A.	7,82	15,49	k. A.	k. A.	n. s.
Fluoxetin		k. A.					k. A.	9,38	14,39			

Abkürzungen: k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; n = Anzahl ausgewerteter Patient; n. s. = nicht statistisch signifikant; Q-LES-Q = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; SD = Standardabweichung; SF-20 = Gesundheitsfragebogen, entwickelt für die Medical Outcome Studie; vs. = versus

A3.3.9 Unerwünschte Ereignisse

Nachfolgende Tabelle 20 gibt einen Überblick über unerwünschte Ereignisse, die während der Durchführung der Studie auftraten. Angaben, ob unerwünschte Effekte nach Absetzen der Intervention bestehen, fehlen. Metaanalysen konnten aufgrund der heterogenen Berichterstattung nicht gerechnet werden.

Alle eingeschlossenen Studien beschäftigen sich mit Lichttherapie. Zu Vitamin-D-Therapie konnte keine Studie identifiziert werden.

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie, Jahr	Definition unerwünschte Ereignisse	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Lichttherapie vs. Placebo												
Avery 2001	frühes Aufwachen	Lichttherapie vs. Placebo	6	33	0	0	31	1	3*	RR: 0,31*	0,01–7,40*	k. A.
	schwere Kopfschmerzen	Lichttherapie vs. Placebo	6	33	1	3*	31	0	0	RR: 2,82*	0,12–66,62*	k. A.
	Übelkeit	Lichttherapie vs. Placebo	6	33	1	3*	31	0	0	RR: 2,82*	0,12–66,62*	k. A.
	Schlafstörung	Lichttherapie vs. Placebo	6	33	1	3*	31	0	0	RR: 2,82*	0,12–66,62*	k. A.
Desan 2007	Überspanntheit	Lichttherapie vs. Placebo	1	14	1	7	9	1	11	RR: 0,64*	0,05–9,03*	k. A.
	Kopfschmerzen	Lichttherapie vs. Placebo	1	14	1	7	9	0	0	RR: 2,00*	0,09–44,35*	k. A.
	trockener Mund	Lichttherapie vs. Placebo	1	14	1	7	9	0	0	RR: 2,00*	0,09–44,35*	k. A.
	Einschlafstörung	Lichttherapie vs. Placebo	1	14	1	7	9	0	0	RR: 2,00*	0,09–44,35*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie, Jahr	Definition unerwünschte Ereignisse	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Levitt 1996	Bauchschmerz	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	0	0	12	0	0	n. b.	n. b.	k. A.
	Schwindel	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	0	0	12	1	8	RR: 0,43*	0,02–9,55*	k. A.
	Augenschmerz	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	2	22	12	1	8	RR: 2,67*	0,28–25,04	k. A.
	Muskelschmerz	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	0	0	12	0	0	n. b.	n. b.	k. A.
	Übelkeit	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	1	11	12	0	0	RR: 3,90*	0,18–85,94*	k. A.
	Schwitzen	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	0	0	12	1	8	RR: 0,43*	0,02–9,55*	k. A.
	Schlaflosigkeit	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	0	0	12	0	0	n. b.	n. b.	k. A.
	Kopfschmerz	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	1	11	12	1	8	RR: 1,33*	0,10–18,57*	k. A.
	Erschöpfung	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	0	0	12	0	0	n. b.	n. b.	k. A.
	Unwohlsein	Lichtlampe vs. Placebolampe	2	9	1	11	12	2	17	RR: 0,72*	0,08–6,82*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie, Jahr	Definition unerwünschte Ereignisse	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
	Bauchschmerz	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	0	0	10	1	10	RR: 0,28*	0,01–6,25*	k. A.
	Schwindel	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	2	17	10	0	0	RR: 4,23*	0,23–79,10*	k. A.
	Augenschmerz	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	3	25	10	4	40	RR: 0,63*	0,18–2,16*	k. A.
	Muskelschmerz	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	1	8	10	0	0	RR: 2,54*	0,11–56,25*	k. A.
	Übelkeit	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	2	17	10	1	10	RR: 1,67*	0,18–15,80*	k. A.
	Schwitzen	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	1	8	10	0	0	RR: 2,54*	0,11–56,25*	k. A.
	Schlaflosigkeit	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	1	8	10	2	20	RR: 0,42*	0,04–3,95*	k. A.
	Kopfschmerz	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	3	25	10	1	10	RR: 2,50*	0,31–20,45*	k. A.
	Erschöpfung	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	0	0	10	0	0	n. b.	n. b.	k. A.
	Unwohlsein	HMU vs. Placebo-HMU	2	12	1	8	10	2	20	RR: 0,42*	0,04–3,95*	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie, Jahr	Definition unerwünschte Ereignisse	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Spezzano 2007	unerwünschte Ereignisse	Lichttherapie vs. Placebo	3	20	0	0	20	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
Terman 2006	Kopfschmerzen	Lichttherapie vs. Placebo	2,5–3,5	19	0	0	18	3	17	RR: 0,14*	0,01–2,46*	k. A.
	Schlafstörungen			19	0	0	18	3	17	RR: 0,14*	0,01–2,46*	
	Kopfschmerzen	Sonnenaufgangs-simulation vs. Placebo	2,5–3,5	21	0	0	18	3	17	RR: 0,12*	0,01–2,24*	k. A.
	Schlafstörungen			21	0	0	18	3	17	RR: 0,12*	0,01–2,24*	
NCT00809523 2013	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			52	0	0	54	0	0	n. b.	n. b.	n. b.
	Augenschmerzen	Lichttherapie vs. Placebo	4	52	3	6	54	0	0	RR: 7,26*	0,38–137,29*	k. A.
	Kopfschmerzen			52	5	10	54	1	2	RR: 5,19*	0,63–42,96*	k. A.
Lichttherapie vs. Antidepressiva												
Lam 2006/ Michalak 2007	mindestens eine ernsthafte Nebenwirkung	Lichttherapie vs. Fluoxetin	8	48	16*	33	48	17*	35	RR: 0,94*	0,54–1,64*	1
	abdominale Schmerzen			48	3	6	48	4	8	RR: 0,75*	0,18–3,17*	n. s.
	Übelkeit			48	2	4	48	5	10	RR: 0,40*	0,08–1,96*	n. s.
	Diarrhö			48	2	4	48	5	10	RR: 0,40*	0,08–1,96*	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignisse (Fortsetzung)

Studie, Jahr	Definition unerwünschte Ereignisse	Betrachteter Vergleich	Messzeit-punkt (Wochen)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
	Verstopfung			48	4	8	48	3	6	RR: 1,33*	0,32–5,64*	n. s.
	reduzierter Appetit			48	7	15	48	7	15	RR: 1,00*	0,38–2,63*	n. s.
	verstärkter Appetit			48	4	8	48	7	15	RR: 0,57*	0,18–1,83*	n. s.
	Gewichtsverlust			48	1	2	48	3	6	RR: 0,33*	0,04–3,09*	n. s.
	Angst			48	6	13	48	12	25	RR: 0,50*	0,20–1,22*	n. s.
	Nervosität			48	6	13	48	5	10	RR: 1,20*	0,39–3,67*	n. s.
	Agitation			48	0	0	48	6	13	RR: 0,08*	0,00–1,33*	< 0,05
	Tremor			48	1	2	48	3	6	RR: 0,33*	0,04–3,09*	n. s.
	Irritiertheit			48	2	4	48	4	8	RR: 0,50*	0,10–2,60*	n. s.
	Schläfrigkeit			48	4	8	48	6	13	RR: 0,67*	0,20–2,21*	n. s.
	reduzierte Schlafdauer			48	6	13	48	9	19	RR: 0,67*	0,26–1,73*	n. s.
	erhöhte Schlafdauer			48	11	23	48	10	21	RR: 1,10*	0,52–,35*	n. s.
	Schlafstörungen			48	1	2	48	14	29	RR: 0,07*	0,01–0,52*	< 0,01
	Kopfschmerzen			48	8	17	48	5	10	RR: 1,60*	0,56–4,54*	n. s.
	reduzierter Sexualtrieb			48	7	15	48	8	17	RR: 0,88*	0,34–2,22*	n. s.
	Erektionsprobleme (Männer)			48	2	5	48	3	6	RR: 0,67*	0,12–3,81*	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Fortsetzung)

Studie, Jahr	Definition unerwünschte Ereignisse	Betrachteter Vergleich	Messzeitpunkt (Wochen)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
	Orgasmusschwierigkeiten (Frauen)			48	0	0	48	3	6	RR: 0,14*	0,01–2,69*	n. s.
	Ohnmacht			48	3	6	48	0	0	RR: 7,00*	0,37–131,97*	n. s.
	Herzrasen			48	0	0	48	5	10	RR: 0,09*	0,01–1,57*	<0,01
	Schwitzen			48	3	6	48	5	10	RR: 0,60*	0,15–2,37*	n. s.
	Muskelschmerz			48	6	13	48	6	13	RR: 1,00*	0,35–2,88*	n. s.
	Müdigkeit			48	8	17	48	8	17	RR: 1,00*	0,41–2,45*	n. s.
	Ausschlag			48	0	0	48	3	6	RR: 0,14*	0,01–2,69*	n. s.
	trockener Mund			48	9	19	48	7	15	RR: 1,29*	0,52–3,17*	n. s.
	Hitzewallung			48	3	6	48	2	4	RR: 1,50*	0,26–8,58*	n. s.
Ruhrmann 1998	manische Episode	Lichttherapie vs. Fluoxetin	5	20	1	5	20	0	0	RR: 3,00*	0,13–69,52*	k. A.
Lichttherapie vs. Psychotherapie												
Rohan 2015	unerwünschte Ereignisse	Lichttherapie vs. KVT	6	88	0	0	89	0	0	n. b.	n. b.	

Abkürzungen: HMU = am Kopf angebrachte Lichtvorrichtung; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. s. = nicht statistisch signifikant; RR = relatives Risiko; vs. = versus
*selbst berechnet (bei Null-Events wurde zur Berechnung von RR und KI in beiden Gruppen um 0,5 korrigiert)

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

Bevor die Interventionskosten aufgelistet werden, müssen die Therapiepläne und Behandlungspfade für die verschiedenen Interventionen abgeklärt werden. Da einige Interventionen im klinischen Alltag kombiniert werden – beispielsweise Pharmakotherapie und Lichttherapie [131,132] oder Vitamin-D-Substitution und Pharmakotherapie (SSRI-Fluoxetin) [133] –, lassen sich auch die Kosten der jeweiligen Interventionen kombinieren. Zusätzlich ist es essenziell, interventionsspezifische Charakteristika hinsichtlich der Behandlung zu berücksichtigen. Die Wahl des Therapiemodus (Behandlung in einer Klinik oder Eigenanschaffung), die Perspektive der Kostenträgerschaft (beispielsweise GKV-Versichertengemeinschaft, GKV, Sozialversicherung) sowie die Kostenübernahmesätze der Krankenversicherungen haben einen Einfluss auf die Kostenzusammensetzungen der Interventionen. Auch die Länge der Therapie wirkt sich auf die Kostenzusammensetzung aus. Der Fokus im vorliegenden HTA-Bericht liegt auf der Akuttherapie von SAD. Bei rezidivierender Depression ist jedoch zu bedenken, dass langfristig neben der Akuttherapie auch Kosten für die Erhaltungstherapie und die Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe eine Rolle spielen können [13].

Mit der unten angeführten Aufstellung der Interventionskosten wird versucht, die Kostenkategorien, die Herkunft der Kosten und die Zusammensetzung pragmatisch zu halten. Es wird eine reduzierte Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft bzw. GKV eingenommen [93]. Nicht erstattungsfähige direkte nicht medizinische Kosten werden nicht berücksichtigt. Direkte nicht medizinische Kosten mit Erstattungsfähigkeit finden nur bei klarer Zurechenbarkeit zu einer Therapie und Verfügbarkeit der Daten Berücksichtigung. Bei den aufgestellten Interventionskosten wird eine Einhaltung des Behandlungsplans und der assoziierten Kosten angenommen. Somit werden die Interventionskosten nach einem intendierten Behandlungsansatz berechnet und keine Opportunitätskosten aufgrund von Nichteinhaltung des Therapieplans berücksichtigt. Darüber hinaus werden ausschließlich die Kosten eines Behandlungszyklus der jeweiligen Intervention für eine Akuttherapie angeführt, da die Entscheidung über einen zukünftigen weiteren Behandlungszyklus mit derselben Intervention von deren Wirksamkeit abhängt.

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei finden auch die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen Berücksichtigung. Für die anfallenden Leistungen werden, soweit möglich, die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups-Katalog (DRG-

Katalog), der Lauer-Taxe (Lauer-Fischer GmbH) oder ähnlich geeignete Aufstellungen der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt.

Für anfallende Leistungen, die keiner klaren Regulierung oder Preisverhandlung unterliegen und nicht in oben angeführten oder weiteren Datenbanken und Gebührenordnungen, wie beispielsweise der GOÄ oder der DIMDI-Festbetragsrecherchen-Datenbank [127,128,134], zu finden sind, wurden direkte Anfragen bei Leistungsanbietern gestellt und sonstige Internetrecherchen (Hersteller) durchgeführt. Für die Lichttherapie wurden 4 Universitätskliniken mit Spezialambulanzen zur lichttherapeutischen Behandlung und eine Gemeinschaftspraxis angefragt und um Informationsauskunft über Behandlungsabläufe, Kosten und Abrechnungsmodalitäten gebeten (die Anfrage findet sich im Kapitel A11). Von diesen 5 Anfragen wurden 2 beantwortet. Eine Klinik – die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz – stellte Daten und Informationen zur Lichttherapie bereit. Bei Unklarheiten im Behandlungsplan und -ablauf wurde ein Kliniker konsultiert [81].

Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angeführt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen. Sollten erhobene Preise und Kosten nicht dem Betrachtungsjahr (2019) entsprechen, werden sie mittels Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts Deutschland [34] inflationsangepasst.

A4.1.1 Behandlungsplan und -ablauf

Bei der Behandlung einer saisonal abhängigen Depression ist es essenziell, dass die individuellen Umstände miteinbezogen werden. Somit kann es bei nachfolgenden Interventionskosten zu Abweichungen oder zusätzlichen nicht aufgelisteten Kosten im Vergleich zum klinischen Alltag kommen. Darüber hinaus wird angenommen, dass unabhängig von der Therapieform bereits eine saisonal abhängige Depression F33 nach ICD-10 diagnostiziert wurde. Das heißt, Kosten für sämtliche prätherapeutische diagnostische Maßnahmen zur Feststellung einer SAD – beispielsweise durch eine Allgemeinmedizinerin oder einen Allgemeinmediziner – werden nicht berücksichtigt.

Der Behandlungsumfang ist phasenabhängig, und eine rezidivierende Depression kann sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. Die S3-Leitlinie zur Behandlung einer unipolaren Depression empfiehlt, das Ansprechen auf die Behandlung regelmäßig zu kontrollieren und spätestens 3 bis 4 Wochen nach Beginn der Akutbehandlung eine Wirkungsprüfung vorzunehmen, um den Behandlungsfortschritt zu überprüfen [13]. Dies kann durch Selbstbeurteilung (z. B. mit BDI-II [135]) oder durch Fremdbeurteilung (z. B. mit SIGH-SAD oder Hamilton Depressions-Skala [136]) erfolgen. Die verlaufsdiagnostischen Maßnahmen werden

bei der Berechnung berücksichtigt. Dazu zählen Erstgespräche, probatorische Sitzungen, Zwischen- und Abschlussgespräche. Insgesamt wird in der unten angeführten Kostenaufstellung ein Behandlungszeitraum von mindestens 2 bis maximal 8 Wochen angenommen, abhängig von der jeweiligen Behandlungsform.

A4.1.1.1 Lichttherapie

Die Lichttherapie hat mittlerweile den Status einer First-Line-Therapie [82]. Kosten fallen für die Anschaffung, für die Instruktion in den Therapieablauf bzw. in die Anwendung des Gerätes sowie für die laufende Erhebung des psychiatrischen Status an.

Die Kosten sind von der Dosierung und der Dauer der Anwendung abhängig. Hierzu empfiehlt ein Standardprotokoll für eine Lichttherapie, basierend auf klinischen Praxisleitlinien, eine tägliche Anwendung von 30 Minuten am Morgen nach dem Aufstehen mit einer 10 000-Lux fluoreszierenden Vollspektrumlichtlampe mit UV-Filter [137]. Die Leitlinie des National Collaborating Centre for Mental Health in Großbritannien führt an, dass die Dosierung einer Lichttherapie bei mindestens 5000 Lux erfolgen solle [138]. Nach 2 bis 3 Wochen sollte die Response ermittelt und je nach Remissionserfolg eine Behandlungsfortsetzung abgeklärt werden [139]. In der Leitlinie der American Psychiatric Association zur Behandlung einer Depression wird angeführt, dass in einigen randomisierten kontrollierten Studien die Behandlungsdauer zwischen 7 bis 42 Tagen, die Lux-Intensität zwischen 2500 und 10 000 sowie die Dauer der Behandlungseinheit zwischen 0,5 und 6 Stunden schwanken [140]. Für Deutschland wurden konkrete Anwenderinnen und Anwender angefragt bzw. Webrecherchen durchgeführt: Die Nervenarztpraxis in Erfurt empfiehlt auf ihrer Webseite eine Behandlung 2- bis 3-mal pro Woche für eine Stunde über einen Zeitraum von 4 bis 5 Wochen [141]. In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wird die Therapie täglich für 30 bis 40 Minuten morgens nach dem Erwachen über eine Dauer von 2 bis 4 Wochen angewendet. Das Klinikum Nürnberg führt auf seiner Webseite einen Überblick über die Behandlung an: Dabei wird zuerst der Therapiebeginn ermittelt, um anschließend 30-minütige Therapieeinheiten über einen Zeitraum von 21 Tagen durchzuführen [142]. Auf Basis dieser Informationen wird für die Berechnungen in diesem Bericht eine Dauer von 4 Wochen bzw. 28 Tagen mit Einheiten zu je 40 Minuten angenommen.

Es gibt grundsätzlich 2 Therapiemodi für die behandelte Person: Therapie in einer Klinik bzw. niedergelassenen Praxis oder Therapie zu Hause. Die Wahl des jeweiligen Therapiemodus hat Einfluss auf die Kostenzusammensetzung der Lichttherapie, die als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) gilt und daher grundsätzlich nicht erstattungsfähig ist. Es gibt aber Möglichkeiten der Kostenübernahme.

Als Beispiel für die Therapie in einer Klinik wird die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz [74] herangezogen. Diese verwendet etwa eine Tageslichtlampe (24 W Tageslicht-Weiß), die weißes fluoreszierendes Licht abgibt, bei dem der UV-Anteil herausgefiltert wird. Die Anschaffungskosten belaufen sich auf ca. 100 € pro Gerät. Die anfängliche Dosis bei der Lichttherapie beträgt hier 10 000 Lux. Der zeitliche Personalaufwand pro Patientin und Patient beträgt einmalig ca. 10 Minuten zur Aufklärung durch die Ärztin oder den Arzt, ca. 10 Minuten einmalig durch Anleitung des Pflegepersonals bei der ersten Sitzung, und bei jeder weiteren Sitzung fallen ca. 5 Minuten Pflegepersonalaufwand an.

Die Abrechnung erfolgt nach der Leistungsnummer 567 in der GOÄ (Phototherapie mit selektivem UV-Spektrum), da das pauschalierende Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP) keine Möglichkeit zur Abrechnung einer Lichttherapie enthält. Der Abrechnungsbetrag, mit dem der Aufklärungsaufwand in der ersten Einheit, wie Anleitung des Personals, abgegolten wird, beläuft sich auf 7,50 € pro Sitzung [74] und liegt auch innerhalb des regulären Bemessungsrahmens des Gebührensatzes der GOÄ. Bei der Verrechnung als IGeL variieren die Behandlungspreise für die Patientinnen und Patienten zwischen 7,51 und 13,94 € pro Sitzung [143]. In Summe ergeben sich für Patientinnen und Patienten bei 28 Sitzungen Kosten zwischen 210 € und 390,32 €. Einige wenige gesetzliche Krankenkassen erstatten die Lichttherapie. Für die Patientin bzw. den Patienten fällt eine (Teil-)Zuzahlung in Höhe von 10 € pro Verordnung im Sinne des SGB V [75] bzw. der Heilmittelrichtlinie [76] an.

Die andere Möglichkeit ist die Durchführung der Therapie in der häuslichen Umgebung nach Anschaffung einer Lichttherapielampe (geht in das Eigentum der behandelten Person über) oder per Leihe. Bei der Therapie mit dem eigenen Gerät zu Hause müssen primär die Gerätekosten getragen werden. Die privaten Anschaffungskosten eines Lichttherapiegeräts reichen von 59,99 bis 430 € und stellen eine Privatleistung dar [77-79]. Einige gesetzliche Krankenkassen bieten jedoch eine (Teil-)Erstattung der Leistung an [79] bzw. könnte nach HeilM-RL [76] und SGB V [75] nur eine Zuzahlung durch die Patientin bzw. den Patienten anfallen. Einige gesetzlichen Krankenkassen erstatten 80 % des Einkaufspreises inklusive Mehrwertsteuer bzw. maximal 150 € – demnach fällt ein Eigenanteil in Höhe von 20 % des Gerätes an bzw. der Betrag minus 150 €. Beispielsweise muss für ein Gerät mit einem Preis von 100 € die Patientin bzw. der Patient 20 € bezahlen. Auch bei einer Therapie zu Hause haben ein Erstgespräch und eine Instruktion für den Einsatz des Gerätes zu erfolgen. Da bei einer Therapie zu Hause kein Gespräch in der ersten Behandlungseinheit anfällt, werden für das Erstgespräch inkl. Geräteinstruktion 40 Minuten angesetzt. Am Ende der Therapie steht ein Abschlussgespräch (30 Minuten) auf dem Programm. In Summe fallen zusätzlich zum Gerätepreis somit noch Kosten in Höhe von 102 € für ein Erst- und Aufklärungsgespräch (40 Minuten) und ein Abschlussgespräch (30 Minuten) an. Bei einem Gerätepreis von 100 € ergeben sich somit Interventionskosten in Höhe von gesamt 202 €, von denen für die Patientin

bzw. den Patienten 122 € an privater Leistung für das Erst- und Abklärungsgespräch gemäß GOÄ (102 €) und den Eigenanteil am Gerät (20 €) anfallen, sofern die gesetzliche Krankenkasse die Kosten für das Gerät übernimmt. Für das Erst- und Abschlussgespräch wird der 3,5-fache Gebührensatz der GOÄ (51 € je Gespräch) herangezogen, da eine Erhebung des psychiatrischen Status – zur Therapiekontrolle – inkl. Geräteinstruktion erfolgt.

A4.1.1.2 Vitamin D_3

Einige Publikationen zur Vitamin-D-Therapie [133,144-146] empfehlen bei Verdacht auf eine SAD eine detaillierte Erhebung des Gesundheitsstatus, um andere Gründe für die Depression auszuschließen. Dies inkludiert eine Untersuchung des mentalen Status, eine körperliche Untersuchung und eine Auswertung der klinischen Historie der Patientin bzw. des Patienten. Zusätzlich ist es wichtig, weitere patientenbezogene Charakteristika zu erheben, da Unterschiede in den Lebensfaktoren, wie beispielsweise Lichtexposition oder Ernährungsgewohnheiten, auch Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben können. Diese diagnostischen Hilfsmittel sind größtenteils unabhängig von der geplanten Therapie und werden bei anderen Therapieformen einer SAD auch durchgeführt: beispielsweise Erst- oder Aufnahmegespräch, Diagnosefeststellung bzw. Feststellung des Schweregrads nach ICD-10, DSM-5 oder anderen Instrumentarien (Screening nach Beck Depressions-Inventar oder SIGH-SAD [13]).

Bevor eine Therapie mit Vitamin D_3 beginnt, muss der 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Spiegel durch ein Ligandenassay quantitativ festgestellt werden, um die Frage zu klären, ob überhaupt ein depressionsassoziierter Mangel und die Notwendigkeit für eine Vitamin-D3-Behandlung bestehen sowie anschließend gegebenenfalls die richtige Dosierung festzulegen. International herrscht kein klarer Konsens über das optimale Niveau des 25-OH-Vitamin-D_3-Spiegels. Serumkonzentrationen zwischen 30 und 60 ng/ml gelten als optimal, wobei das Institute of Medicine of the National Academies Serumkonzentration unter 20 ng/ml als Mangel ansieht [147]. Für die D-A-CH-Region werden Werte über 50 ng/ml als optimaler Vitamin-D-Spiegel betrachtet [148].

Der geschätzte Wert für eine optimale tägliche Vitamin-D-Einnahme liegt für Erwachsene bei 20 µg bzw. 800 I.E. – ohne Vorliegen eines Mangels [148]. Personen, bei denen dieser bereits besteht, haben einen höheren Bedarf, um auf ein optimales Niveau zu kommen. Wenn wir zusätzlich davon ausgehen, dass Vitamin D einen therapeutischen Effekt hinsichtlich der SAD haben soll, dann sind höhere Dosen notwendig. Ein optimales Dosis-Wirkungs-Verhältnis von Vitamin D geht aus der Literatur nicht klar hervor.

Gemäß der Arzneimittelrichtlinie des G-BA ist Vitamin D für diese Indikation nicht erstattungsfähig [80]. Für diese Darstellung der Interventionskosten wird nach Rücksprache mit einem Kliniker eine wöchentliche Vitamin-D-Dosis von 20 000 I.E. über einen Zeitraum von

8 Wochen angenommen [81]. Der Apothekenverkaufspreis für 50 Stück Vitamin D in Weichkapselform mit einer Dosis von 20 000 I.E. beträgt 36,95 € (0,74 € pro Kapsel bzw. 0,037 € pro 1000 I.E.). Ein Ligandenassay pro Untersuchung kann mit 27,98 € gemäß GOÄ privat abgerechnet werden. Auch bei der Vitamin-D-Therapie sollte aufgrund ihrer Dauer von 8 Wochen neben dem Erst- und dem Abschlussgespräch ein Zwischengespräch stattfinden, um den Verlauf der SAD zu beobachten. Da es sich bei der Vitamin-D-Therapie um eine private Leistung handelt, wird auch hier für die Abklärungsgespräche ein Berechnungssatz der GOÄ herangezogen. Folglich fallen noch private Kosten für die Gesprächsleistung mit dem Betrag von 116,57 € an (Erstgespräch [30 Minuten]: 51 € bzw. 3,5-facher Gebührensatz, Zwischengespräch [15 Minuten]: 14,57 € bzw. 1-facher Gebührensatz, Abschlussgespräch [30 Minuten]: 51 € bzw. 3,5-facher Gebührensatz). Für das Erstgespräch- und Abschlussgespräch wird ein höherer Gebührensatz angenommen, da neben der generellen Abklärung und psychiatrischen Untersuchung, noch die richtige Verwendung und Wirkungsweise des Vitamin-D-Präparts besprochen wird. In Summe ergeben sich für die Therapie über 8 Wochen Interventionskosten von 181,50 €.

A4.1.1.3 Antidepressiva der 2. Generation, SSRI Fluoxetin

Die S3-Leitlinie Unipolare Depression und auch multizentrisch durchgeführte placebokontrollierte Studien empfehlen bei einer SAD eine Medikation mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) – beispielsweise Fluoxetin – als Behandlung erster Wahl [13,82]. Die Leitlinie führt eine Wirkstoffliste von Antidepressiva, gegliedert nach Wirkstoffgruppen, mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring auf. In der Kostenaufstellung werden nur die Kosten der Akutbehandlung und das regelmäßige Monitoring zur Wirkungsüberprüfung berücksichtigt, das in der Akutbehandlungsphase besonders wichtig ist. Fluoxetin ist Bestandteil einer Festbetragsgruppe. Da manche Apothekenverkaufspreise unterhalb des Festbetrags liegen bzw. gleich sind, sind diese Präparate zuzahlungsbefreit und es fällt auch keine Rezeptgebühr an. Für einige Präparate mit Apothekenverkaufspreisen oberhalb des Festbetrags kann aber eine Zuzahlung anfallen. Zusätzlich sind der Apothekenrabatt und ggf. auch der Herstellerrabatt bei einigen Produkten abzuziehen. Letzterer kann je nach Präparat aber entfallen. Aufgrund dessen ergibt sich nach Berücksichtigung dieser Beträge ein Kostenintervall für 100 Stück Fluoxetin 20 mg in Tablettenform von 20,25 bis 20,44 € – anstatt des Intervalls gemäß der Lauer-Taxe von 22,21 bis 27,02 €. Die Therapie wird mit 20 mg Fluoxetin pro Tag für ca. 2 Wochen begonnen und nach der Aufdosierungsphase je nach Bedarf mit einer Standarddosis von 20 bis 40 mg Fluoxetin fortgesetzt. Wenn wir davon ausgehen, dass nach der Aufdosierungsphase eine 4-wöchige Phase mit einer Standarddosierung von 40 mg – aufgrund der Wirkungslatenz – folgt, werden 70 Tabletten Fluoxetin (Aufdosierungsphase: 14 Tage x 1 Tablette täglich, Standarddosis für 4 Wochen: 28 Tage x 2 Tabletten täglich) benötigt.

Vor Therapiebeginn mit SSRI sollte ein Gespräch stattfinden, um mögliche Nebenwirkungen und die Wirkungslatenz mit der Patientin oder dem Patienten abzuklären. Insbesondere bei SSRI besteht ein Risiko für Suizidgedanken und -versuche. Dieses Gespräch beinhaltet eine Erhebung des vollständigen psychiatrischen Status vor der Therapie mit Fluoxetin mit einer Dauer von bis zu 10 Minuten sowie ein Abklärungs- bzw. Erstgespräch, um über die Therapie mit Antidepressiva der 2. Generation aufzuklären. Der EBM listet die GOP Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung), Nr. 21220 im EBM, mit dem Betrag von 44,16 € (14,72 € je vollendete 10 Minuten, Dauer: 30 Minuten) und kann für das Erstgespräch abgerechnet werden.

Tritt eine Besserung bereits in der Aufdosierungsphase ein, ist eine Erhöhung der Dosierung nicht notwendig. Gegebenenfalls sollte auf die Standarddosierung erhöht werden. Die Aufdosierungsphase dauert ca. 2 Wochen mit einem abschließenden 15-minütigen Abklärungsgespräch. Hier kann wieder nach der EBM-Nr. 21220 mit dem Betrag 22,08 € abgerechnet werden. Nach spätestens 4 Wochen oder nach Erreichen der Standarddosis sollte eine Feststellung der Wirkung und Symptomerfassung stattfinden und über eine etwaige Weiterführung oder einen Wechsel der Behandlungsstrategie (Switching) entschieden werden. Für dieses Gespräch werden 15 Minuten bzw. 22,08 € kalkuliert.

Eine Protokollierung der Symptomatik ist bei der Therapie mit Antidepressiva essenziell. Auch eine Untersuchung des Blutbildes und der Leberwerte vor und nach der Akutbehandlungsphase gestaltet sich als sinnvoll [13]. Für diese beiden Untersuchungen werden insgesamt 6,20 € kalkuliert. Die getesteten Blutwerte können Tabelle 22 entnommen werden. Bei Vorliegen einer Non-Response auf ein Antidepressivum ist eine weitere mögliche Maßnahme die Bestimmung der Serumkonzentration (Plasmaspiegel) mit konsekutiver Dosisadaption (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM). Allerdings geschieht dies in der klinischen Praxis nur in Ausnahmefällen [81]. Da es bei einer Therapie mit Fluoxetin zu einer möglichen Verlängerung der QTc-Zeit (= Abstand vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle in einem EKG) kommen kann und sich das Risiko eines plötzlichen Herztods nicht ausschließen lässt, sind bei einer Behandlung mit SSRI und folglich mit Fluoxetin auch eine Blutdruckmessung und EKG-Kontrollen notwendig [13]. Diese sollten bei Therapiebeginn, nach der Aufdosierungsphase und im weiteren Verlauf erfolgen. Gemäß EBM-Nr. 27320, Elektrokardiographische Untersuchung, können für diese 3 Untersuchungen 25,98 € abgerechnet werden.

Die weitere Vorgehensweise nach den ersten 4 Behandlungswochen ist maßgeblich von der bisherigen Symptomreduktion und vor allem bei Nichtwirksamkeit von der Einhaltung der Therapie durch die Patientin oder den Patienten abhängig [13] und wird in einem Abschlussgespräch eruiert. Es dauert 30 Minuten und ist mit 44,16 € berechnungsfähig. Folglich sind auch die Dosierung und der Medikamentenbedarf in der Erhaltungs- und

Absetzungsphase individuell unterschiedlich und werden in der Kostenaufstellung nicht berücksichtigt. Gleiches gilt für die Gestaltung der langfristigen Rezidivprophylaxe, da diese auch mit der Historie der Patientin oder des Patienten variiert. In Summe ergibt sich je nach Präparat ein Kostenintervall von 184,91 bis 185,10 €, kalkuliert mit Abzug des Apothekenpflichtrabatts und mit Abzug von Zuzahlungen. Inklusive Zuzahlung ergibt sich in Summe ein Kostenintervall von 184,91 bis 190,10 €.

A4.1.1.4 Psychotherapie/Kognitive Verhaltenstherapie in einer Gruppe

Bei einer kognitiven Verhaltenstherapie werden, wie der Name andeutet, kognitive und behaviorale Therapieansätze und Elemente angewendet. Die kognitive Verhaltenstherapie wird bei einer Indikation von SAD nach Ausschöpfung von Ersttherapien empfohlen oder wenn keine Response auf diese Therapieformen stattfindet [83]. Sie kann gemäß der Richtlinie über die Durchführung einer Psychotherapie des G-BA zu Lasten der Krankenkassen abgerechnet werden [26]. Die kognitive Verhaltenstherapie für SAD ist eine Adaption der traditionellen kognitiven Verhaltenstherapie für Depression, zielt aber speziell auf eine SAD ab. Dabei wird unter anderem versucht, mit positiven und angenehmen Assoziationen einer Winter-Ahedonie entgegenzuwirken. Einige klinische Studien und Behandlungsleitlinien empfehlen, die kognitive Verhaltenstherapie als Gruppentherapie in einer Gruppe von 4 bis 8 Personen über einen Zeitraum von 6 Wochen 2-mal pro Woche für jeweils 90 Minuten durchzuführen [51,72,149,150]. Der einheitliche Bewertungsmaßstab führt unter den EBM-Nrn. 35544 und 35548 eine Verhaltenstherapie in Form einer Kurzzeittherapie (keine Gutachterpflicht) in einer Gruppe von 4 oder 8 Personen mit einem Vergütungssatz von 83,55 € oder 60,17 € pro Sitzung und Person an. Im EBM befinden sich auch Vergütungspositionen für eine Einzeltherapie der kognitiven Verhaltenstherapie KZT 1 oder 2 mit den EBM-Nrn. 35421 oder 35422 und einem Vergütungssatz von 99,78 € pro Sitzung. Für 12 Sitzungen à ca. 90 Minuten (Gruppentherapie 8/4 Personen) bzw. 12 Sitzungen à 50 Minuten (Einzeltherapie) über 6 Wochen sind 1002,60/722,04 € bzw. 1197,36 € berechnungsfähig. Bevor eine kognitive Verhaltenstherapie in einer Gruppe oder als Einzeltherapie durchgeführt wird, muss im Zuge einer probatorischen Sitzung die Einleitung einer genehmigungspflichtigen Psychotherapie geprüft werden. Dabei werden weitere differentialdiagnostische Punkte wie die Motivation oder die Kooperations- und Beziehungsfähigkeit der Patientin bzw. des Patienten abgeklärt. Die Abrechnungskosten für die probatorische Sitzung mit der EBM-Nrn. 35150 beläuft sich auf 67,21 € pro vollendeten 50 Minuten, aufgeteilt auf 2 Einheiten je 25 Minuten. Der Bericht über die Feststellung der Leistungspflicht zur Einleitung einer Kurztherapie ist im EBM mit dem Betrag 29,11 € unter der Nr. 35130 berechnungsfähig und fällt sowohl bei einer Gruppen- als auch bei einer Einzeltherapie an. Zu den Verhaltenstherapieeinheiten kommen ein Zwischen- und ein Abschlussgespräch von 15 bzw. 30 Minuten. Bei der Gruppentherapie kann nach der GOP Psychiatrische Behandlung (Gruppenbehandlung mit mindestens 3 bis maximal 8 Personen) mit der EBM-Nr. 21221 abgerechnet werden und bei einer Einzeltherapie mit der

Position Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung) bzw. EBM-Nr. 21220. Da durchschnittliche Werte angeführt werden, wird die Mindestdauer bzw. die Leistungsdauer in Kombination mit den Abrechnungsbeträgen auf die klinisch relevante Dauer umgelegt, auch wenn sie nicht der Mindestdauer der GOP entspricht. Diese beiden GOP wären somit in einer Gruppentherapie mit einem Betrag von 16,31 € pro Person und in einer Einzeltherapie mit 66,24 € berechnungsfähig. Die Gesamtkosten für eine kognitive Verhaltenstherapie betragen 1115,23 € in einer 4-Personen-Gruppe, 834,67 € in einer 8-Personen-Gruppe bzw. 1359,92 € für eine Einzeltherapie.

In Tabelle 21 werden die Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Anwendung dargestellt.

Tabelle 21: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungs-katalog**	**Kosten pro Anwendung/ Sitzung/Gerät in €**	**Anzahl der Anwendungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**	**Erstattungs-fähigkeit**
Lichttherapie (IGeL bzw. Therapie in einer Klinik) – Privatleistung *(Darstellung in zwei Zeilen resultiert aus unterschiedlichen Angaben in verschiedenen Quellen (IGeL-Monitor vs. Auskunft Spezialklinik)*	individuelle Gesundheits-leistung (IGeL) bzw. Privatleistung, (Teil-) Erstattung mancher gesetzl. KK[a] bzw. Zuzahlung im Sinne der HeilM-RL [76] bzw. SGB-V [75]	7,51 bis 13,94 pro Sitzung (IGeL-Monitor) bzw. 14 (Nervenarztpraxis Erfurt) pro Stunde bzw. 9,33 pro 40-minütiger Sitzung	14 bis 28 Einheiten (à 30 bis 40 Min.) in den Wintermonaten	[143], 2012; [13], 2015; [76], 2018; [141], [79], [75], 2019	teilweise bzw. unklar
	GOÄ 567: Phototherapie mit selektivem UV-Spektrum	7,50	14 bis 28 Sitzungen (à 30 bis 40 Min.) bzw. 2 bis 4 Wochen	[134], 2015 bzw. E-Mail-Anfrage[b] bei einer Spezialklinik	teilweise bzw. unklar; nicht nach PEPP bzw. nicht erlössteigernd abrechenbar, sondern nach GOÄ 567
Lichttherapie (Eigen-anschaffung des Gerätes)	Privatleistung, (Teil-) Erstattung mancher gesetzl. KK [79] bzw. Zuzahlung im Sinne der HeilM-RL [76] bzw. SGB V [75]	59,99 bis 430, Preise variieren je nach Hersteller bzw. Kosten für die gesetzl. KK sind von den Modalitäten der Kostenerstattung abhängig	14 bis 28 Einheiten (à 30 bis 40 Min.) in den Wintermonaten	[13], 2015; Erstattung [79]; Preise verschiedener Produkte [79], [78], [77], 2019	teilweise bzw. unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungs-katalog**	**Kosten pro Anwendung/ Sitzung/Gerät in €**	**Anzahl der Anwendungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**	**Erstattungs-fähigkeit**
Vitamin D_3 (Colecalciferol)	Lauer-Taxe: Colecalciferol20.000 I.E. Weichkapseln, Packung mit 50 Stück (Stand: 15.06.2019)	Apothekenverkaufspreis für 50 Stück: 36,95 0,739 pro Kapsel bzw. 0,03695 pro 1000 I.E.	20 000 I.E. bzw. 1 Tbl. wöchentlich für 4 bzw. 8 Wochen	[151], 2019; [133], 2013	nein[c] [80]
Antidepressiva (2. Generation) bzw. Fluoxetin hydrochlorid/Fluoxetin	Lauer-Taxe: Fluoxetin 20 mg, Packung mit 100 Stück in Tablettenform	Produkte mit ähnlichen Spezifikationen, Anzahl Tbl. 100 Stück, Dosis 20 mg Fluoxetin 20,25 bis 20,44 bzw. 22,21 bis 27,02[d] 0,2025 bis 0,2221 pro Tbl.	Anfangsdosis 20 mg/Tag für ca. 14 Tage Standarddosis: 20 bis 40 mg/Tag für ca. 4 Wochen	[13], 2015; [151], 2019; [81], 2019	ja
Psychotherapie / kognitive Verhaltenstherapie (Gruppe, 4/8 Personen)	EBM-Nr. 35544/35548, Verhaltenstherapie (KZT), 4/8 Personen, Dauer mind. 100 Min.	83,55/60,17 pro Sitzung pro teilnehmender Person	12 x ca. 90 Min. bzw. 2-mal pro Woche, jeweils ca. 90 Min., 6 Wochen lang	[72,89,149], 2013 und 2015; [152] [26], 2019	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungs-katalog**	**Kosten pro Anwendung/ Sitzung/Gerät in €**	**Anzahl der Anwendungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**	**Erstattungs-fähigkeit**
Psychotherapie / kognitive Verhaltenstherapie (Einzeltherapie)	EBM-Nr. 35421 bzw. 35422, Verhaltenstherapie (KZT 1 bzw. 2, Einzelbehandlung), Dauer mind. 50 Min., 2 Einheiten à mind. 25 Min.	99,78 pro Sitzung	12 x 50 Min. bzw. 12 x 2 Einheiten von jeweils mind. 25 Min. Dauer	[152] [26], 2019	ja

a: Einige KK bieten den Versicherten unter anderem Jahresbudgets für alternative Heilmittelverfahren oder andere Erstattungsmodalitäten an.
b: E-Mail-Anfrage an die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
c: Die Arzneimittelrichtlinie des G-BA, Anlage I: OTC-Übersicht regelt die Erstattungsfähigkeit von Vitamin-D-Monopräparaten. Eine Erstattung ist nur bei manifester Osteoporose und bei einer Steroidtherapie möglich.
d: untere Grenze: 20,25 € = 27,02 € (Fluoxetin 20 mg Tabletten) – 1,77 € Pflichtrabatt Apotheke – 5,00 € Zuzahlung, Herstellerrabatt entfällt [153];
obere Grenze: 20,44 € = 22,21 € (Fluoxetin 20 mg Tabletten) – 1,77 € Pflichtrabatt Apotheke, Herstellerrabatt und Zuzahlung entfallen
Abkürzungen: bzw. = beziehungsweise; ca.= circa; DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; gesetzl. KK = gesetzliche Krankenkassen; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GÖA= Gebührenordnung für Ärzte; HeilM-RL= Heilmittelrichtlinie; I.E. = Internationale Einheit; IGeL = Individuelle Gesundheitsleistung; KK = Krankenkasse; KZT = Kurzzeittherapie; mg = Milligramm; Min. = Minute; mind. = mindestens; Nr. = Nummer; OTC = over the counter (rezeptfreies Medikament); PEPP = Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik; SAD = saisonal abhängige Depression; SGB = Sozialgesetzbuch; Tbl. = Tablette

In Tabelle 22 werden erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind (z. B. regelmäßige Kontrolluntersuchungen oder medikamentöse Begleittherapien).

Tabelle 22: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Leistung, Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog**	**Einheit**	**Preis pro Einheit in €**	**Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**
Antidepressiva (2. Generation) bzw. Fluoxetin hydrochlorid/Fluoxetin	EBM-Nr. 21220, Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung)	je vollendete 10 Min.	14,72	4-mal; Erstgespräch (30 Min.), Zwischengespräch nach ca. 2 und 4 Wochen (15 Min.), Abschlussgespräch (30 Min.)	[13], 2015; [152] [81], 2019
	EBM-Nr. 32122, vollständiger Blutstatus	je Status	1,10	2-mal; vor und nach der Akutbehandlungs-phase	
	Leberwerte EBM-Nrn.: 32071, Gamma-GT; 32069, GOT; 32068, Alkalische Phosphatase	je Untersuchung	jeweils 0,25		
	Elektrolyte EBM-Nrn.: 32083, Natrium; 32081, Kalium; 32082, Calcium				

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Leistung, Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog**	**Einheit**	**Preis pro Einheit in €**	**Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**
	Nierenwerte EBM-Nrn.: 32065, Harnstoff; 32066, Kreatinin				
	EBM-Nr. 27320, Elektrokardiographische Untersuchung	je Untersuchung	8,66	3-mal; Therapie-beginn, nach der Aufdosierung, Verlauf	
Psychotherapie / kognitive Verhaltenstherapie (Gruppe, 4/8 Personen)	EBM-Nr. 35150, probatorische Sitzung	je Sitzung bzw. vollendete 50 Min. (Unterteilung in 2 Einheiten von jeweils mind. 25 Min. Dauer)	67,21	1-mal	[152] [81] , 2019; [26], 2017
	EBM-Nr. 35130, Feststellung der Leistungspflicht zur Einleitung einer Kurzzeittherapie	Bericht	29,11	1-mal	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) (Fortsetzung)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Leistung, Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog**	**Einheit**	**Preis pro Einheit in €**	**Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**
	EBM-Nr. 21221, psychiatrische Behandlung (Gruppenbehandlung)	je teilnehmende Person, je vollendete 40 Min. (mind. 40 Min., mind. 3, max. 8 Personen)	14,50	2-mal; Zwischen-gespräch (15 Min.), Abschlussgespräch nach 6 Wochen (30 Min.), insgesamt 45 Min. pro teil-nehmender Person	
Psychotherapie / kognitive Verhaltenstherapie (Einzeltherapie)	EBM-Nr. 35150, probatorische Sitzung	je Sitzung bzw. vollendete 50 Min. (Unterteilung in 2 Einheiten von jeweils mind. 25 Min. Dauer)	67,21	1-mal	[152] [81], 2019; [26], 2017
	EBM-Nr. 35130, Feststellung der Leistungspflicht zur Einleitung einer Kurzzeittherapie	Bericht	29,11	1-mal	
	EBM-Nr. 21220, Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung)	je vollendete 10 Min.	14,72	2-mal; Zwischen-gespräch (15 Min.), Abschlussgespräch nach 6 Wochen (30 Min.)	

Abkürzungen: bzw. = beziehungsweise; ca. = circa; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Min. = Minute; mind. = mindestens; Nr. = Nummer; Nrn. = Nummern; SAD = saisonal abhängige Depression

In Tabelle 23 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) sowie den zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind.

Tabelle 23: Zuzahlungen

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**			
Bezeichnung der Zuzahlung	**Einheit**	**Zuzahlung pro Einheit in €**	**Einheiten pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**
Lichttherapie (IGeL bzw. Therapie in einer Klinik) – Privatleistung mit (Teil-) Zuzahlung[a]	pro Verordnung	10 (IGeL-Monitor) pro Verordnung	14 bis 28 Einheiten in den Wintermonaten	[143], 2012; [141], 2019; [79], 2019
Lichttherapie (Eigenanschaffung des Geräts)	pro Gerät	Bspw.: Zuzahlung 20 % des Einkaufspreises, Erstattung 80 % bzw. max. 150, für ein Gerät mit Kosten > 150 muss der Restbetrag individuell aufgebracht werden [79]		[79], 2019
Antidepressiva (2. Generation) bzw. Fluoxetin hydrochlorid/Fluoxetin 20 mg Tabletten, 100 Stück	pro Packung	ggf. 5	eine Packung bis zur Erhaltungsphase bzw. 70 Tbl.	[153],[128], 2019

a: Einige gesetzliche KK verrechnen eine Zuzahlung in Höhe von 10 % der Kosten, bzw. Abzug einer gesetzlichen Zuzahlung von mindestens 5 €, höchstens 10 € im Sinne des SGB V [75] bzw. HeilM-RL [76].
Abkürzungen: bzw. = beziehungsweise; IGeL = Individuelle Gesundheitsleistung; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; KK = Krankenkasse; max. = maximal; SAD = saisonal abhängige Depression; Tbl. = Tablette

In Tabelle 24 werden nicht erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind.

Tabelle 24: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	**Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp**				
Bezeichnung der Intervention	**Leistung, Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungs-katalog**	**Einheit**	**Preis pro Einheit in €**	**Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Zyklus**	**Begründung [Quelle] Bezugsjahr**
Lichttherapie (Eigenanschaffung eines Geräts)	GOÄ-Ziffer 801: Eingehende psychiatrische Untersuchung gegebenenfalls unter Einschaltung der Bezugs- und/oder Kontaktperson		14,57/33,51/51 [a]	2-mal; Erstgespräch (40 Min.), Abschlussgespräch nach ca. 4 Wochen (30 Min.)	[134], 2015 bzw. [154,155],[81], 2019
Vitamin D_3 (Colecalciferol)	GOÄ-Ziffer 801: Eingehende psychiatrische Untersuchung gegebenenfalls unter Einschaltung der Bezugs- und/oder Kontaktperson		14,57/33,51/51 [a]	3-mal; Erstgespräch (30 Min.), Zwischengespräch nach 4 Wochen (15 Min.), Abschluss-gespräch nach ca. 8 Wochen (30 Min.)	[134], 2015 bzw. [154,155],[81], 2019
	GOÄ-Ziffer 4138: 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D, D2), Ligandenassay einschließlich Doppelbestimmung und aktueller Bezugskurve	je Unter-suchung	27,98/32,18 [b]		

a: 1-facher/2,3-facher/3,5-facher Gebührensatz (die Berechnung über dem 2,3-fachen Gebührensatzes ist nur zulässig, wenn Besonderheiten dies rechtfertigen, bspw. höherer Zeitaufwand [134,154,155]
b: 1-facher/1,15-facher Gebührensatz
Abkürzungen: ca. = circa; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte; Min. = Minute; Nr. = Nummer; SAD = saisonal abhängige Depression

In Tabelle 25 werden die Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr durch Zusammenführung der Angaben von Tabelle 21 bis Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 25: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr

Bezeichnung der Intervention	**Kostenparameter**	**Kosten pro Patientin bzw. Patient und Zyklus in €**	
Lichttherapie (IGeL bzw. Therapie in einer Klinik) – Privatleistung, *Kostenintervall: 7,50 € - 13,94 €*	***erstattungsfähige Kosten***	**Untergrenze**	**Obergrenze**
	Summe erstattungsfähige Kosten	-	-
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Kosten pro Sitzung x 28 Sitzungen (7,5 € x 28) bis (13,94 € x 28)	210	390,32
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	210	390,32
	Summe gesamt	**210**	**390,32**
Lichttherapie (IGeL bzw. Therapie in einer Klinik) – Erstattung durch gesetzl. KK bzw. Zuzahlung: 10 € pro Verordnung, *Kostenintervall: 7,50 € - 13,94 €*	***erstattungsfähige Kosten***		
	Kosten pro Sitzung x 28 Sitzungen (7,5 € x 28 – 10 €) bis (13,94 € x 28 – 10 €)	200	380,32
	Summe erstattungsfähige Kosten	200	380,32
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Zuzahlung pro Verordnung	10	10
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	10	10
	Summe gesamt	**210**	**390,32**
Lichttherapie (Eigenanschaffung des Geräts) – (Teil-)Erstattung durch gesetzl. KK, beispielsweise 80%-ige Erstattung [79]	***erstattungsfähige Kosten***		
	Lichttherapiegerät (Einkaufspreis inkl. MwSt.: 100 €[a], Erstattung 80 %)	80	
	Summe erstattungsfähige Kosten	80	
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Eigenanteil Lichttherapiegerät	20	
	Erstgespräch (40 Minuten)[b]	51	
	Abschlussgespräch (30 Minuten)[b]	51	
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	122	
	Summe gesamt	**202**	

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr (Fortsetzung)

Bezeichnung der Intervention	**Kostenparameter**	**Kosten pro Patientin bzw. Patient und Zyklus in €**	
Vitamin D3 (Colecalciferol)	***erstattungsfähige Kosten***		
	Summe erstattungsfähige Kosten	**-**	
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Präparat mit 20 000 I.E. Weichkapseln, Packung mit 50 Stück	36,95	
	Erstgespräch (30 Minuten)[c]	51	
	Zwischengespräch nach 4 Wochen (15 Minuten)[c]	14,57	
	Abschlussgespräch nach ca. 8 Wochen (30 Minuten)[c]	51	
	25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D, D2), Ligandenassay einschließlich Doppelbestimmung und aktueller Bezugskurve[d]	27,98	
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	181,50	
	Summe gesamt	**181,50**	
Antidepressiva (2. Generation) bzw. Fluoxetin hydrochlorid/ Fluoxetin, Untergrenze : 20,25 € bzw. Obergrenze : 20,44 €	***erstattungsfähige Kosten***	Untergrenze	Obergrenze
	Fluoxetin 20 mg, Packung 100 Stk.	20,25	20,44
	Erstgespräch (30 Min.),	44,16	44,16
	Zwischengespräch nach ca. 2 Wochen (15 Minuten)	22,08	22,08
	Zwischengespräch nach ca. 4 Wochen (15 Minuten)	22,08	22,08
	Abschlussgespräch (30 Min.)	44,16	44,16
	vollständiger Blutstatus (2-mal 3,10 €)	6,20	6,20
	EKG (3-mal 8,66 €)	25,98	25,98
	Summe erstattungsfähige Kosten	184,91	185,10
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Zuzahlung pro Packung	-	5
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	-	5
	Summe gesamt	**184,91**	**190,10**

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin bzw. Patient und Jahr (Fortsetzung)

Bezeichnung der Intervention	**Kostenparameter**	**Kosten pro Patientin bzw. Patient und Zyklus in €**	
Psychotherapie / kognitive Verhaltenstherapie (Gruppe, 4/8 Personen)	***erstattungsfähige Kosten***	4 Personen	8 Personen
	Verhaltenstherapie KZT	1002,60	722,04
	probatorische Sitzung	67,21	67,21
	Feststellung der Leistungspflicht	29,11	29,11
	psychiatrische Behandlung (2-mal)	16,31	16,31
	Summe erstattungsfähige Kosten	1115,23	834,67
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	-	-
	Summe gesamt	**1115,23**	**834,67**
Psychotherapie / kognitive Verhaltenstherapie (Einzeltherapie)	***erstattungsfähige Kosten***		
	Verhaltenstherapie KZT	1197,36	
	probatorische Sitzung	67,21	
	Feststellung der Leistungspflicht	29,11	
	psychiatrische Behandlung (2-mal)	66,24	
	Summe erstattungsfähige Kosten	1359,92	
	nicht erstattungsfähige Kosten		
	Summe nicht erstattungsfähige Kosten	-	
	Summe gesamt	**1359,92**	

a: Der herangezogene Betrag von 100 € inkl. MwSt. dient ausschließlich als Beispiel für den Geräte-/Einkaufspreis. Identifizierte Gerätepreise können im Intervall zwischen 59,99 und 430 € liegen.
b: Für das Eingangs- und Abschlussgespräch der Lichttherapie wurde der 3,5-fache Gebührensatz der GOÄ herangezogen, da der vollständige psychiatrische Status erhoben und zusätzlich im Eingangsgespräch noch eine Einführung in die richtige Verwendung des Therapiegeräts erfolgt.
c: Für das Eingangsgespräch der Vitamin D3-Therapie wurde der 3,5-fache Gebührensatz der GOÄ, für das Zwischengespräch der 1-fache Gebührensatz und für das Abschlussgespräch wiederum der 3,5-fache Gebührensatz angenommen.
d: Es wurde der 1-fache Gebührensatz der GOÄ herangezogen.
Abkürzungen: bzw. = beziehungsweise; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte, I.E. = Internationale Einheit; IGeL = Individuelle Gesundheitsleistungen; inkl. = inklusive; KK = Krankenkasse; KZT = Kurzzeittherapie; mg = Milligramm; MwSt = Mehrwertsteuer; Stk. = Stück

A4.2 Kosteneffektivität

A4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Insgesamt wurden bei der Informationsbeschaffung 2 Studien [84,85] (2 Dissertationen) nach den Einschlusskriterien als relevant eingestuft und für eine Bewertung eingeschlossen. Bei 3 ebenfalls gesichteten Studien [86-88] handelt es sich um keine vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluationen, sie erfüllten somit nicht das Einschlusskriterium Ökonomie 1 (EÖ1). Zusätzlich wurden keine weiteren oder laufenden gesundheitsökonomischen Studien durch Suchanfragen identifiziert. Anfragen an Autorinnen und Autoren wurden nicht durchgeführt. Vergleichende gesundheitsökonomische Studien zu einer Vitamin-D-Therapie konnten nicht identifziert werden.

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 15 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 09.01.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.3.

PRISMA

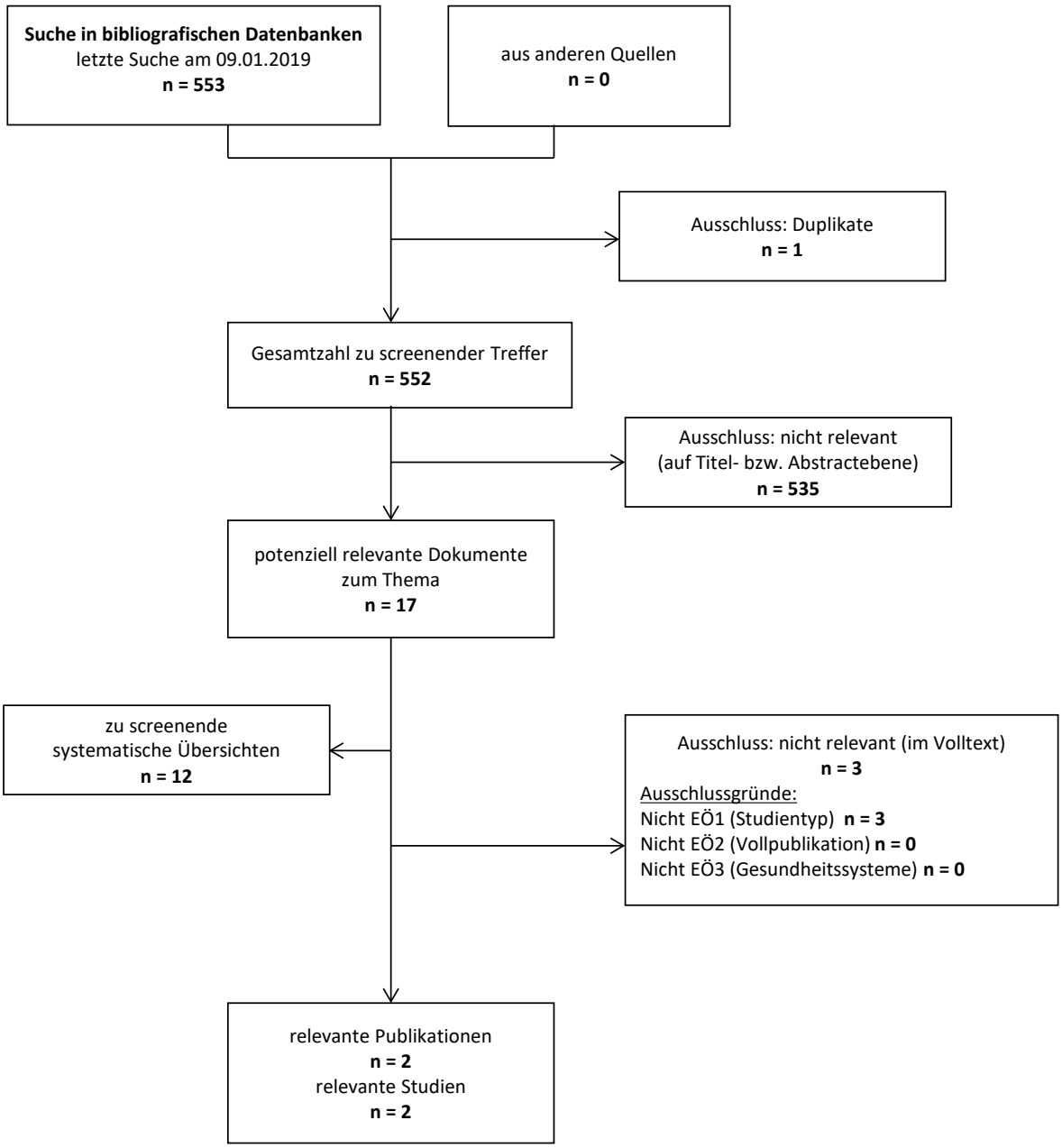

Abbildung 15: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Es fanden sich keine relevanten Studien oder Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten. Autorinnen- bzw. Autorenanfragen wurden nicht durchgeführt, da anzunehmen war, dass diese Informationen keine relevante Erkenntnis für die Bewertungen bringen würden.

A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 26). Die entsprechenden Referenzen finden sich in A9.1.1.

Tabelle 26: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Ross, 2017	American University, Washington, D.C. [84]
Freed, 2005	American University, Washington, D.C. [85]

A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung der Kosteneffektivität wurden in einer Studie [84] laut Autorin eine Kosten-Nutzwert-Analyse (Cost-Utility-Analysis, CUA) und eine Kosten-Nutzen-Analyse (Cost-Benefit-Analysis, CBA) durchgeführt. In der 2. Studie [85] wurden laut Autor eine Kosten-Effektivitäts-Analyse (Cost-Effectiveness-Analysis, CEA) und eine CUA durchgeführt.

Beide Studien basieren auf klinischen Interventionsstudien. Die gesundheitsökonomische Studie von Ross 2017 [84] bezog sich auf 177 Personen (29 männlich, 148 weiblich) aus Rohan et al. 2015 [51,71,72]. Die 2. gesundheitsökonomische Studie [85] stützte sich insgesamt auf 59 Teilnehmerinnen und Teilnehmer (Geschlechterverhältnis ist nicht explizit angegeben), 26 von ihnen aus der Studie Rohan et al. 2004 [52]. Die gesundheitsökonomische Evaluation wurde in beiden Fällen retrospektiv vorgenommen, das heißt die ökonomischen Daten wurden nicht als Teil der klinischen Studie mitgeplant und erhoben. Es erfolgte keine Anwendung modellbasierter Methoden. Beide Studien wurden in den USA – zum einen in einer kleinen Universitätsstadt im Nordosten, zum anderen in Washington, D.C. – durchgeführt.

Beide Studien berücksichtigten von einer unipolaren saisonal abhängigen Depression (SAD) Wintertyp betroffene Personen und zogen als Einschlussinstrumentarien jeweils die DSM-IV-TR-Kriterien und die Kriterien des strukturierten Interviewleitfadens für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression [136] (SIGH-SAD-Kriterien) heran. Der SIGH-SAD ist das geläufigste klinische Messinstrument, um Schweregrad und Veränderungen einer SAD festzustellen. Dieses Handbuch umfasst die 21 Punkte des strukturierten Interviewleitfadens für die Hamilton Depressions-Skala (SIGH) mit einer ergänzenden SAD-Subskala inklusive 8 Fragen zu Themen wie Hypersomnie und Heißhunger auf kohlehydratreiche Speisen.

Die Studie von Ross [84] verglich eine kognitive Verhaltenstherapie (Gruppentherapie 4 bis 8 Personen) mit einer Lichttherapie (fluoreszierendes Vollspektrumlicht mit UV-Filter, 10 000 Lux) und integrierte zusätzlich eine Pseudonichtinterventionsgruppe, die einen hypothetischen Nichtbehandlungszyklus inklusive Remission durchlief [88]. In der Studie von Freed [85] kamen zu einer Gruppentherapie und einer Lichttherapie (10 000-Lux-Standardlichtbox) noch eine Kombinationstherapie aus beiden Interventionen und eine Wartelistengruppe. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in dieser Behandlungsgruppe wurden mit 6-wöchiger Verzögerung behandelt und unterliefen anschließend einer Lichttherapie. Während des 6-wöchigen Warteintervalls wurden sie durch wöchentliche SIGH-SAD-Einheiten inklusive Aufnahme- und Entlassungsgespräch begleitet. Die Kosten der Wartelistengruppe sind angeführt, allerdings wurde diese Gruppe beim 1-Jahres-Follow-up und folglich hinsichtlich der Kosteneffektivität nicht berücksichtigt.

Beide Studien verwendeten Scores des Beck Depressions-Inventar (BDI-II) und SIGH-SAD-Scores als relevante Endpunkte bzw. Health Utilities [84] und Health Preference Scores [85] als Nutzwerte und basierten jeweils auf einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie [52] bzw. einer Studienreihe [71,72,89]. Health Utilities und Health Preference Scores sind ähnliche Konzepte, wobei Erstere ein Rating von Outcomes angesichts von Unsicherheit sind. Letztere stellen Outcomes für spezifische Gesundheitszustände dar. Für die Überleitung in QALYs wurden in der Studie von Ross [84] BDI-II Scores basierend auf Methodenstudien [88,91] und in der 2. Studie [85] basierend auf einer Experteneinschätzung in Health Utilities und Health Preference Scores umgerechnet und in QALYs transferiert. Beide Studien gingen in der Schätzung der QALYs ähnlich vor. Die QALYs bzw. deren Referenzwerte wurden hergeleitet, indem BDI-II Scores von 63 (schwere Depression) mit den Health Utilities für eine unbehandelte Depression (0,9) abgeglichen wurden (Matching). Gleichermaßen wurden BDI-II Scores von 0 (kein Vorliegen einer Depression) auch mit den eruierten Health Utilities für eine Depression in Remission, nicht in Behandlung (Wert von 0,3), aus einer Studie angepasst [91]. Zwischen diesen beiden Grenzen wurden dann Health-Utility-Intervalle, die durch die BDI-II Scores abgegrenzt werden (optimale Schwellenwerte wurden durch Beck et al., 1996 geschätzt [135]), mit gleicher Länge für jeden Schweregrad der Depression bestimmt. Das heißt, das Intervall von 0,6 (= 0,9 – 0,3) wurde durch die Anzahl an Schweregraden (5; Remission, sub-klinisch, mild, moderat, schwer) des BDI-II dividiert. Die Health-Utility-Intervalle haben somit eine Länge von 0,12. Anschließend wurden die Health Utilities mit der Dauer im jeweiligen Depressionszustand innerhalb eines Jahres gewichtet, da die Symptomqualität einer SAD über das Jahr gesehen nicht konstant ist. Personen, die von einer SAD betroffen sind, haben per Definition in den 3 Wintermonaten die stärksten Symptome mit einem milden Symptomprofil während des Frühlings und Sommers. Ein QALY wurde folgendermaßen hergeleitet: Präbehandlungs-Health-Utilities (Median) wurden mit 1,5/12 Monaten, Postbehandlungs-Health-Utilities mit 3/12 Monaten, Frühlings- und Sommer-Health-Utilites (Remission) mit 4,5/12 Monaten und 1-Jahres-Follow-up-Health Utilities mit 3/12 Monaten gewichtet.

Die Studiendauer belief sich in der Studie von Ross [84] auf ca. 2 Jahre – 2 Folgewinter nach Behandlungsbeginn, beginnend im Winter 2012/13 – und in der 2. Studie [85] auf 2 Jahre (Winter 2000/01 bis Ende 2003). Die gesundheitsökonomische Evaluation in der 2. Studie betrachtete jedoch nur die Follow-up-Ergebnisse nach einem Jahr.

Beide Studien wurden zum einen aus einer US-Leistungserbringer- und zum anderen aus einer Patientenperspektive erstellt. Bei der Leistungserbringerperspektive wurden jene Kosten inkludiert, die für die erbrachte Leistung einer Patientin oder eines Patienten in Rechnung gestellt wurden, wobei in einer Studie [84] die Kosten für das Lichtgerät in der Indexbehandlung der Lichttherapie und auch die Follow-up-Kosten bei einer kognitive Verhaltenstherapie nicht Berücksichtigung fanden und die Patientinnen und Patienten das

Gerät nicht bezahlen mussten. Grund war zum einen die Studieneinschreibung und die zufällige Einteilung in den jeweiligen Behandlungsarm. Zum anderen gaben 70 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer während der 2 Follow-up-Perioden (1 und 2 Winter nach Akutbehandlung) an, eine psychotherapeutische Behandlung nicht ausschließlich aufgrund der SAD in Anspruch zu nehmen.

Aus Leistungserbringerperspektive wurden Personalkosten für Diagnostik und Behandlung (psychiatrische oder psychologische Behandlung), Materialkosten (Handbücher, Arbeitsblätter), Gerätekosten (nur in der Studie von Freed [85]) sowie Overhead-Kosten (beispielsweise Raummiete, Personalkosten) beschrieben. Die Patientenperspektive inkludierte zusätzlich Kosten für Behandlungs- und Anreisezeit (basierend auf dem Medianeinkommen). Die Preise und Tarife stammen im einen Fall (Freed) [85] aus einer älteren Studie von 1996 [94] und wurden auf US-Dollar mit dem Basisjahr 2003 inflationsbereinigt. Die Studie von Ross [84] verwendete bundesstaatliche Medicaid-Daten sowie Daten von einer Immobiliendatenbank [156].

Beide Studien stellten die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation als durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse dar – nicht, wie für gesundheitsökonomische Evaluationen üblich, als inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse. Des Weiteren wurden die Interventionen nicht miteinander, sondern mit einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe verglichen. Dabei zog man die Depressionsendpunkte vor der Indexbehandlung heran und nahm einen Nichtbehandlungszyklus an, bei dem es auch zu einer (schwachen) Remission kommt. Folglich stellt die Ausgangsbasis eine sogenannte Do-nothing-Option anstatt der nächstbesten Intervention dar. Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse werden somit gegen den Ursprung berechnet und als durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse beschrieben. In der Studie von Ross [84] wurden der Nettonutzen (Cost-Offset) und durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse berechnet. In der 2. Studie [85] kamen Kosten pro remittierter Patientin bzw. remittiertem Patienten und durchschnittliche Kosten pro QALY Gained (QALYG) zum Einsatz. QALYG ist die Differenz der QALYs bei einer Behandlung und der hypothetischen QALYs bei einer Nichtbehandlung jeweils pro Teilnehmerin bzw. Teilnehmer nach [88], d.h. ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr der jeweiligen Intervention im Vergleich zu keiner Intervention. Hierbei wurden die Remissionsraten auf Basis der SIGH-SAD-Daten berechnet. Remissionsraten beziehen sich auf die Teilnehmerinnen bzw. Teilnehmer in Remission nach einem 1-Jahres-Follow-up.

In keiner der Studien wurde eine Diskontierung und nur in der Studie von Freed [85] eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde der Vergütungssatz für die Lichttherapie variiert (Tarif für psychologisches Fachpersonal anstelle des Tarifs für eine psychiatrische Behandlung). Bei der kognitiven Verhaltenstherapie wurde der Vergütungssatz der

psychologischen Fachkraft verdoppelt. Zudem wurden in einer weiteren Modulation die während der 6-wöchigen Behandlungsphase nach jeder Gruppentherapie durchgeführten kontinuierlichen SIGH-SAD-Gesprächseinheiten (SIGH-SAD-Assessments) vernachlässigt und die Lichttherapie-Monitoring-Einheiten von 6 auf 2 reduziert – um eine Kostendarstellung in einer Nichtforschungsumgebung darzustellen.

In keiner der Studien kam ein expliziter Schwellenwert zur Beurteilung der Kosten-Effektivitäts-Ergebnisse zum Einsatz, allerdings wurde in einer Studie [85] in der Diskussion ein impliziter Schwellenwert von $ 20 000 pro QALYG angegeben.

In der Studie von Ross [84] wählte man im Zuge der gesundheitsökonomischen Evaluation der Interventionen 3 Analyseansätze. Aus Patientenperspektive kamen ein Intended-Treament- (IT), ein As-treated- (AT) und ein Opportunitätskosten-Ansatz (OP) zum Einsatz. Beim IT-Ansatz fanden nur die verschriebenen Kosten Berücksichtigung. Die AT-Analyse kalkulierte noch zusätzlich die Kosten für die Zeit in Behandlung ein. Der OP-Ansatz nahm für die Lichttherapie Opportunitätskosten von $ 0 pro Minute an. Das beruhte auf der Annahme, dass die Lichttherapie-Gruppe während der Lichtbestrahlung andere Aktivitäten – beispielsweise Lesen – ausführen konnten. Zusätzlich wird noch die Transportzeit als Opportunitätskostenfaktor erwähnt, allerdings wird kein monetärer Betrag, wie entgangenes Einkommen pro Minute, angeführt. Für die Leistungserbringerperspektive wurde nur der Intended-Treatment-Ansatz durchgeführt, da sich unterschiedliche Adherence-Niveaus (Einhaltungsniveaus) hinsichtlich der Intervention im US-amerikanischen Kontext (zumindest) nicht in den kurzfristigen direkten Kosten des Leistungserbringers niederschlugen.

Die 2. Studie (Freed) [85] verfolgte ebenfalls 3 Ansätze der Evaluierung: eine IT-Analyse, eine AT-Analyse und eine Compliant-Participant-Analyse. Im Zuge des 1. Ansatzes wurden alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer betrachtet – das heißt ohne Rücksicht auf Compliance und Abbruchraten. Der andere Ansatz berücksichtigte alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer, welche die jeweilige Behandlung komplett abgeschlossen hatten. Beim 3. Ansatz wurde zusätzlich die Einhaltung des Behandlungsplanes (Compliance) durch die Teilnehmerinnen und Teilnehmer miteinbezogen. Bei der Kognitive-Verhaltenstherapie-Gruppe wurde die Compliance auf Basis der Anwesenheit bei der Gruppentherapie, bei der Lichttherapie auf Basis von Tagebüchern ermittelt. Bei der Kombinationstherapie – kognitive Verhaltenstherapie plus Lichttherapie – bildete man einen Durchschnitt der beiden Compliance-Werte, und bei der MCDT wurde keine Compliance-Bewertung durchgeführt. Opportunitätskosten wurden nicht explizit erwähnt bzw. nicht als solche beschrieben, jedoch fließt der Transportweg multipliziert mit ca. $ 0,38 Transportkosten pro Meile in die Behandlungskosten ein.

A4.2.2.1 Studiendesign und Vorgehensweise der Studien

In Tabelle 27 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 27: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungs-kontext	Endpunkt Kosteneffektivität	Studienfinanzierung
			Prüf-intervention	Vergleichs-intervention			
Ross 2017	Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analyse[a]/ begleitende ges.ök. Evaluation zu [71,72,89]	n = 177[b, c] (153 + 24 einer Pilotstudie) davon KVT: n = 88 und LT: n = 89	KVT in einer Gruppe von 4 bis 8 Personen	LT (10 000-Lux-fluoreszierendes-Vollspektrumlicht+UV-Filter), hypothetische Nichtbehandlung	USA, nord-östliche Universitäts-stadt	BDI-II Scores bzw. gewichtete QALY/QALYG[d]	Finanzierung: k. A. Conflict of Interest: ja[e]
Freed 2005	Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analyse/ begleitende ges.ök. Evaluation zu einer RCT-Studie [52]	n = 59 bzw. 39[f] KVT: n = 15, LT: n = 17, KVT+LT: n = 17	KVT in einer Gruppe	LT (10 000-Lux-Standardlichtbox), KVT in einer Gruppe+LT, MCDT	USA, Washington, D.C.	SIGH-SAD, BDI-II Scores bzw. QALY/QALYG[d] angepasst um die Compliance	Finanzierung durch NIH Small Grant Program (R03)[g] Conflict of Interest: ja[h]

a: Aufgrund methodischer Schwäche hinsichtlich der Herleitung des monetären Nutzens aus Patientinnen- und Patientensicht werden diese zwar in Tabelle 31 deskriptiv angeführt, jedoch wird dieser Kosten-Nutzen-Ansatz zur Bewertung der Kosteneffektivität in diesem Bericht nicht herangezogen.
b: 127 weiblich und 26 männlich bzw. 21 weiblich und 3 männlich
c: Schwund bis zum 2. Winter-Follow-up auf n = 168 Patientinnen bzw. Patienten (KVT: n = 82, LT: n = 86)
d: Charakterisierung der Endpunkte in Tabelle 29
e: Daten basieren auf einer randomisierten Studie und auf dem Handbuch eines Mitglieds des Dissertationskomitees [71,72,89].
f: Schwund bis zum ersten Winter-Follow-up auf n = 39 Patientinnen bzw. Patienten
g: NIMH R03 Förderungsnummer MH0659-01A1
h: Daten basieren auf einer laufenden randomisierten Studie eines Mitglieds des Ausschussvorsitzes [52].
Abkürzungen: BDI-II = Beck Depressions-Inventar II (Punkte von 0-63 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); bzw. = beziehungsweise; ges.ök. = gesundheitsökonomisch; k. A. = keine Angaben; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; LT = Lichttherapie; MCDT = minimaler Kontakt/verzögerte Behandlung; n = Anzahl der zugrundeliegenden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; NIH = National Institutes of Health; QALY = Quality-adjusted Life Year; QALYG = Quality-adjusted Life Year Gained; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression

In Tabelle 28 werden die Charakteristika der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation dargestellt.

Tabelle 28: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation

Studie	Stud.typ	Einschlusskriterien	Randomisierungsverfahren	Studiendauer	Umgang mit Unsicherheit
Ross 2017 bzw. **Rohan 2013**	prospektive randomi-sierte kontrollierte Studie	DSM-IV-TR-Kriterien für eine schwere depressive Episode, rezidivierend, mit saisonalem Muster, SIGH-SAD-Kriterien für eine momentane SAD-Episode, kein Gebrauch oder dauerhafter Gebrauch[a] von Antidepressiva	randomisierte Zuordnung mit gleicher Wahrscheinlichkeit in einen der beiden parallel laufenden Interventionsarme (KVT bzw. LT), Randomisierungsplan basiert auf einem permutierten Blockdesign mit Blockgröße von 4 und 6 Personen, stratifiziert nach Geschlecht, Diagnose einer schweren Achse-I-Komorbidität (vorliegend / nicht vorliegend) und Medikationsstatus (medikamentöse Behandlung / keine medikamentöse Behandlung)	ca. 2 Jahre (2012/13 bis 2015), 2 Folgewinter nach Behandlungs-beginn im Winter 2012/13	k. A.
Freed 2005 bzw. **Rohan 2004**	prospektive randomi-sierte kontrollierte Studie	DSM-IV-TR-Kriterien für eine schwere depressive Episode, rezidivierend, mit saisonalem Muster, momentane SAD-Episode nach SIGH-SAD-Kriterien, keine vorübergehende psychologische / psychiatrische Behandlung oder unmittelbare Absicht, kein Vorhandensein einer anderen Achse-I-Erkrankung, kein geplanter Urlaub oder Abwesenheit im März des Studienjahres, SAD bipolaren Typs	einfache randomisierte Zuordnung in die Behandlungsgruppe bzw. keine weiteren spezifischen Angaben	ca. 2 Jahre (2000/01 bis 2003), beginnend im Winter 2000/01 bzw. zum Zeitpunkt der ges.ök. Evaluation nicht abgeschlossen; ges.ök. Evaluation betrachtet nur 1-Jahres-Follow-up	Variation des Vergütungssatzes in der Behandlung: Vergütungssatz eines psychologischen Fachpersonals für LT; Verdoppelung der Rate für die Gruppenbehandlung / 2. psychologische Fachkraft für KVT-Gruppenbehandlung; SIGH-SAD-Gesprächseinheiten wurden bei einer Behandlung weggelassen; Monitoring-Einheiten wurden von 6 auf 2 reduziert

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation (Fortsetzung)

Studie	Stud.typ	Einschlusskriterien	Randomisierungsverfahren	Studiendauer	Umgang mit Unsicherheit
a: konsistente Dosis desselben Antidepressivums in den vergangenen 4 Wochen ohne Absicht, die Dosis oder das Medikament zu ändern **Abkürzungen**: bzw. = beziehungsweise; ca. = circa; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ges.ök. = gesundheitsökonomisch; k. A. = keine Angaben; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; LT = Lichttherapie; SAD = saisonal abhängige Depression; SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression; Stud.typ = Studientyp					

In Tabelle 29 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 29: Daten zum Nutzen

Studie	primäre Nutzenparameter <Effektmaß>	Quellen [Zitat]
Ross 2017	QALY/QALYG[a]	Umrechnung von erhobenen BDI-II Scores in Health Utilities[b] (Nutzwerte) und anschließend in gewichtete QALYs nach Time Weighting Schedule [88,91]
Freed 2005	QALY/QALYG[a]	Umrechnung von erhobenen BDI-II und SIGH-SAD[c] Scores in Health Preference Scores (Nutzwerte) und anschließend in gewichtete QALYs nach Konsultation eines Experten und einer Expertin[d]

a: QALYG = QALYs bei einer Behandlung minus hypothetische QALYs bei einer Nichtbehandlung jeweils pro Teilnehmerin bzw. Teilnehmer nach [88], zusätzliches qualitätsbereinigtes Lebensjahr der jeweiligen Intervention im Vergleich zu keiner Intervention
b: BDI-II Scores und Health Utilities bzw. QALYs sind reziprok proportional zueinander. Ein niedriger BDI-II Score (schwächere Depressionssymptomatik) bedeutet einen hohen QALY-Wert.
c: SIGH-SAD ist das bevorzugte Messinstrument bei einer SAD, aber BDI-II Score hat eine glattere Abstufung der Depressionskategorien, SIGH-SAD und BDI-II korrelieren miteinander und folglich wurden BDI-II Scores für eine QALY-Herleitung verwendet.
d: BDI-II-Umrechnungsmethode in eine Präferenzskala wurde nach persönlicher Rücksprache mit einem Experten (2004) entwickelt; um dem SAD-Zyklus zu entsprechen, wurde nach Rücksprache mit einer Expertin (2004) eine SAD-verlaufsspezifischer Umrechnungsschlüssel entwickelt.
Abkürzungen: BDI-II = Beck Depressions-Inventar II (Punkte von 0-63 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); QALY = Quality-adjusted Life Year; QALYG = Quality-adjusted Life Year Gained; SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression

In Tabelle 30 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 30: Daten zu Nutzwerten

Studie	Erhebungsinstrument (ggf. Tarif)	Quelle [Zitat]
Ross 2017	BID-II und SIGH-SAD Scores in Health Utilities (Nutzwerte)	siehe Tabelle 29
Freed 2005	BID-II und SIGH-SAD Scores in Health Preference Scores (Nutzwerte)	siehe Tabelle 29
Abkürzungen: BDI-II = Beck Depressions-Inventar II (Punkte von 0-63 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); SIGH-SAG = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression		

In Tabelle 31 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 31: Daten zu Kosten

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Ross 2017	$ (2012)	k. A. bzw. keine Diskontierung	Leistungserbringer[a]- (LE) und Patientenperspektive (P)	**LE:** Direkte Kosten:	**LE**[d]: (Ressourcenumfang/Kosten pro Einheit für die Indexbehandlung)
				Medianeinkommen für den jeweiligen medizinischen Leistungserbringer nach Medicaid-Tarif, Raummiete (Ø Miete pro sq ft in New England), Overheadkosten (Medianeinkommen pro Stunde einer Büroleiterin bzw. eines Büroleiters, Druckkosten für Hausarbeitsblätter) **P**[b, c]: Indirekte Kosten: Opportunitätskosten der Behandlung (entgangenes Medianeinkommen pro Stunde multipliziert mit Behandlungs- und Transportzeit, angepasst um das individuelle Behandlungsengagement bzw. die Compliance)	*LT:* psychiatr. Beh. – 1,5 h/$ 68,06 pro h Supervisor – 0,5 h/$ 34,34 pro h Handbücher bzw. Hausübungen – 18 Seiten/$ 0,10 pro Seite *KVT:* Therapiezeit – 4,5 h/$ 34,34 pro h Supervisor – 1,5 h/$ 34,34 pro h Handbücher bzw. Hausübungen – 60 Seiten/$ 0,10 pro Seite Raum – 180 sq ft/$ 0,05 pro sq ft[e] Büroverwaltung – 0,5 h/$ 18,19 pro h **P:** jährliches Medianeinkommen jeder Patientin bzw. jedes Patienten pro Stunde, $ 27,64/h multipliziert mit Behandlungszeit und geschätzter Reisezeit, Compliance wurde durch eine Analyse der Tagebücher (KVT und LT), durch die Anwesenheit in den Behandlungseinheiten (KVT) und durch die verbrachte Zeit vor der Lichttherapielampe in Min. (LT) festgestellt und geschätzt; für die Reisezeit wurden 30 Min. für 6 Wochen angenommen bzw. insgesamt 6 Stunden (KVT), und für eine LT wurde eine Stunde für die Abholung und Rückgabe der Lichttherapielampe veranschlagt

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Daten zu Kosten (Fortsetzung)

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Freed 2005	$ (2003)	k. A. bzw. keine Diskontierung	Leistungserbringerperspektive (Kosten, die in Rechnung gestellt werden) bzw. reduzierte Patientenperspektive (Kosten gesamt + Transfer- bzw. Reisekosten[f])	Direkte Kosten: Tarife für Psychologen bzw. Psychologin und Psychiater bzw. Psychiaterin, behandlungsspezifische Kosten (Raummiete und Möbel) Indirekte Kosten: Transfer- bzw. Reisekosten extra angeführt	Ressourcenumfang/Kosten pro Einheit[g]: *LT*: psychiatr. Beh. – 6 x 0,25 h/$ 192 pro h Lichttherapielampe – $ 400 Aufnahmegespräch – 1 x 1 h/$ 192 pro h Entlassungsgespräch – 1 x 1 h/$ 192 SIGH-SAD-Feststellung – $ 480[h] *KVT:* psycholog. Gruppengespräch – 12 x 1,5 h/$ 21 pro h Aufnahmegespräch – $ 137 Entlassungsgespräch – $ 137 SIGH-SAD-Feststellung – $ 343[h] *KVT+LT:* psycholog. Gruppengespräch 12 x 1,5 h/$ 21 pro h psychiatr. Behandlung – 6 x 0,25 h/$ 192 pro h Lichttherapielampe $ 400 Aufnahmegespräch – 1 x 1 h/$ 192 pro h Entlassungsgespräch – 1 x 1h/$ 192 pro h Aufnahmegespräch – $ 137 SIGH-SAD-Feststellung – $ 480[h] *Wartelistengruppe:* Aufnahmegespräch – $ 137 Entlassungsgespräch – $ 137 SIGH-SAD-Feststellung – $ 343[h]

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Daten zu Kosten (Fortsetzung)

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
a: im US-Kontext: Provider = Leistungserbringer bzw. Leistungsanbieter und nicht Kostenträger b: Patientinnen und Patienten mussten während der Indexbehandlung aufgrund der Studieneinschreibung nicht für die Benutzung der Lichttherapielampe und auch nicht für die Therapieeinheiten bezahlen, Therapiekosten und der Erwerb der Lichttherapielampe wurden für das Follow-up nicht in Rechnung gestellt. c: Klassifizierung der Kosten aus Patientinnen- bzw. Patientenperspektive erfolgt nach 3 Methoden: intendierte Behandlung (Intended Treatment, IT), als behandelt (As treated, AT), Opportunitätskosten (Opportunity Costs, OP), für die Leistungserbringerperspektive kommt nur die IT-Klassifizierung zur Anwendung. d: Gesundheitsbezogene Leistungen wurden nach Current Procedural Terminology (CPT) [157] umgerechnet und nach bundesstaatlichen Medicaid-Daten monetarisiert; erbrachte Leistungen basieren auf einem Behandlungsmanual für KVT bzw. auf einem Studienprotokoll der Studie, die dieser gesundheitsökonomischen Studie zugrunde liegt [72]. e: Preis pro sq ft für 1,5 Stunden pro Gruppentherapieeinheit, 2-mal pro Woche für 6 Wochen, durchschnittliche Miete pro sq ft in einer Bürofläche [156] f: Die Reisekosten betragen $ 0,375 pro Meile, einfache Wegstrecke und -zeit im Durchschnitt: 13,3 Meilen (SD = 8,39) und 20 Min. (SD = 8,88); Teilnehmerinnen und Teilnehmer einer KVT und KVT+LT reisten 12 Mal zum Behandlungsort, für eine LT und eine MCDT mussten sie 8 Mal zum Behandlungsort reisen. g: Der Preis für das Lichtgerät, die Stundentarife der psychologischen resp. psychiatrischen Behandlung sind aus [94] (1997) und wurden von den Lebenserhaltungskosten in Reno, VA, auf die Lebenserhaltungskosten in Washington, D.C. angepasst und von 1996-$ auf 2003-$ inflationsbereinigt. h: 25 Min. mal 6 Wochen jeweils nach der KVT-Gruppentherapie **Abkürzungen**: bzw. = beziehungsweise; k. A. = keine Angaben; LE = Leistungserbringerperspektive; LT = Lichttherapie; P = Patientenperspektive; psychiatr. = psychiatrisch; psycholog. = psychologisch; h = Stunde(n); KVT = kognitive Verhaltenstherapie; Min. = Minute; SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression; sq ft = square feet (Quadratfuß)					

A4.2.3 Ergebnisse zur Kosteneffektivität

Die Kosten aus Leistungserbringerperspektive für die Indexbehandlung (Anfangsbehandlung) beliefen sich in der Studie von Ross [84] auf Behandlungsebene auf $ 229,35 für eine kognitive Verhaltenstherapie in einer Gruppe (6 bis 8 Personen) ohne Berücksichtigung der Therapiekosten in den Follow-up-Kosten und $ 121,06 für die Lichttherapie exklusive Lichttherapielampe pro Patientin oder Patient nach 2012-$. Die 2. Studie [85] schätzte die Kosten einer Behandlung aus Leistungserbringerperspektive über den vollen Behandlungszeitraum (ca. 2 Jahre) für eine kognitiven Verhaltenstherapie auf $ 995, für eine Lichttherapie inklusive Lichttherapielampe auf $ 1552, für eine Kombinationstherapie inklusive Lichttherapielampe auf $ 1930 und für die Wartelistengruppe auf $ 617.

Bei einer Berücksichtigung der Reisekosten von Patientinnen und Patienten (reduzierte Patientenperspektive) ergaben sich in der Studie von Freed [85] im Mittel (Standardabweichung) für alle 3 Interventionen höhere Interventionskosten – $ 1177 ($ 97,23) für eine kognitive Verhaltenstherapie, $ 1618 ($ 50,59) für eine Lichttherapie, $ 2033 ($ 69,93) für eine Kombinationstherapie bzw. $ 702,15 ($ 47,29) für eine reduzierte Behandlung. Bei Berücksichtigung der Reisekosten unterschieden sich die Kosten zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$). In der Sensitivitätsanalyse der Studie von Freed [85], bei der für die kognitive Verhaltenstherapie der Vergütungssatz variiert wurde, die SIGH-SAD-Assessments wie oben beschrieben weggelassen und für die Lichttherapie die Monitoring-Einheiten von 6 auf 2 reduziert wurden, veränderten sich die Kosten aus Leistungserbringerperspektive wie folgt: Sie erhöhten sich auf $ 1373 für eine kognitive Verhaltenstherapie und verringerten sich auf $ 1223 für eine Lichttherapie. Für die Kombinationstherapie (kognitive Verhaltenstherapie + Lichttherapie) erhöhten sich die Kosten auf $ 1979. Die Kosten der moderaten Behandlung reduzierten sich auf $ 0.

Hinsichtlich der Endpunkte und Nutzwerte kam es in der Studie von Ross [84] nach der Behandlung und nach dem 1-Jahres-Follow-up zu einer Reduktion der BDI-II Scores bzw. SIGH-SAD-Scores (Verbesserung) bei beiden Behandlungsalternativen (kognitive Verhaltenstherapie und Lichttherapie) im Vergleich zum Studienbeginn; allerdings ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Outcomes zwischen den Behandlungsarmen feststellen. BDI-II Scores und Health Utilities bzw. QALYs sind reziprok (umgekehrt) proportional zueinander. Ein niedriger BDI-II Score (schwächere Depressionssymptomatik) bedeutet einen hohen QALY-Wert. Nach dem 2. Winter wies die kognitive Verhaltenstherapie im Vergleich zur Lichttherapie signifikant niedrigere (also bessere) BDI-II Scores bzw. SIGH-SAD-Scores auf ($p < 0,01$). QALYs und QALYG zwischen Studienbeginn und Follow-up unterschieden sich zwischen kognitiver Verhaltenstherapie und Lichttherapie nach dem nächsten und übernächsten Winter nicht signifikant. Es wurden keine weiteren signifikanten Gruppendifferenzen zwischen den Behandlungen gefunden.

In der Studie von Freed [85] wies die Lichttherapie für die Nutzwerte (Health Preference Scores) einen Winter nach der Behandlung einen statistisch signifikant kleineren (also ungünstigeren) Wert im direkten Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie ($p = 0,002$) und Kombinationstherapie ($p = 0,04$) bei einem Signifikanzniveau von 5 % auf. Die BDI-II-Umrechnungsmethode in Health Preference Scores (Nutzwerte) ist ähnlich wie in der Studie von Ross [84]. Bei den Werten für eine Verbesserung des Nutzwertes (Health Preference Score) fand sich nur zwischen kognitiver Verhaltenstherapie (0,34) und Lichttherapie (0,19) ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zugunsten der kognitiven Verhaltenstherapie. Eine Health-Preference-Score-Verbesserung liegt mit dem Unterschied zwischen dem Health Preference Score einen Winter nach der Behandlung und dem Wert vor der Behandlung vor. Die absoluten QALYs nach einem Jahr beliefen sich für die Lichttherapie auf 0,74 QALY, sie sind signifikant geringer als für kognitive Verhaltenstherapie und Kombinationstherapie ($p < 0,05$). Für eine kognitive Verhaltenstherapie ergab sich zwischen dem Baseline-Wert und dem Follow-up-Wert eine Verbesserung von 0,20 QALYs und für eine Lichttherapie eine Zunahme von 0,14 QALYs. Die Verbesserung in den QALYs ist für eine kognitive Verhaltenstherapie signifikant größer als für eine Lichttherapie ($p < 0,05$). Der inkrementelle Nutzen (Differenz zwischen den Behandlungsgruppen) wurde nicht berichtet.

Bei den Gesamtergebnissen der gesundheitsökonomischen Evaluation aus Leistungserbringerperspektive wurde für die Lichttherapie ein Nettonutzen von $ 169,34 und für die kognitive Verhaltenstherapie ein negativer Nettonutzen von $ 87,06 angegeben; demnach übersteigen die Kosten den Nutzen in der Studie von Ross [84]. Aufgrund der methodischen Schwäche (siehe unten) werden die berechneten Kosten per QALYG für diese Studie nicht beschrieben. In der 2. Studie [85] betrugen die Kosten pro QALYG bzw. das durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für eine kognitive Verhaltenstherapie im Vergleich zu keiner Intervention $ 24 731 bzw. $ 6155. Der höhere durchschnittliche Wert von $ 24 731 inkludiert alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer inklusive eines Ausreißers mit Kosten per QALYG von $ 226 220 (hohe Kosten bei minimaler Verbesserung im BDI-II Score), der niedrigere Wert exkludiert den Ausreißer. Für die Lichttherapie ergab sich ein durchschnittliches Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von $ 15 898, für eine Kombinationstherapie aus kognitiver Verhaltenstherapie und Lichttherapie von $ 12 849. Zwischen den Behandlungsgruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kosten pro QALYG, der allerdings bei der Sensitivitätsanalyse nicht mehr nachweisbar war.

In Tabelle 32 werden nachfolgend die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien im Detail dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Patientin bzw. Patient und die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse sind jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem jeweiligen Indexjahr angegeben.

Tabelle 32: Ergebnisse Kosteneffektivität

Studie	**Kosten der Interventionen pro Patientin/Patient** *MW ggf. (SD) Med*[a]	**Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin/Patient** *MW (SD) Med:*	**Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin/Patient bzw. Nettonutzen in $**	**Schwellen-wert**	**Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen** *MW bzw. MW (SD) Med*	**Schlussfolgerungen der Autoren**
Ross 2017 Kosten-Nutzen-Analyse	KVT/LT: Indexbehandlung ohne Follow-up-Kosten[b]: $ 229,35 $ 121,06	KVT/LT: *QALY*[c]*:* 0,78 (0,06) 0,80 0,76 (0,09) 0,77 *QALYG*[c]*:* 0,17 (0,09) 0,17 0,16 (0,08) 0,15	k. A. bzw. Nettonutzen[d] in monetären Einheiten (Median) KVT/LT: $ -87,06 $ 169,34	k. A.	k. A.	Nettonutzen aus Leistungserbringer-perspektive ist nach dem ersten Winter für LT positiv und für KVT negativ[e]; aus einer Patientenperspek-tive ist eine LT aufgrund der Eigenanwendung in den Follow-up-Perioden teilweise kumulativ teurer als die KVT. KVT hat nur teilweise ein besseres durchschnittliches Kosten-Nutzen- und Kosten-Nutzwertverhältnis als eine LT.
Ross 2017 Kosten-Nutzwert-Analyse (Patienten-perspektive)	KVT/LT: Kosten nach 2-Jahres-Follow-up (kumulativ) *IT/AT/OP*[f]*:* $ 663,4 (0) 663,4 $ 10 603,4 (0) 10 603,4 $ 1099,1 (1727,4) 663,4 $ 2834,3 (5217,7) 1061,8 $ 864,4 (1076,1) 663,4 $ 426,1 (1271,7) 27,6	KVT/LT: *QALY*[c]*:* 0,78 (0,06) 0,80 0,76 (0,09) 0,77 *QALYG*[c]*:* 0,17 (0,09) 0,17 0,16 (0,08) 0,15	KVT/LT: k. A. bzw. durchschn. Kosten-Effektivitäts-Verhältn.[g]: *IT/AT/OP*[h]*:* k. A. k. A. $ 4146/QALYG $ 10 644/QALYG $ 3842/QALYG $ 267/QALYG	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	**Kosten der Interventionen pro Patientin/Patient** *MW ggf. (SD) Med*[a]	**Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin/Patient** *MW (SD) Med:*	**Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin/Patient bzw. Nettonutzen in $**	**Schwellen-wert**	**Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen** *MW bzw. MW (SD) Med*	**Schlussfolgerungen der Autoren**
Freed 2005 Kosten-Effektivitäts-Analyse mit einer Umrechnung von BDI-II Scores in Health (Preference) Scores/States	KVT/LT/KVT+LT/MCDT: $ 995 $ 1552 $ 1930 $ 617	KVT/LT/KVT+LT/MCDT: *Health Score (BDI-II) 1-Jahres-Follow-up*[i, j]*:* 0,83 (0,07) 0,85 0.67 (0,15) 0,68 0,78 (0,09) 0,79 k. A. *Health Score (BDI-II) Verbesserung gesamt*[k, l]*:* 0,34 (0,14) 0,36 0,19 (0,12) 0,22 0,27 (0,10) 0,28 k. A.	KVT/ LT/KVT+LT/MCDT: k. A. bzw. Kosten pro remittierter Patientin bzw. remittiertem Patienten[m]: *1-Jahres-Follow-up:* $ 1843 $ 4311 $ 3860 k. A.	$ 20 000 pro QALYG		Ergebnisse stellen LT als First-Line-Treatment infrage, KVT kostet weniger und ist zeitsparender als LT; KVT oder KVT+LT weisen eine ähnliche Effektivität auf, aber KVT+LT ist kostenintensiver; Ergebnisse aus der Sensitivitätsanalyse bestätigen die niedrigeren Kosten für KVT; weitere Studien sind nötig, um die Behandlungsbe-ständigkeit der KVT-Therapie zu eruieren
Freed 2005 Kosten-Nutzwert-Analyse mit QALYG	KVT/LT/KVT+LT/MCDT: Kosten: $ 995 $ 1552 $ 1930 $ 617	KVT/LT/KVT+LT/MCDT[o]: *QALY*[p]*:* 0,80 (0,03) 0,80 0,74 (0,06) 0,74 0,79 (0,05) 0,79 k. A.	KVT/LT/KVT+LT: k. A. bzw. *Kosten pro QALY*[r] (Mittel = Median) $ 1249 $ 2108 $ 2461	k. A.	KVT/LT/KVT+LT/MCDT: *Kosten:* $ 1373 $ 1223 $ 1979 $ 0 *Kosten pro QALY*[t]*:* $ 1723 (67) 1711 $ 1661 (142) 1656 $ 2524 (150) 2504 k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

Studie	Kosten der Interventionen pro Patientin/Patient *MW ggf. (SD) Med[a]*	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin/Patient *MW (SD) Med:*	Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin/Patient bzw. Nettonutzen in $	Schwellen-wert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen *MW bzw. MW (SD) Med*	Schlussfolgerungen der Autoren
	+ individuelle Reisekosten[n]: $ 1177 (97,23) $ 1618 (50,59) $ 2033 (69,93) $ 702,15 (47,29)	*QALYG[q]:* 0,20 (0.10) 0,22 0,14 (0,07) 0,14 0,17 (0,05) 0,17 k. A.	*Kosten pro QALYG (Mittel/Median):* $ 6155 (24 731[s])/4436 $ 15 898/11 573 $ 12 849/11 610		*Kosten pro QALYGf[u]:* $ 34 217 (96 177) 6122 $ 12 528 (8024) 9120 $ 13 176 (4954) 11 906 k. A. *Keine SIGH-SAD-Einheiten und 2 LT-Monitoring-Einheiten:* $ 652 $ 880 $ 1258 $ 617	

a: Teilweise wurde in den Studien nur der MW = Mittelwert angegeben, manchmal auch die SD = Standardabweichung und der Med = Median.
b: Therapiekosten und der Erwerb der Lichttherapielampe wurden in der Indexbehandlung und für das Follow-up nicht in Rechnung gestellt; für die LT wird im Vergleich zur KVT angenommen, dass die Kosten in den Folgewintern für die LT wieder anfallen werden; in der Studie sind die Kosten von allen in Anspruch genommenen Gesundheitsleistungen während der Indexbehandlung und den Follow-ups aus Leistungserbringersicht im Anhang angeführt – das betrifft auch Leistungen, die nicht direkt mit der jeweiligen Intervention zusammenhängen.
c: Für Second-Winter-Follow-ups konnten sowohl für Median-QALYs als auch für Median-QALYG keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Behandlungen KVT und LT gefunden werden.
d: Median Nettonutzen oder Cost-Offset (Net Benefit = Costs - Benefits) nach dem nächsten Winter; Kosten wurden auf Behandlungsebene und nicht auf Patientenebene berechnet.
e: Kosten können nicht auf statistisch signifikante Unterschiede geschätzt werden, da die Kosten nur auf Behandlungsebene berechnet wurden und nicht auf Patientenebene.
f: Kumulative Kosten (Median) sind auf IT- bzw. AT-Ebene ($p < 0,01$) für KVT signifikant kleiner als für LT, auf OP-Ebene sind die kumulativen Behandlungskosten für KVT signifikant größer als für LT ($p < 0,01$).
g: Auf Patientenebene werden nur die Kosten pro zusätzliches Lebensjahr zwischen der jeweiligen Intervention und keiner Intervention geschätzt, also durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse und nicht das korrekte inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis.

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse Kosteneffektivität (Fortsetzung)

h: KVT ist signifikant kostengünstiger pro QALYG als LT nach dem 2. Winter-Follow-up ($p < 0,01$) auf AT-Ebene, nach dem 2. Winter-Follow-up ergeben sich für die OP-Ebene signifikant geringere Kosten pro QALYG für LT als für KVT ($p < 0,01$).
i: Health (Preference) Score/State auf Basis von BDI-II Score einen Winter nach der Behandlung
j: LT hat statistisch einen kleineren Wert im Vergleich zu KVT ($p = 0,002$) und KVT + LT ($p = 0,04$) bei einem Signifikanzniveau von 5 %, zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,06$) bei einem Signifikanzniveau von 5 %.
k: Health-Score-Verbesserung gesamt ist der Unterschied zwischen dem Health-Score-Wert einen Winter auf Basis des BDI-II Scores nach der Behandlung und dem Wert vor der Behandlung.
l: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allen 3 Behandlungen, statistisch signifikanter Unterschied zwischen KVT und LT ($p < 0,01$)
m: durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (Kosten pro remittierter Patientin bzw. remittiertem Patienten) und nicht das korrekte inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis, kein Vergleich zwischen Interventionsalternativen; Remissionsraten nach SIGH-SAD KVT: 54 %, LT = 36 %, KVT = 50 %, allerdings nicht statistisch signifikant
n: statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Interventionen ($p < 0,001$)
o: Kosten-Effektivitäts-Verhältnis Behandlung ex post bzw. nach einem Jahr Follow-up, für MCDT ist der Wert nur für Behandlung ex post verfügbar
p: QALYs für LT signifikant geringer als KVT und KVT + LT ($p < 0,05$)
q: QALYG für KVT signifikant größer als LT ($p < 0,05$)
r: statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Behandlungsarten ($p < 0,001$)
s: Ein Patient war ein Ausreißer mit Kosten per QALYG von $ 226 220 und hatte nur eine minimal kleine Verbesserung im BDI-II Score.
t: signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen ($p < 0,01$), KVT hat die niedrigsten Kosten pro QALYG im Vergleich zu LT und KVT + LT ($p < 0,01$)
u: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen KVT und LT für Kosten pro QALY ($p = 0,10$) und Kosten pro QALYG ($p = 0,10$)
Abkürzungen: AT = As-treated-Ansatz; BDI-II = Beck Depressions-Inventar II (Punkte von 0-63 möglich, mehr Punkte bedeuten schwerere Depressionssymptome); bzw. = beziehungsweise; IT = Intended-Treatment-Ansatz; k. A. = keine Angaben; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; LT = Lichttherapie; MCDT = minimaler Kontakt / verzögerte Behandlung; Med = Median; MW = Mittelwert; OP = Opportunitätskosten-Ansatz; QALY = Quality-adjusted Life Year; QALYG = Quality-adjusted Life Year Gained; SD = Standardabweichung; SIGH-SAD = strukturierter Interviewleitfaden für die Hamilton Depressions-Skala – saisonal abhängige Depression

A4.2.4 Berichtsqualität und methodische Studienqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) [37].

Beide Studien versuchen die Frage zu beantworten, ob eine kognitive Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer Lichttherapie oder einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe [84] oder im Vergleich zu Lichttherapie, einer Kombinationstherapie (kognitive Verhaltenstherapie + Lichttherapie) und einer Wartelistengruppe [85] kosteneffektiv ist. Die untersuchte Studienpopulation wird in beiden Studien nach mehreren Charakteristika deskriptiv angeführt. Wie oben erwähnt, betrachten beide Studien ähnliche Interventionen, berichten allerdings nicht über darüberhinausgehende optionale Therapiemöglichkeiten einer SAD, wie beispielsweise die Behandlung mit Antidepressiva der 2. Generation oder eine Vitamin-D-Therapie.

Die Perspektiven der Kostenberechnung werden in beiden Studien angegeben. Allerdings wird dies teilweise nicht adäquat durchgeführt, da relevante Kosten, die in der jeweiligen Perspektive zu berücksichtigen wären, unvollständig dargestellt werden (zum Beispiel Nichtberücksichtigung der Kosten des Lichttherapiegerätes in der Studie von Ross [84]). Die Studie von Ross [84] schildert die gesamtökonomische Relevanz aus einer gesellschaftlichen Perspektive. Die 2. Studie [85] versucht ebenfalls durch den angewendeten Evaluationsansatz, eine gesellschaftliche Perspektive einzunehmen, doch sind die angeführten Opportunitätskostenansätze in beiden Studien – in Form des entgangenen individuellen Einkommens – sowohl aus Leistungserbringersicht als auch aus Patientenperspektive für eine (soziale) Wohlfahrts- und Extra-Wohlfahrtssicht nicht adäquat. Überdies wird in der Studie von Ross [84], wie oben angeführt, zwar die Transportzeit als Opportunitätskostenfaktor erwähnt, allerdings kein spezifischer Betrag pro Zeiteinheit angeführt. Zusätzlich weist in der Studie von Ross [84] die Kosten-Nutzen-Analyse aus Patientensicht methodische Schwächen bezüglich der Herleitung des monetären Nutzens auf und entspricht im Grunde einer Cost-Offset-Analyse. Bei einer Cost-Offset-Berechnung wird angenommen, dass es durch die Intervention zu einer zusätzlichen Reduktion von nicht interventionsrelevanten bzw. nicht die jeweilige Intervention betreffenden Kosten kommt. Der Cost-Offset-Ansatz bringt aber konzeptionelle bzw. philosophische Probleme mit sich und ist auch empirisch – vor allem bei Leistungen hinsichtlich der mentalen Gesundheit – nicht klar belegt [95]. Er birgt das Risiko der Diskriminierung bestimmter Indikationsgruppen bzw. Subgruppen von Patientinnen und Patienten [95]. Daher wurde diese Analyse im vorliegenden Bericht nicht für die detaillierte Beschreibung der Kosteneffektivität über den gesamten Zeitraum der Studie herangezogen.

Beide Studien betrachten den Zeithorizont der zugrundeliegenden randomisierten kontrollierten Studien bzw. Studienreihe [52,71,72,89] – 2 Folgewinter nach

Behandlungsbeginn [84] bzw. Indexbehandlung inklusive 1-Jahres-Follow-up [85]. Der gewählte Zeithorizont ist allerdings zu hinterfragen, da für das Krankheitsbild einer Depression eine längerfristige Perspektive relevant erscheint. Eine Begründung für den gewählten Zeithorizont fehlt, in der Studie von Ross wird die Notwendigkeit einer längerfristigen Beobachtung allerdings in der Diskussion angeführt [84].

Auf einen Schwellenwert wird nur in der Studie von Freed [85] mit Bezug auf einen Kriterienkatalog aus einer Leitlinie für ökonomische Evaluationen aus dem Jahr 1992 [96] referenziert.

Die primären Endpunkte, die resultierenden Nutzwerte und die Erhebungsmethode (QALYs und BDI-II Scores bzw. SIGH-SAD-Scores) werden in beiden Studien angegeben. Wie oben erwähnt, gingen beide Studien in der Umrechnung der klinischen Endpunkte in Nutzwerte ähnlich vor. Die Darstellung der QALYs ist allerdings irreführend und widerspricht den Berichtsstandards von gesundheitsökonomischen Evaluationen [90]. Im Speziellen betrifft das zum einen die Tatsache, dass in beiden Studien die herangezogenen geschätzten Nutzwerte zur Überleitung aus [91] einige Limitationen aufweisen. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden in dieser Studie ausschließlich mit einem Antidepressivum behandelt; zudem wies die Studie eine zu kleine Stichprobe auf. Folglich ist eine Generalisierbarkeit auf Betroffene mit einer unterschiedlichen Depressionsindikation oder auf unterschiedliche Therapieansätze nur bedingt möglich [92]. Eine zusätzliche Limitation stellt dar, dass in der Studie von Freed [85] die Umrechnung der Nutzwerte in QALYs ausschließlich auf Basis einer Expertin und eines Experten durchgeführt wurde und bei der Studie von Ross [84] mit dem zugrunde liegenden Methodenpapier auf ähnliche Weise vorgegangen wurde. Im Allgemeinen wird von einem Mapping krankheitsspezifischer Instrumente auf generische Instrumente abgeraten. Es gilt, übliche Standards wie Nachweis der Objektivität, Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität bei der Implementierung entsprechender Verfahren zu erfüllen [93]. Anstelle inkrementeller QALYs der Behandlungsalternativen wurde die einfache Differenz der QALYs (QALYG) zwischen einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe und den Behandlungsalternativen berichtet. Mortalitätsraten, die interpersonelle und soziale Funktionsfähigkeit sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse werden nicht berichtet. Somit ist fraglich, wie valide die dargestellten QALYs sind, denn QALYs werden auf Basis Lebensqualität und Mortalität berechnet. Zudem ist aufgrund ungenügender Verblindungstechniken in den zugrunde liegenden Wirksamkeitsstudien [52,71,72,89] das Bias-Risiko für den Nutzen der Therapien sehr hoch.

In beiden Studien werden die aus US-Perspektive relevanten Kostenparameter und Ressourcenverbräuche gesondert angeführt, ebenso wie die Methoden für die Schätzung des Ressourcenverbrauchs und (Einheits-)Kosten. In der Studie von Ross [84] finden jedoch die Kosten für die Lichttherapielampe keine Berücksichtigung, da die Geräte im Rahmen der

Studie kostenlos waren. Dies dürfte allerdings die Versorgungsrealität abseits eines Studiensettings nicht widerspiegeln. Zusätzlich finden sich in der Studie von Ross [84] die Follow-up-Kosten in der Kostenaufstellung nicht miteinkalkuliert, wodurch die Kostenberechnung unvollständig ist und nur ein Teil der tatsächlich anfallenden Kosten abgebildet wird. Über herangezogene Quellen berichten beide Studien. In der Studie von Freed [85] basieren Behandlungsschemata und damit verbundene Kosten allerdings auf einer weit zurückliegenden Studie aus dem Jahr 1996. Zwar erfolgte eine Inflationsanpassung, allerdings ist unklar, ob die Behandlungsstandards und Preisverhältnisse über einen so langen Zeitraum unverändert bleiben. Die Studie von Ross [84] erwähnt zwar eine Inflationsanpassung, führt aber keine genaueren Details an. Darüber hinaus verwendet die Studie 2012-$, obwohl sie 2017 abgeschlossen wurde. Die Methode zur Erhebung von Ressourcen und Kostenparametern wird angeführt.

Angeführt werden in beiden Studien auch die durchgeführten statistischen Tests. Anstatt Konfidenzintervallen werden Standardabweichungen berichtet. Nur eine Studie führt eine Sensitivitätsanalyse durch [85], bei der es sich jedoch um eine vereinfacht angewandte Form einer univariaten Sensitivitätsanalyse handelt. Die Wahl der Variablen wird nicht im Detail begründet und der Variationsbereich nur ansatzweise diskutiert. In der Studie von Ross [84] wird zusätzlich noch der Einfluss der Kosten einer Gesundheitsleistung, von Gender und Komorbiditäten auf die Inanspruchnahme weiterer Folgeleistungen im Anschluss an die Indexbehandlung durch eine logistische Regression geschätzt.

Beide Studien geben anstelle der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse ausschließlich durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse an. Dies widerspricht den Berichtsstandards für gesundheitsökonomische Studien [90]. Ein Grund dafür könnte sein, dass die kognitive Verhaltenstherapie sowohl hinsichtlich der Effekte als auch der Kosten vorteilhafter als die Lichttherapie war und die Lichttherapie daher dominiert wird. Dies macht einen Vergleich auf inkrementeller Basis auf den ersten Blick obsolet. Allerdings wird die Dominanz nicht berichtet; zudem entspricht der gewählte Ansatz – die Therapie mit einer hypothetischen Nichtbehandlungsgruppe zu vergleichen – nicht der Versorgungsrealität, zumal in beiden Studien nicht alle relevanten Alternativen herangezogen wurden. In der Studie von Ross [84] lassen sich keine klaren Schlussfolgerungen aus den Daten ziehen, da teilweise unklar über die Ergebnisse berichtet wird. Daher wurde in diesem Bericht die Beschreibung der Kosteneffektivität nicht herangezogen. Auch in der 2. Studie [85] sind – aufgrund der fehlenden relevanten Komparatoren und des gewählten Zeithorizonts – Schlussfolgerungen unklar.

Über die Limitationen wird in beiden Studien berichtet und diskutiert. Allerdings fehlen angeführte Limitationen in den eingeschlossenen Studien, wie beispielsweise Diskussion über Sensitivitätsanalysen bzw. Unsicherheit in der Studie von Ross [84], Diskontierungsraten

[84,85], Subgruppenanalysen [84,85], Anführung optionaler Komparatoren [84,85], mögliche Überlegungen für ein entscheidungsanalytisches Modell [84,85] oder eine Diskussion anderer Endpunkte [84,85]. Dies gilt in gleicher Weise für die Diskussion der Übertragbarkeit.

Schlussfolgerungen werden in beiden Studien besprochen und begründet. Freilich führen sie keine Interessenkonflikte an, obwohl beide solche möglicherweise indirekt aufweisen: In einem Fall (Ross) [84] ist die Autorin der klinischen Studie und eines Handbuchs für kognitive Verhaltenstherapie [71,72,89] Mitglied des Dissertationskomitees. Und in der 2. Studie [85] basieren die Daten auf einer laufenden randomisierten Studie eines Mitglieds des Ausschussvorsitzes [52]. Lediglich eine Studie [85] legt die Studienfinanzierung offen.

Tabelle 33 stellt die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dar.

Tabelle 33: Bewertung der Berichtsqualität

Studien		**Ross, 2017**	**Freed, 2005**	
Kriterium		**Berichtet/ begründet**	**Berichtet/ begründet**	**Kommentare**
		ja/nein/tlw./unklar		
Hintergrund				
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	ja/ja	ja/ja	
Methoden				
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	tlw./tlw.	tlw./tlw.	Ross, 2017: keine Subgruppenanalyse Freed, 2005: keine Subgruppenanalyse und Anzahl der Teilnehmer und Teilnehmerinnen in den Interventionen wurde nicht klar dargelegt
3	Interventionsalternativen	ja/tlw.	ja/tlw.	optionale Interventionen wurden nicht erwähnt
4	Entscheidungs- / Versorgungskontext	ja/ja	ja/ja	
5	Wahl der Perspektive	ja/ja	ja/ja	dennoch in beiden Studien tlw. irreführend
6	Zeithorizont	ja/nein	ja/nein	Zeithorizont betrifft nur Studiendauer und Follow-up bzw. keine längerfristige Perspektive.
7	Schwellenwert	nein/nein	ja/unklar	Freed, 2005: Begründung nicht fundiert

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Bewertung der Berichtsqualität (Fortsetzung)

Studien		**Ross, 2017**	**Freed, 2005**	
Kriterium		**Berichtet/ begründet**	**Berichtet/ begründet**	**Kommentare**
		ja/nein/tlw./unklar		
8	**Nutzenparameter**			
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja/ja	ja/ja	
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja/ja	ja/ja	
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja/unklar	ja/unklar	QALYs Gained wurden auf Basis einer hypothetischen Nichtinterventionsgruppe berechnet.
9	**Nutzwerte**			
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	ja/ja	ja/ja	
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	ja/ja	ja/tlw.	eingeschränkte Reliabilität in beiden Studien
10	**Ressourcenverbrauch und Kosten**			
10a	Vollständigkeit der eingehenden Ressourcen und Kostenparameter (unter Berücksichtigung der gewählten Perspektive)	nein/ja	ja/ja	Ross, 2017: Kosten für die Lichttherapielampe wurden nicht verrechnet und keine Follow-up-Kosten aus Leistungserbringerperspektive wurden berücksichtigt.
10b	Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcen und Kostenparameter	ja/ja	ja/nein	Freed, 2005: Kosten wurden inflationsbereinigt, basieren aber auf einem nicht saisonalem Behandlungsschema und Kostenarten von 1996.

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Bewertung der Berichtsqualität (Fortsetzung)

Studien		**Ross, 2017**	**Freed, 2005**	
Kriterium		**Berichtet/ begründet**	**Berichtet/ begründet**	**Kommentare**
		ja/nein/tlw./unklar		
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	ja/ja	ja/ja	
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation)	ja/ja	ja/ja	
11	**Modelle (sofern zutreffend)**			
11a	Wahl der Modellierungstechnik	n. z.	n. z.	
11b	Darstellung der Modellstruktur	n. z.	n. z.	
11c	Zykluslänge	n. z.	n. z.	
11d	In das Modell einfließende Daten (z. B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	n. z.	n. z.	
11e	Annahmen	n. z.	n. z.	
11f	Modellvalidierung	n. z.	n. z.	
12	Diskontierung Kosten und Nutzen	n. z.	n. z.	
13	**Statistische Verfahren**			
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z. B. Sens.-Analysen)	nein/nein	ja/unklar	Freed, 2005: univariate Sens.-Analyse

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Bewertung der Berichtsqualität (Fortsetzung)

Studien		**Ross, 2017**	**Freed, 2005**	
Kriterium		**Berichtet/ begründet**	**Berichtet/ begründet**	**Kommentare**
		ja/nein/tlw./unklar		
13b	Weitere analytische Methoden (z. B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen)	ja/ja	nein/nein	Ross, 2017: logistische Regression, Einfluss der Kosten von Gesundheitsleistungen, Gender, Komorbidität auf Inanspruchnahme von weiteren Folgeleistungen nach der Indexbehandlung Freed, 2005: Ausschließlich nicht parametrische Tests wurden angewendet.
Ergebnisse				
14	Ergebnisse der Analyse/Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	nein/nein	nein/nein	keine Angaben zu ICER, nur Angabe von durchschnittlichen Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen
15	Ergebnisse von Sens.-Analysen (uni-/multivariat, probabilistisch)	nein/nein	ja/ja	Ross, 2017: keine Sens.-Analyse
16	Heterogenität/Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	nein/nein	nein/nein	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Bewertung der Berichtsqualität (Fortsetzung)

Studien		**Ross, 2017**	**Freed, 2005**	
Kriterium		**Berichtet/ begründet**	**Berichtet/ begründet**	**Kommentare**
		ja/nein/tlw./unklar		
Diskussion				
17	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	ja/tlw.	ja/tlw.	Begründungen sind teilweise unzureichend.
18	Diskussion der Übertragbarkeit	ja/unklar	ja/unklar	
19	Schlussfolgerungen	ja/ja	ja/ja	
Weiteres				
20	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	nein/nein nein/nein	nein/nein ja/ja	In beiden Studien liegen möglicherweise indirekte Interessenskonflikte vor.

Abkürzungen: bzw.= beziehungsweise; ICER = inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analyse; n. z. = nicht zutreffend; QALY = Quality-adjusted Life Year; Sens.-Analyse = Sensitivitätsanalyse; tlw. = teilweise

A4.2.5 Übertragbarkeit

In den 2 eingeschlossenen Studien werden ausschließlich 2 Interventionen – kognitive Verhaltenstherapie und Lichttherapie – resp. eine hypothetische Nichtbehandlungsgruppe und eine moderat bzw. verzögert behandelte Gruppe miteinander verglichen. Dementsprechend bildet die Fragestellung der vorliegenden Studien die exakte Fragestellung des HTA-Berichts nur teilweise ab.

Auch bei der Studienpopulation ergeben sich Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit. Es bleibt unklar, ob sie repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist. Da es sich dabei jeweils um eine kleine Population aus einer kleinen Region in den USA handelt, ist eine Übertragbarkeit von epidemiologischen, demografischen und sozioökonomischen Parametern fraglich.

Für die relevanten Endpunkte werden in beiden Berichten ein krankheitsspezifisches und ein die Lebensqualität betreffendes Maß – Veränderungen im BDI-II Score bzw. SIGH-SAD-Score, angepasste Health Utilities bzw. Health Preference Scores als Nutzwerte und QALYS als Maß des Gesamtnutzens – herangezogen. Die verwendeten Umrechnungsmethoden machen eine Übertragbarkeit hinsichtlich der QALYs unklar.

Beide Studien sind in den US-amerikanischen Versorgungskontext eingebettet, der durch ein serviceorientiertes Vergütungssystem (Current Procedure Terminology), grundsätzliche Unterschiede in der Finanzierung und Unterschiede in den Empfehlungen der Behandlungsleitlinien charakterisiert ist. In Deutschland hingegen empfiehlt die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie [13] Lichttherapie oder Antidepressiva als Therapie erster Wahl für eine SAD.

Anlässlich des distinkten Gesundheitssystems – US-amerikanischer Versorgungskontext mit unterschiedlicher Abrechnungsweise, Kostenerstattung, Perspektive, Kosten und Tarifen – ist eine Übertragung generell nicht empfohlen. Tabelle 34 stellt die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dar.

Tabelle 34: Bewertung der Übertragbarkeit

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	**ja/nein/teilweise/unklar**		
Studien	**Ross, 2017**	**Freed, 2005**	**Kommentare**
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?	teilweise	teilweise	nur KVT und Lichttherapie in beiden Studien berücksichtigt
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baseline-Charakteristika)	teilweise	teilweise	Patientenselektion nach DSM-IV- statt nach DSM-V-Kriterien für eine schwere depressive Episode; jeweils kleine Population aus einer bestimmten Region in den USA
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?	teilweise	teilweise	keine Mortalität; keine interpersonelle und soziale Funktionsfähigkeit; keine Anzahl an unerwünschten Ereignissen
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte auf die Fragestellung des HTA-Berichts übertragbar?	nein	nein	teilw. keine komplette Verblindung der Wirksamkeitsstudien, hohes Bias-Risiko
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen)?	nein	nein	serviceorientiertes Vergütungssystem (CPT); Medicaid-Tarife
Sind epidemiologische, demografische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) auf die Studienpopulation im HTA-Bericht übertragbar?	unklar	unklar	jeweils kleine Population aus einer bestimmten Region in den USA
Ist die Modellstruktur auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts übertragbar?	kein Modell	kein Modell	
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	ja	ja	distinktes Gesundheitssystem (unterschiedliche Abrechnung, Kostenerstattung, Perspektive, Kosten und Tarife)
Abkürzungen: CPT = Current Procedural Terminology; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HTA = Health Technology Assessment; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; teilw. = teilweise			

A4.2.6 Diskussion

Diese gesundheitsökonomische systematische Übersichtsarbeit stellt die gesundheitsökonomische Evidenz zu nicht medikamentösen Behandlungsmethoden bei SAD. Es zeigt sich, dass die gesundheitsökonomische Studienlage zu diesem Thema erheblich limitiert ist. Die kritische Bewertung der methodischen Qualität, der Berichtsqualität und der Übertragbarkeit verdeutlicht, dass die Studien erhebliche methodische Limitationen aufweisen und eine direkte Übertragung der Studien auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund zu großer Systemunterschiede zwischen dem US-amerikanischen und dem deutschen Gesundheitssystem nicht möglich ist. Die Verwendung der Studien als gesundheitsökonomische Entscheidungsgrundlage für Deutschland wird nicht empfohlen.

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

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologien

Die ethischen Herausforderungen der zugrunde liegenden Erkrankung SAD, der im Fokus stehenden Interventionen (Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie) sowie das vorliegende Assessment wurden auf Basis der überarbeiteten sokratischen Methode nach Hofmann et al. [40] analysiert. In der Hofmann-Checkliste werden moralisch relevante Fragen im Zusammenhang mit der betreffenden Krankheit, der Patientengruppe und anderen Interessengruppen sowie dem eigentlichen Beurteilungsprozess analysiert. Darüber hinaus werden die moralischen Herausforderungen für die Gesundheitstechnologie und die strukturellen Veränderungen im Zusammenhang mit ihrer Umsetzung analysiert. All diese Aspekte wurden bei der aktuellen Bewertung berücksichtigt. Es erfolgten dazu orientierende Recherchen in den Datenbanken Belit, CINHAL, ETHICSWEB, EthxWeb, MEDLINE, PsycINFO und Scopus, die insgesamt zu 1063 Treffern führten. Die Suchstragien können in den Tabellen in Abschnitt A10.2 (Tabelle 42 bis Tabelle 48) nachgelesen werden. Zusätzlich wurden die in die Nutzenbewertung und ökonomische Bewertung eingeschlossenen Studien nach ethischen Aspekten gesichtet. Insgesamt wurden 33 Dokumente zur Aufbereitung ethischer Aspekte herangezogen. Die Zitate aus den relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

Die Checkliste nach dem sokratischen Prinzip [40] konnte vor allem krankheits- und zielgruppenbezogene Herausforderungen identifizieren, wobei nur wenige ethische Herausforderungen seitens der Interventionen vorlagen. Allerdings ist das Verständnis des Kontextes der ethischen Herausforderungen besonders wichtig, in dem die Interventionen Anwendung finden. Es fanden sich keine Studien, die spezifisch über Ethik und SAD berichteten. Da Letztere jedoch eine Subform der Major Depression darstellt, wurden die SAD-bezogenen Herausforderungen mit jenen gleichgesetzt, die mit einer generellen Depressionserkrankung einhergehen. Dies kann ebenso durch ein pathophysiologisches SAD-Modell begründet werden, das auf einem sogenannten dualen Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Dual Vulnerability Model) basiert. Dieses Modell besagt, dass sich eine „SAD in einem Individuum durch eine Kombination aus signifikanten saisonalen Faktoren (zum Beispiel Energie, Schlaf, Appetit) [Saisonbedingter Faktor] und der Anfälligkeit für sekundäre Depressionssymptome (Niedergeschlagenheit, Schuld, Angststörung, Grübelei) [depressionsspezifischer Faktor] herausbildet“ [158]. Bei Individuen mit bereits erhöhtem depressionsspezifischen Faktor im Vergleich zum saisonbedingten Faktor besteht die Möglichkeit, dass sich kein Muster einer SAD zeigt, sich jedoch „dies als nicht saisonale Depression (oder andere Formen der Psychopathologie) manifestieren könnte“ [158], da die Anfälligkeit für sekundäre Depressionssymptome allgemein erhöht ist. Die größten

Herausforderungen betreffen demnach die Erkrankten (Vulnerabilität und Schadensvermeidung), die Erkrankung (SAD als Krankheit, Stigma, Unterdiagnose, Medikalisierung, Autonomie), die Interventionen und Vergleichstherapien (Nutzen-Schaden-Verhältnisse) sowie das vorliegende Assessment. Diese und weitere, als weniger relevant eingeschätzte, ethische Aspekte können Tabelle 35 am Ende dieses Abschnitts entnommen werden.

A5.1.2.1 Ethische Herausforderungen in der Patientenzielgruppe

Vulnerabilität

In Ländern des deutschsprachigen Raums sind rund 2,5 % der Bevölkerung von SAD betroffen, wobei 80 % der Betroffenen im darauffolgenden Jahr eine wiederkehrende depressive Episode erleiden [104]. Neben den typischen Symptomen einer Depression wie Niedergeschlagenheit, Antriebslosigkeit, Desinteresse sowie Konzentrationsstörung werden SAD-Patientinnen und -Patienten auch von Symptomen wie Wutattacken, Schlafsucht (70 bis 90 %), gesteigerter Appetit (70 bis 80 %), Appetit auf Kohlenhydrate (80 bis 90 %) und Gewichtszunahme (70 bis 80 %) begleitet [16]. Daher ist die Vulnerabilität der von SAD Betroffenen hier von besonderer ethischer Bedeutung. Winkler et al. 2002 zeigten, dass doppelt so viele Frauen wie Männer von einer SAD betroffen sind, beginnend im frühen Erwachsenenalter. Bei circa der Hälfte der SAD-Patientinnen und -Patienten war eine psychiatrische Erkrankung in der Familie bekannt [97]. Zusätzlich „neigen SAD-Erkrankte zu serotonergen Komorbiditäten wie beispielsweise dem prämenstruellen Syndrom, Alkoholmissbrauch und Übergewicht“ [98]. SAD-Erkrankte weisen deshalb eine erhöhte Vulnerabilität auf, da es aufgrund der Erkrankung zu einem negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die sozialen Fähigkeiten und den Beschäftigungsstatus kommt, welcher sich in der Häufigkeit der Krankenstandtage zeigt (laut ICD-10 bedeutet das 0,36 Krankentage pro Monat) [6,8,159]. Wenn man den Zusammenhang zwischen Beschäftigung und Depression betrachtet, ist bei depressionserkrankten Personen die Wahrscheinlichkeit, „arbeitslos zu sein, 2-fach erhöht und diese sind ebenso einem erhöhten Armutsrisiko und sozialer Ausgrenzung ausgesetzt“ [99].

Schadensvermeidung

Die ethische Notwendigkeit der Behandlung einer Depression ergibt sich aus dem Prinzip der Schadensvermeidung. Da sich eine unbehandelte Depression stetig verschlechtern kann und eine Bedrohung für die Gesundheit im Allgemeinen darstellt, ist die Behandlung der Depression wichtig, um zukünftig eintretende Schäden zu vermeiden. Beispielsweise können durch die hohen Konzentrationen von Stresshormonen zerebrale Schäden hervorgerufen werden [99,100]. Mit Depression geht auch ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt einher [101]. Der Schutz der Depressionserkrankten ist von besonderer

Bedeutung, weil laut Magnusson et al. 2005 „22 bis 42 % der SAD-Patientinnen und -Patienten 5 bis 11 Jahre nach der Diagnose nach wie vor an der Erkrankung leiden. Bei 33 bis 44 % entwickelte sich in den darauffolgenden Episoden ein nicht saisonales Krankheitsbild. Weitere 6 % der Patientinnen und Patienten wiesen subsyndromale SAD auf, und bei 14 bis 18 % der Patientinnen und Patienten konnte die Erkrankung vollständig ausheilen“ [10].

A5.1.2.2 Ethische Herausforderungen bezüglich der Erkrankung

SAD – eine Erkrankung?

Da speziell bei SAD diskutiert wird, ob es sich um eine Erkrankung oder eine generelle Begleiterscheinung des Winters handelt, stellen SAD und Depression im Allgemeinen ein relevantes ethisches Thema dar [103]. Einerseits lässt sich eine SAD durch den zuvor erwähnten biologische Ansatz erklären: Patientinnen und Patienten leiden an einem saisonalen Faktor (ausgelöst durch den Wechsel von Sommer auf Herbst und Winter) sowie einem depressionsspezifischen Faktor (die Entwicklung von sekundären Depressionssymptomen in Wechselwirkung mit dem saisonalen Faktor) [158]. Dem stehen jedoch auch die allgemeine gesellschaftliche Erfahrung bezüglich „Wintermüdigkeit“ und eine soziale Theorie der Depression gegenüber, die Depression als eine gesellschaftliche Voreingenommenheit (sozialer Bias) gegenüber verstimmten Individuen interpretiert. Argumentiert wird, dass die Gesellschaft bestimmte Normen festlegt, die offenen, freundlichen und nicht depressiven Persönlichkeiten zu Gute kommen. Die Entwicklung einer Depression könnte daher als normale Reaktion auf diese Gesellschaftsstrukturen folgen [102,105]. Deshalb bedarf es einer grundlegenden Veränderung von Gesellschaftsstrukturen, damit nicht nur die daraus resultierenden normalen Emotionen behandelt werden.

Stigma

Laut den Erfahrungen von SAD-Betroffenen mangelt es Ärztinnen und Ärzten, insbesondere Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern, an Bewusstsein für die Krankheit [104]. Diese Stigmatisierung vonseiten der Leistungsanbieter könnte bedeuten, dass eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung von SAD versäumt werden [99]. Durch diese fehlende Anerkennung der Krankheit kommt es bei Patientinnen und Patienten zu Selbstzweifel, ob Lustlosigkeit, sozialer Rückzug und eine depressive Stimmung nicht eventuell zu den üblichen Charakteristika des Winters gehörten und gar keine Erkrankung darstellten [104]. Ein Beispiel für eine soziale Hürde findet sich im Rahmen des Versicherungsschutzes in Schweden wieder. SAD-Patientinnen und -Patienten berichten, „dass sie bezüglich der Diagnose einer SAD und einer Nichterstattung einer Lichttherapie seitens des Gesundheitssystems vor einem Dilemma standen“ [6]. „Die Verbindung zwischen Depression und einer negativen Selbstbewertung mit verringerter Selbstachtung ist bekannt und kann durch die gegebenen Unklarheiten zusätzlich verstärkt werden“ [160].

Versäumnis der Diagnose (Unterdiagnostik)

Aufgrund der Herausforderungen durch Stigmatisierung und Voreingenommenheit seitens des medizinischen Fachpersonals betonen Patientenvertretungen die Diagnoseungerechtigkeit im Vergleich zu physischen Erkrankungen, bei denen das Versäumnis einer Diagnose inakzeptabel wäre [99]. Es wird geschätzt, dass bei Verdacht auf eine Depression nur 25 bis 33 % der Erkrankten Hilfe aufsuchen [100]. Folglich muss die Angemessenheit des Behandlungspfades für jene, die Hilfe aufsuchen, besonders bedacht werden. Als Beispiel können hier die USA genannt werden, wo „85 % der Antidepressiva von nicht psychiatrisch geschulten Ärztinnen und Ärzten sowie Krankenschwestern und -pflegern verschrieben werden. Von den Behandelten erhalten wiederum nur 11 % im Rahmen der Primärversorgung eine angemessene Therapie (gemeint sind hier die Dosierung, Ansprechraten, Verlaufsuntersuchung)“ [100].

Medikalisierung

Dem Versäumnis der Diagnose soll nun die Frage der Medikalisierung entgegengestellt werden, bei der die menschliche Verfassung als eine Sammlung rein medizinischer Zustände definiert und behandelt wird. Bei Medikalisierung ist es wesentlich, das Ausmaß der Erkrankung abzuschätzen, um zu beurteilen, in welchem Umfang die Symptome noch als harmlose Wintermüdigkeit gelten und daher keiner Behandlung bedürfen. So wird argumentiert, dass man dem Behandlungszwang widerstehen sollte, der Patientinnen und Patienten bei normalen Reaktionen auf den Winter Therapien aufzwingt, nur weil diese verfügbar sind [161]. So sollte beispielsweise die Verwendung von kosmetischer Pharmakologie vermieden werden, bei der Arzneien rein als „Stimmungsaufheller“ eingesetzt werden statt zur Heilung grundlegender Ursachen beizutragen [102,105].

Das Thema der Medikalisierung ist auch aus einer religiösen Perspektive von Interesse. Aus dieser Sicht betrachtet, ist Depression eher eine spirituelle Aufgabe, wie am Beispiel des jesuitischen Priesters Moorehead ausgeführt werden kann. Dieser beschreibt seine Erfahrungen mit einer Depression im Lichte von Faulheit, spirituellem Stolz oder moralischer Schwäche und damit als jenes Elend, das einst von der katholischen Kirche als „acedia“ bezeichnet wurde [162]. Nach einem religiösen Verständnis könnte es sich bei einer Depression um eine moralische Angelegenheit und „ein bedeutendes Zusammentreffen von problematischen Beziehungen, Aktivitäten, Werten und der Selbstachtung“ handeln [102]. Damit könnte die religiöse Interpretation ein Gefühl der Zweckmäßigkeit von Leidenserfahrungen bieten.

Autonomie

Eine der Hauptschwierigkeiten im Bereich der Erfahrung und Behandlung von Depression ist mit Herausforderungen der Autonomie, der authentischen Persönlichkeit und der Entscheidungsfähigkeit verbunden. Das Vorhandensein von Depressionssymptomen schädigt die Autonomie durch „verminderte Energie, Begeisterung, Konzentration, Hoffnung, Optimismus, Selbstachtung und Selbstrespekt“ [102,105]. Ein Ziel der Gesundheitsfürsorge ist die Wiederherstellung der autonomen und authentischen Persönlichkeit, die spezielle Werte, Wünsche oder Lebenspläne unverfälscht wiedergibt [108,161]. Allerdings ist gerade die Frage nach der authentischen Persönlichkeit im Fall einer Depression äußerst schwierig zu beantworten. Während die essentialistische Perspektive der Authentizität nur ein wahres Selbst sieht, das durch Interventionen wiederherzustellen versucht wird, betrachtet die Prozessperspektive das Selbst als prinzipiell nichts Gegebenes, sondern als etwas, was einem permanenten Wandel [102,105] unterliegt. Schwierigkeiten aus der Prozessperspektive entstehen nun bei der Entscheidung, welches Selbst wiederherzustellen oder beizubehalten ist – besonders aufgrund der Tatsache, dass die Einnahme von Antidepressiva die Persönlichkeit beeinflusst. Damit autonome und authentische Entscheidungen getroffen werden können, benötigen Individuen ein bestimmtes Maß an Entscheidungsfähigkeit, die jedoch während einer depressiven Episode zu Herausforderungen der Patientinnen und Patienten führen kann [162].

A5.1.2.3 Ethische Herausforderungen, die Interventionen betreffend

Nutzen-Schaden-Verhältnis der infrage kommenden Interventionen und soziale Ungleichheit

Obwohl beide Interventionen nur minimale normative Herausforderungen aufweisen und relativ unumstritten sind, verbleiben doch einige ethische Schwierigkeiten. Beide versuchen die geringe Lebensqualität von saisonal depressiven Patientinnen und Patienten zu verbessern, wobei die größten Schwierigkeiten das Nutzen-Schaden-Verhältnis und die soziale Ungleichheit betreffen. Für Vitamin-D-Therapie ist die Datenlage zu Nutzen und Schaden nicht ausreichend. Im Falle der Lichttherapie müssen neben dem durch Metaanalysen erbrachten Hinweis auf einen Nutzen auch die nicht auszuschließenden Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Kopfschmerz, Augenbelastungen, Schlafstörungen und Schlaflosigkeit erwähnt werden [14]. Erkrankte empfanden Lichttherapie in der Umsetzung als zeitaufwendig, da eine Behandlung täglich erfolgen sollte und sich dies schwierig in den Lebensalltag sowie in das Familienleben einfügen lässt [104]. Die soziale Ungleichheit entsteht dadurch, dass es sich um Selbstzahlerleistungen (mit ggf. Zuzahlungen durch die jeweiligen geseztlichen Krankenkassen) handelt und auf Seite der Patientinnen und Patienten der Wunsch nach Kostenerstattung durch die GKV besteht. Dazu kommt, dass diese bei der Wahl der Lampe nicht immer unterstützt werden [104]. Ebenso werden die Erkrankten beispielsweise eher zu

pharmakologischen Therapien „ge-nudged“, die vom Versicherungsträger vergütet werden, obwohl weniger invasive Methoden von Betroffenen generell bevorzugt werden würden [104].

Nutzen-Schaden-Verhältnis der Vergleichstherapien

Die ethischen Herausforderungen von Antidepressiva 2. Generation beinhalten ein unklares klinisches Nutzenprofil. Ein systematischer Review ließ keine Schlüsse über deren Wirksamkeit zur Behandlung der SAD zu [23]. Auch der Vergleich von Lichttherapie mit dem Antidepressivum Fluoxetin erlaubte keine Rückschlüsse auf die Überlegenheit einer Intervention. Es zeigte sich jedoch ein Anhaltspunkt, dass Fluoxetin mehr Nebenwirkungen als Lichttherapie verursacht. Bekannte Nebenwirkungen von Fluoxetin sind beispielsweise Benommenheit, Schwindel, Schwäche, laufende Nase, Halsentzündung, Kopfschmerz, grippeähnliche Symptome, Übelkeit, Diarrhö, Appetitlosigkeit, Gewichtsreduktion, verminderter Sexualtrieb, Impotenz, Orgasmusprobleme, Mundtrockenheit, starkes Schwitzen, Brustschmerzen, schwerer Schwindel, schmerzhafte Erektion oder Suizidgedanken [23]. Daher scheint das nicht ausreichende klinische Nutzenprofil von Fluoxetin, verglichen mit den möglichen Nebenwirkungen, zu einem negativen Nutzen-Schaden-Verhältnis zu führen. Auch der Vergleich zwischen Lichttherapie und kognitiver Verhaltenstherapie ließ keinen Schluss über die Überlegenheit einer Therapie zu. Allerdings gilt es zu beachten, dass der für eine Psychotherapie zu erbringende Zeitaufwand eventuell ein Hindernis für die Patientinnen und Patienten darstellt [104,106].

A5.1.2.4 Ethische Herausforderungen bezüglich des Assessments

Mögliche ethische Herausforderungen dieses HTAs betreffen die Wahl der Vergleichstherapien und die gesundheitsökonomischen Analysen. Die Wahl der Vergleichsinterventionen kann das Nutzen-Schaden-Profil der bewerteten Technologie verändern. Im vorliegenden Bericht wurden alternative Vergleichstherapien wie beispielsweise die Umstellung der Ernährung oder sportliche Übungen nicht berücksichtigt, daher kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie im Vergleich zu diesen Maßnahmen verhält. Ungeeignete Perspektiven, Diskontierungssätze oder Schwellenwerte können die Ergebnisse von gesundheitsökonomischen Analysen verfälschen und somit den Entscheidungsprozess (in dem gesundheitsökonomische Analysen je nach Kontext ein wesentlicher Bestandteil sind) beeinflussen. Die verwendeten gesundheitsökonomischen Studien kamen beide aus dem US-amerikanischen Kontext und nahmen die Perspektive des Leistungsanbieters ein. Nur eine Studie berücksichtigte die Perspektive der Patientinnen und Patienten, war jedoch auch dadurch limitiert, dass Kosten der Leistungsanbieter, Reisekosten sowie Einkommensverluste eingeschränkt dargestellt wurden [84,85]. In den Studien wurden keine Diskontierungssätze

angewendet oder erwähnt und nur Inflationsanpassungen durchgeführt [84,85]. Ebenso waren in einer der Studien keine Referenz- bzw. Schwellenwerte angeführt [84].

Tabelle 35: Ethische Aspekte

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
1. Was sind die moralisch relevanten Aspekte, bezogen auf die Erkrankung und die Patientinnen- bzw. Patientengruppe?	Größe der Krankheitslast, die bei dieser Bewertung von Relevanz ist	2 bis 8 % der europäischen Gesamtbevölkerung, je nach Breitengrad, und 2,5 % der deutschsprachigen Bevölkerung sind von SAD betroffen. Bei rund 80 % der Erkrankten tritt die depressive Episode, die mit einer wesentlichen Lebensqualitätsminderung einhergeht, im nächstfolgenden Winter wieder auf.	"[SAD] affects 2-8 % of the total population in Europe, depending on latitude. In German-speaking countries approximately 2.5 % of the population suffers from SAD. About 80 % of those diagnosed with this illness will face a recurrent depressive episode the following winter, which has detrimental effects on their quality of life." [104]
		An SAD Erkrankte können neben den Symptomen der typischen Depression (Niedergeschlagenheit, Antriebsstörung, Desinteresse, Konzentrationsstörung) auch atypische Symptome aufweisen (Schlafsucht 70 bis 90 %, Heißhunger 70 bis 80 %, insbesondere auf Kohlenhydrate 80 bis 90 %, Gewichtszunahme 70 bis 80 %). Übermäßige Reizbarkeit sind bei 75 % der SAD-Patientinnen und -Patienten besonders im Herbst / Winter möglich, und auch Wutanfälle sind für eine SAD typisch.	"Patients suffering from SAD exhibit typical depressive symptoms like low mood, lack of drive, decrease in interest and lack of concentration. In addition, patients tend to exhibit a specific symptom cluster related to atypical depression. These symptoms are hypersomnia (70-90 % of SAD patients), increased appetite (70–80 %), carbohydrate craving (80-90 %) and weight gain (70-80 %). Furthermore, about three quarters of patients show increased irritability in fall/winter, and anger attacks seem to be especially prevalent in SAD." [16]
	Schadenvermeidung und akute Behandlung von Depressionen zur Vermeidung künftiger Schäden	Je länger die Erkrankung unbehandelt bleibt, desto belastender werden nicht nur die Beschwerden der Patientin bzw. des Patienten, sondern auch die Forderungen, die an öffentliche Geldmittel zur Unterstützung bei Leistungsminderung gestellt werden.	"The longer depression goes untreated, the more debilitating the condition becomes, which in turn leads to even greater strain on national disability funds." [99]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
		Stresshormonkonzentrationen im toxischen Bereich, ausgelöst durch schwere Formen der Depression, können Schädigungen am Gehirn bewirken.	"One impact of severe depression is the possibility of brain damage caused by toxic levels of stress hormones." [100]
		Depression gilt als Risikofaktor für koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt und instabile Angina pectoris.	"Depression is a risk factor for both ischemic heart disease and myocardial infarction … [and it] … is also associated with a worse prognosis in patients with unstable angina." [101]
		Klinischen Befragungen bzw. Aufzeichnungen zufolge leiden 22 bis 42 % der SAD-Patientinnen bzw. -Patienten 5 bis 11 Jahre nach der Diagnose immer noch an der Erkrankung. Bei 33 bis 44 % entwickelte sich in darauffolgenden Episoden ein nicht saisonales Krankheitsbild. Rund 6 % wiesen subsyndromale SAD auf, und bei 14 bis 18 % der Betroffenen konnte die Erkrankung vollständig ausheilen.	"After a period of 5-11 years from the initial diagnosis, 22 % to 42 % of patients were still suffering from SAD, as assessed by structured clinical interviews and collateral records, while 33 % to 44 % had developed a non-seasonal pattern in subsequent episodes. The remaining patients (~6 %) had subsyndromal SAD, or the disorder resolved completely in 14 % to 18 % of the patients." [163]
	Vulnerabilität von Patientinnen bzw. Patienten, die das Ziel der Intervention sind	Frauen sind vermutlich aufgrund der hormonellen Gegebenheiten signifikant öfter von komorbiden psychiatrischen Störungen betroffen als Männer. 48,8 % der patientenbezogenen Familienanamnesen lassen auf eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit der Patientinnen und Patienten schließen, die bei der Erstuntersuchung durchschnittlich 41 Jahre alt sind.	„Frauen wiesen häufiger eine komorbide psychiatrische Störung auf als Männer (42,7 % versus 19,0 %; 'χ2 = 25,553, df = 1, p < 0,001). Dieser Unterschied erklärt sich vor allem durch das Vorliegen eines PMDS (prämenstruelles dysphorisches Syndrom) bei 42,2 % aller Frauen in unserer Studie.“

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
			„Bei 48,8 % unserer Patienten war eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen bei erstgradig Verwandten zu erheben. 40,0 % gaben eine Erkrankung aus dem depressiven Formenkreis, 6,9 % ein Alkoholabhängigkeitssyndrom, 2,1 % eine schizophrene Erkrankung bei Verwandten 1. Grades an.“ „Das Durchschnittsalter bei der Erstuntersuchung betrug 41,1 ± 12,9 Jahre.“ [97]
		Klinischer Erfahrung zufolge weisen einige SAD-Patientinnen und -Patienten Komorbiditäten im Zusammenhang mit serotonergen Dysfunktionen (z. B. Prämenstruelles Syndrom, Alkoholmissbrauch, Übergewicht) auf.	“According to our clinical experience, many SAD patients also exhibit comorbidity with other disorders linked to serotoninergic dysfunction, like premenstrual syndrome, alcohol abuse, and overweight.” [98]
		Das Persönlichkeitsprofil von SAD-Patientinnen und -Patienten wird von gesteigerter Aufgeschlossenheit sowie erhöhtem Neurotizismus geprägt und kann, anders als bei nicht saisonaler Depression, Grund für persönlichkeitsbezogene Verletzbarkeit sein. SAD können in eine Art duales Diathese-Stressmodell (Dual Vulnerability Model) eingebettet werden. Eine SAD entwickelt sich durch eine Kombination aus saisonalen Faktoren und depressionsspezifischen Faktoren (Anfälligkeit für sekundäre Depressionssymptome oder Disstresssymptome). Die Erkrankung kann sich bei besonders hoher saisonaler Symptomanfälligkeit	“… the personality profile of patients with SAD appears distinct from that of non-seasonal depressed patients and norms. The combination of elevated openness and moderately elevated neuroticism was relatively specific to SAD and may be important in personality-based vulnerability to SAD.” “… [it] can be interpreted in the context of a dual vulnerability model … [where] … SAD develops when an individual has a combination of significant seasonal physiological symptoms (e.g. energy, sleep, appetite) [seasonality factor] and a vulnerability to develop

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
		und einer bereits bestehenden Neurotizismusneigung als nicht saisonale Depression manifestieren.	secondary depression symptoms (e.g. low mood, guilt, anxiety, rumination) [depression factor]." "Vulnerability to distress symptoms in response to seasonal changes in physiological symptoms is associated with neuroticism and is a component of the depression factor. Individuals with high levels of seasonality (openness) but too high of a loading on the depression factor (neuroticism) may not show a pattern of SAD because their higher level of vulnerability to distress may manifest as non-seasonal depressive episodes (and other forms of psychopathology)." [158]
		Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Breitengrad und der Depressionshäufigkeit konnte in Nordamerika gezeigt werden, in Europa zeichnet sich nur ein Trend in diese Richtung ab.	"The influence of latitude is sometimes unclear, though, but prevalence in North America is two times higher compared to Europe. A significant correlation between latitude and prevalence was found in North America, but in Europe only a trend in the same direction was found. Studies in some northern European countries have shown more mixed results." [111]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
2. Was sind die ethischen, sozialen, kulturellen, rechtlichen und religiösen Herausforderungen in Bezug auf die Technologie?	Depressionen stellen eine Herausforderung für die individuelle Autonomie dar, insbesondere im Zusammenhang mit der authentischen Persönlichkeit der depressiven Patientin bzw. des depressiven Patienten. Folglich ist eine Depression auch mit Fragen der Identität, der Entscheidungsfreiheit und der echten freien Entscheidung verbunden.	Krankhafte Depression schränkt in unterschiedlicher Weise die Selbstständigkeit ein. Dazu zählen u. a. die Verminderung von Energie, Enthusiasmus, Konzentration, Hoffnung, Optimismus, die Verminderung des Selbstwertgefühls und der Selbstachtung.	"Pathological depression damages autonomy, in varying degrees. It does so by reducing energy, enthusiasm, concentration, hope, optimism, self-esteem, and self-respect." [102,105]
		Das Ziel des Gesundheitswesens ist die Wiederherstellung von Autonomie und Authentizität.	"Health care seeks to restore autonomy as authenticity … [it] seeks to restore the self that is threatened or disabled by disease and injury, whether physical or emotional." [108,161]
		Die Autonomie ist verknüpft mit Authentizität, welche entweder als das eine, wahre Selbst mit einer bestimmten bevorzugenden Ansicht definiert oder als der persönliche Verwandlungsprozess interpretiert werden kann. Die Autonomie gibt einem Individuum damit die Entscheidungskraft über die eigene Identität. Diese kann allerdings durch Medikamente verändert werden.	"Autonomy is tied to authenticity. An essentialist view of authenticity says there is one true self for each of us, typically a higher self-defined in terms of a favoured value perspective (such as a particular religious viewpoint). A more plausible process view acknowledges that we can shape ourselves in many different directions." [102] 69 "Autonomy has a role in personal decisions about the identity we affirm … drugs can substantially alter a personality, thereby raising the question, 'Whose autonomy are we out to preserve?' … Given our traditions of valuing individuality, presumably individuals have the right to make their decisions about whether to use legally prescribed drugs … The 'selves' at issue are not givens … The construction is never achieved once and for all.

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
		Authentische Persönlichkeit bedeutet, dass die Handlungen eines Individuums jene Werte, Einstellungen, Motivationen und Lebenspläne reflektieren, nach denen es zu leben wünscht.	It is an ongoing struggle within the framework of one's past, social present, and projected future." [102,105] "Authenticity requires that 'actions faithfully represent the values, attitudes, motivations, and life plans that the individual personally accepts upon due consideration of the way he or she wishes to live.'" [161]
		Damit eine unabhängige Entscheidung getroffen werden kann, muss eine Person die Fähigkeit dazu besitzen, denn ohne diese Entscheidungsfähigkeit wird die persönliche freie Wahl nichtig gemacht. Der Moment der Entscheidung selbst ist eher von Bedeutung als ihr Inhalt oder Entscheidungsträger. Die Voraussetzung der persönlichen Handlungsfähigkeit erfordert nun die Übereinstimmung der zur Sprache gebrachten Wünsche einer Person mit bestehenden und dauerhaften Wünschen.	"In order to make an autonomous decision, an individual must have capacity – that is, the person's ability to make a decision must meet a certain minimum standard. If a person lacks capacity, their decision may be overridden as it will not be taken to reflect a genuine free choice." "… functional approach to competence … focuses on whether a person can demonstrate threshold decision-making ability, rather than … [focusing on] … the content of the decision (an 'outcomes' approach) or whether the decision-maker is one of a class of persons who are deemed to be incompetent (a 'status' approach)." "The 'agency' requirement … [states that] … consideration should be given to the degree to which a person's expressed desire is consistent with stable and enduring desires … that are consistent over time." [162]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
	Depression ist mit Fragen bezüglich Würde, Selbsteinschätzung und Stigmatisierung verbunden.	Es besteht eine Verknüpfung zwischen Depression und einer negativen Selbsteinschätzung, die wiederum auf einem geringen Selbstwertgefühl basiert.	"There is a well established link between depression and negative self-evaluations, including lowered self-esteem." [160]
		Voreingenommenheit gegenüber Depressionserkrankten führt zur Selbstverurteilung der Patientinnen bzw. Patienten und verzögert nicht nur deren Diagnose und Behandlung, sondern verhindert auch deren Genesung.	"… many people – including policy-makers and healthcare providers – hold negative attitudes towards people with depression resulting in isolation, self-stigma and a lack of services … Self-stigma undermines the ability of people to work towards their own recovery whilst stigma amongst health care providers means that opportunities to recognize and treat depression are missed." [99]
	Im westlichen Verständnis von Depression projizieren wir unsere soziale Voreingenommenheit auf Menschen, die von der aufgeschlossenen und freundlichen sozialen Norm abweichen.	Depression ist das Resultat des gemeinschaftlichen Zusammenbruchs und kann als Reaktion auf ausgrenzende Gesellschaftsstrukturen betrachtet werden. Die Gesellschaft bevorzugt offene, freundliche und nicht depressive Persönlichkeitsprofile und kann bereits leicht verstimmte Individuen zu einer Medikamenteneinnahme verleiten. Diese Strukturen sollten grundlegend verändert und nicht nur die daraus resultierenden Emotionen angepasst werden.	"Our society favours outgoing, friendly, non-depressed personalities, and Prozac [2nd generation anti-depressant] highlights this cultural preference." [102] "… much of what psychiatrists 'call mental illness is nothing more than a political designation sold as science.' In particular, rather than a psychiatric disorder, depression is a manifestation of the breakdown of community. As such, it can be 'a normal response to pathological social structures,' and we should change those disintegrating community structures rather than 'cure' normal emotional responses to them. …

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
		Neben der 2-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit, arbeitslos zu sein, sind depressionserkrankte Personen auch einem erhöhten Armutsrisiko und sozialer Ausgrenzung ausgesetzt.	depression arises out of an enormously complicated, constantly shifting, elusive concatenation of social circumstance, individual temperament, and biochemistry." [102,105] "The social bias against mildly dysthymic individuals can pressure them into using medication." [102] "People with depression, are twice as likely to be unemployed. They also run a much higher risk of living in poverty and social marginalization." [99]
		Die Behandlung von Depression soll Normalität in den Alltag bringen.	„Durch die Krankenbehandlung sollen die Gesundheit, die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit, für die lebenswichtigen persönlichen Bedürfnisse zu sorgen, nach Möglichkeit wiederhergestellt, gefestigt oder gebessert werden." [164]
		Da laut schwedischem Gesundheitssystem die Behandlung mit Lichttherapie bei SAD nicht zulässig war, kam es laut Auskunftspersonen zu schwierigen Situationen.	"Some informants experienced a dilemma because they knew the diagnosis [SAD] and the treatment [light therapy] were not considered legitimate in the Swedish health care." [165]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
	Der religiöse Erklärungsansatz betrachtet Depression als moralisches Problem.	Depression hat oft eine moralische und eine therapeutische Komponente. Aus katholisch-moralischer Sicht liegen Gründe für Depression möglicherweise in der Nichteinhaltung der christlichen Praxis (Moorehead) und sind keine Frage der Synapsen. Einseitige Interpretationen vernachlässigen die Möglichkeit, dass für das Thema Depression sowohl Fragen über Werte als auch solche der Biologie von Bedeutung sind.	"In general, much depression has both health and moral dimensions. Depression is a moral matter when it is a potentially meaningful encounter with troubled relationships, activities, values and self-respect. It is a therapeutic matter when it is a clinical syndrome of mood disorder, cognitive dysfunction, low self-esteem, and chemical imbalance." "Moorehead explained his depression in terms of his religious tradition. His problem arose from laziness, spiritual pride, and moral weakness, the affliction the Catholic Church once called "acedia" and regarded as an occasion for spiritual self-scrutiny … [however,] to understand [Moorehead's] illness we need to consider synapses, not sin." "[Both] one-sided interpretations … neglect the possibility that much depression is about both values and biology … Alienated, self-doubting, and cut off from usual support systems, [Moorehead] was in a crisis that had moral, spiritual, and biological dimensions." [102]
	Es wird argumentiert, dass die Erfahrung von Leid, das mit einer Depression verbunden ist, einen Zweck erfüllt.	Sowohl aus weltlicher als auch aus geistlicher Perspektive kann Leid, das wesentlich für ein wahrhaftiges Selbst ist, eine bedrohliche oder erzeugende Wirkung auf die persönliche Sinnhaftigkeit haben.	"On both secular and theological accounts, the experience of suffering may either threaten or afford a sense of purpose that is constitutive of an authentic self." [161]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
	Es wird argumentiert, dass eine Anpassung der kognitiven Verhaltenstherapie an den spirituellen Glauben der Patientinnen und Patienten ihre Wirksamkeit verbessert.	Die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie könnte für Patientinnen und Patienten durch die Berücksichtigung ihrer spirituellen Überzeugungen und Werte verbessert werden. Damit könnten eine schnellere Erholung, die bessere Therapieeinhaltung, weniger Rückfälle nach Behandlung und weniger Therapievariabilität erreicht werden.	"Efficacy [of cognitive behavioural therapy (KVT)] may be enhanced for some clients … by modifying cognitive behavioural therapy with beliefs and values drawn from clients' spiritual narratives. Potential enhancements include faster recovery, improved treatment adherence, lower post treatment relapse, and reduced treatment disparities." [106]
	Fragen hinsichtlich der Verteilungsgerechtigkeit, insbesondere die Frage der Gerechtigkeit beim Zugang zur Behandlung	Obwohl die Allgemeinmedizin die erste Anlaufstelle von SAD-Betroffenen darstellt, ist die fachliche Kompetenz der Ärztinnen und Ärzte beschränkt. Schwierigkeiten gestalten sich für Betroffene auch bei der Auswahl der Psychotherapeutin bzw. des Psychotherapeuten, oftmals aufgrund unzureichender Terminverfügbarkeit. Auch Therapiekosten, vor allem jene der Lichttherapie, sowie Psychotherapie und deren Abdeckung sorgen für Barrieren.	"… patients often reported a lack of knowledge and awareness about SAD amongst their physicians, especially general practitioners. Upon noticing symptoms, most of the patients first consulted their general practitioners. However, none of the general practitioners consulted diagnosed SAD in the patients interviewed." "… patients described difficulties in finding the "right" psychotherapist … [and] … finding a therapist within a reasonable timeframe was [also] challenging … [Furthermore,] … [c]osts of treatment play a role, especially with light therapy and psychotherapy. The lack of coverage in health insurance plans for light therapy devices and psychotherapy treatments posed barriers for patients ..."

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
			"Physicians also reported that the lack of health insurance coverage for certain treatments was problematic for many patients. On the other hand, when services were offered free of cost, insurance coverage acted as a facilitator …" [104]
	Unerwünschte Ereignisse wirken sich sowohl auf die Körperfunktionen der Patientinnen und Patienten als auch auf die Lebensqualität aus.	Da keine Studien zu Vitamin D gefunden wurden, kann kein Schaden-Nutzen-Verhältnis angegeben werden. Die Metaanalyse für die Lichttherapie gab einen Hinweis auf einen (höheren) Nutzen von Lichttherapie.	
		Die unerwünschten Nebenwirkungen der Lichttherapie stehen im Zusammenhang mit der Lichtaussetzung (Menge, Intensität und Dauer, Zeitpunkt, Lichtspektrum, Aussetzungsmethode). Auftretende Schlafstörungen (Ein- oder Durchschlafstörungen) liefern wichtige Informationen über einen etwaigen Anpassungsbedarf des Therapiezeitpunktes.	"Adverse events associated with light therapy can he attributed in part to the parameters of light exposure, including dose (intensity and exposure duration), timing, spectral content, and method of exposure (diffuse, focused, direct, indirect, and angle of incidence relative to the eyes). Importantly, the emergence of sleep disturbances provides an important information toward adjustment of treatment timing: if evening light is scheduled too late, one often sees initial insomnia and hyper-activation. If morning light is timed too early, one often secs premature awakening with the inability to resume sleep." [166]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
	SAD sowie die Lichttherapie bei SAD wirken sich auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus.	SAD-Betroffene berichten von einer deutlich geminderten Lebensqualität während der Wintermonate. Durch die Behandlung mit Lichttherapie oder mit Antidepressiva kommt es laut deren Empfinden gleichermaßen zu Verbesserungen.	"Patients with SAD report markedly impaired QoL during the winter months. Treatment with light therapy or antidepressant medication is associated with equivalent marked improvement in perceived QoL." [54]
	Alternativen zur Vitamin-D-Therapie und zur Lichttherapie gehen mit Nutzen und Schaden einher.	Eine plötzliche Verbesserung der Symptome nach kognitiver Verhaltenstherapie kann unabhängig von Therapieart oder klinischem Zustand der Patientin bzw. des Patienten auftreten.	"'Sudden gains' is a robust phenomenon that has been found to occur among a variety of psychotherapies, clinical conditions, settings, patient populations, and differing levels of therapist expertise… About 40 % of patients receiving cognitive therapy for depression experience large symptom improvement following a critical session, and cognitive changes appear to account for these sudden and dramatic changes." [167]
		Obwohl Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte schnelle Lösungen bevorzugen, sollten Antidepressiva nur wenn unbedingt notwendig angewendet und alternative Behandlungsmethoden bevorzugt in Betracht gezogen werden.	"Anti-depressive medications should be used only when they are necessary. Both patients and physicians like 'quick fixes'. However, sometimes tablets should be replaced with other treatment modalities." [168]
		Durch den Mangel an signifikanten Belegen zum Effekt von SGAs bei SAD kann keine klare Schlussfolgerung gezogen werden.	"Evidence for the effectiveness of second generation anti-depressants (SGAs) is limited to one small trial of fluoxetine compared with placebo, which shows a non-significant effect in favour of fluoxetine, and two small trials comparing fluoxetine against light therapy,

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
			which suggest equivalence between the two interventions. The lack of available evidence precludes the ability to draw any overall conclusions on the use of SGAs for SAD." [23]
		Die gesteigerte Aktivität bei SGA-Einnahme in den ersten 4 bis 6 Wochen wird von Patientinnen und Patienten als unangenehm empfunden und führt daher oft zur Absetzung der Medikamente. Allerdings nehmen erst nach diesem Einnahmezeitraum die Nebenwirkungen dann stetig ab.	"This is a side effect [of SGAs] referred to as activation; which is experienced as increased energy, anxiety, and/or agitation typically emerging several hours after taking the first dose. In individuals with this version of major depressive disorder, such acute-onset side effects often result in abrupt patient-initiated discontinuation (the side effects often scare patients and may make them very reluctant to go through another antidepressant trial). Thus, although after 4-6 weeks of treatment … [SGAs] … often begin to significantly reduce both depression and anxiety symptoms, the initial few weeks of treatment can be very challenging and many patients drop out of treatment." [100]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
3. Was sind die moralischen Herausforderungen der strukturellen Änderungen, die mit der Gesundheitstechnologie zusammenhängen?	Angemessenheit der Medikalisierung depressiver Symptome und das Problem der „Stimmungsaufheller“	Eine medizinische Behandlung von Depression sollte nicht einzig und allein mit dem Vorhandensein von spezifisch wirkenden Arzneien begründet werden. Im Bereich der psychischen Erkrankungen sollte demnach das medizinische Personal dem medikamentösen „Behandlungszwang“ widerstehen, da die Verarbeitung von Emotionen zu einem gewissen Grad zum menschlichen Dasein gehört. Obwohl die Entwicklung von leidensreduzierenden Pharmaka im vergangenen Jahrhundert zum relativen Therapieerfolg geführt hat, ist deren Angemessenheit im Rahmen der Depressionstherapie dennoch fragwürdig.	“Experiences of depression often, as it is argued, sometimes ‘appropriately’ accompany the real-life experiences of individuals and should not be medicalized simply because there may be an adequate treatment for that type of depression. Just as acute care medicine should resist the ‘technological imperative’—if it is technically possible, it must be tried—the mental health professions should resist a ‘treatment imperative’ that treats conditions simply because it is possible to do so.” “… it is deemed appropriate that someone who has lost a loved one goes through a period of mourning. A mourner’s pain—encompassing sadness, longing, regret, disappointment, and anger—serves as a sign of the importance of the one lost to the one who now mourns.“ “In the past century, pharmacological and psychotherapeutic interventions have been developed to relieve emotional, psychic, and existential pain. The development and relative success of such medical modalities of relief has led some to question the appropriateness of ‘treating our normal nihilism with Prozac’, of medicalizing normal suffering.” [161]
		Peter Kramer prägte den Ausdruck der „kosmetischen Psychopharmakologie“. Er bezieht sich auf Medikamente zur Stimmungskorrektur und nicht zur Behandlung der klinischen Ursache.	“Peter Kramer coined the expression ‘cosmetic psychopharmacology’ to refer to medicines used as mood elevators rather than cures for pathological conditions.” [102,105]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
	Frage der Unterdiagnose von Depressionen	Viele Betroffene haben kaum Zugang zu Leistungen, die sich mit dem breiten Symptomspektrum beschäftigen und hohe Qualitätsstandards aufweisen. Dies wäre im Bereich der physischen Erkrankungen kaum denkbar. Mittlerweile konnten kosteneffektive Interventionen zur Prävention und Behandlung von Depression gut belegt werden.	"More and more people are becoming unwell with depression and are unable to access good quality support when they need it that addresses the full range of symptoms. This would not be acceptable in any physical disease area and yet there is good evidence for cost-effective interventions, which can both prevent and treat depression." [99]
		Trotz der erschreckenden Anzahl und der Bemühungen, die Bevölkerung zu informieren, suchen nur 25 bis 33 % der Erkrankten Hilfe.	"Despite these grim statistics and massive efforts to educate the public regarding depression, it is estimated that only 25 %-33 % of those who suffer seek treatment." [100]
		Da viele Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner die Symptome der SAD nicht erkennen, werden Patientinnen und Patienten oft fehl- oder nicht diagnostiziert. Sie leiden daher permanent an den Symptomen und der Leistungsverminderung.	"One major barrier patients encountered when searching for help, was that general practitioners did not recognize SAD symptoms. Consequently, SAD patients often remain mis- or underdiagnosed and continued to suffer from symptoms and functional disability." [104]
	Herausforderungen für die Beziehung zwischen dem Fachpersonal der Gesundheitsberufe, möglicherweise verwandtes Problem der übermäßigen Verschreibung von Antidepressiva	Die medikamentöse Behandlung der Depression liegt oftmals in den Händen von Primärversorgungsanbietern, um Kosten zu sparen. Daher werden in den USA 85 % der Antidepressiva von nicht psychiatrisch geschulten Ärztinnen und Ärzten oder Krankenschwestern und -pflegern verschrieben. Nur 11 % der Behandelten bekommen so eine angemessene Therapie (Dosierung, Ansprechraten, Verlaufsuntersuchung).	"Most drug treatment for depression takes place in primary care medical settings. 85 % of prescriptions written in the United States for antidepressants are written by physicians and nurses that do not have specialty training in psychiatry. This is due in large part to managed care's efforts to cut costs … Yet, only 11 % of those treated for depression in primary care receive adequate treatment (in terms of dosing, time to response, and follow-up)." [100]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
		Recherchen zufolge ist die Behandlung von Depression im Rahmen der Primärversorgung nicht angemessen (nur 20 bis 30 % erhalten eine angemessene Behandlung), da die Ressourcen limitiert und psychologische Interventionen oft nicht verfügbar sind. Antidepressiva sind die am häufigsten verordnete, bei Patientinnen und Patienten aber unbeliebteste Therapieform. Sie setzen die verschriebenen Antidepressiva bald nach Therapiestart wieder ab.	"… research suggests that the treatment of depression in primary care is inadequate. Resources are limited in primary care and access to psychological interventions is often not available. Hence, antidepressants are the most commonly prescribed treatment, but are often not patients' preferred choice of treatment. An estimated 20-30 % of those identified as depressed in primary care settings receive adequate care and follow-up, and the majority of patients prescribed antidepressants discontinue them soon after initiation." [169]
		Die Aufspaltung der Depressionsbehandlung in medikamentöse Therapie und Psychotherapie gilt als Beispiel für ein ethisches Spannungsfeld.	"Some contexts for ethical tension are inherited, such as the split-care model of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of depression …" [170]
		Die Wahl der Behandlung und der weitere Verlauf der Therapie bei Patientinnen und Patienten hängen von der Verfügbarkeit von Ärztinnen und Ärzten sowie nicht ärztlicher Gesundheitsberufe und vom Gesundheitszustand der Patientin bzw. des Patienten ab.	"… when a patient calls a residency training clinic, a community mental health centre or managed behavioural health care triage number requesting mental health services, there are often systems issues that cause a patient to see a psychiatrist first, rather than a non-physician clinician. Very often, it has to do simply with which clinician has the next available slot (most likely, a non-physician) or whether the patient is having acute symptoms

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
			(more likely, a physician slot). If a patient first sees a non-physician clinician, then that person will decide whether the patient will be further evaluated for medications. If the patient is first seen by a physician, then it will be up to the physician to decide if they will also provide psychotherapy or will refer the patient to another clinician for psychotherapy." [171]
4. Was sind die moralischen Fragen in Bezug auf die Merkmale der Technologie?	Benefizienz als Zweck der Interventionen	Die Behandlung von akuten Episoden zielt auf eine Verbesserung des Zustandes und der Lebensqualität der SAD-Patientinnen bzw. -Patienten ab.	Der Zweck der Interventionen ist die Behandlung akuter depressiver Episoden bei SAD-Patientinnen und -patienten. Dies sollte den Schweregrad der Depression verbessern oder sogar zu einem depressionsfreien Zustand führen, was zu einer besseren Lebensqualität und einer besseren Funktionsfähigkeit im privaten und sozialen Leben führen sollte.
		Die Genesung ist ein transformativer Prozess des Selbst (Lebensweise), in dem einerseits Einschränkungen akzeptiert werden müssen, die dann andererseits zur Entdeckung von neuen Möglichkeiten führen können.	"Recovery does not refer to an end product or result. It does not mean that one is 'cured' nor does it mean that one is simply stabilized or maintained in the community. Recovery often involves a transformation of the self wherein one both accepts one's limitation and discovers a new world of possibility. This is the paradox of recovery i.e., that in accepting what we cannot do or be, we begin to discover who we can be and what we can do. Thus, recovery is a process. It is a way of life." [172]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
5. Was sind die moralischen Fragen im Zusammenhang mit den Stakeholdern?	negative Auswirkungen von Depressionen auf Dritte sowie auf das soziale Leben und das Arbeitsleben	Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Depression und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Depression wird zum Beispiel mit einer Minderung des Wohlbefindens, der Verschlechterung der Rollenfunktion sowie Einschränkungen der sozialen Fähigkeiten in Verbindung gebracht.	"… there is a close association between depression and various domains of H-RQOL; depression has been associated with a decrease in experiencing positive well-being, impairment in role functioning and disabilities in social functioning." [159]
		Patientinnen und Patienten fühlten sich nur halbjährig, im Sommer, lebendig. Somit beeinflusst eine SAD nicht nur das subjektive Wohlbefinden, sondern wirkt sich auch auf das Alltags- und Arbeitsleben aus.	"The winter depression affected not only the patients' subjective well-being but all important aspects of everyday life, that is, work capacity, recreational activities, and relations with family and friends. There were feelings of being 'alive' only half of the year (summer) and feeling like a robot the other half (winter)." [165]
		Der monatliche Krankentageüberschuss aufgrund von SAD betrug 0,24 Tage laut DSM-5 und 0,36 laut ICD-10.	"The monthly excess of days on sick leave due to SAD was 0.24 days according to the DSM-5 and 0.36 days according to the ICD-10. [8]
6. Was sind die moralischen Fragen im Zusammenhang mit der Bewertung der Technologie?	moralisch relevante Fragen in Bezug auf die in der gesundheitsökonomischen Analyse verwendeten spezifischen Studien		Beide gesundheitsökonomischen Studien stammen aus dem US-amerikanischen Kontext und berücksichtigten sowohl die Leistungserbringersicht als auch die Patientensicht (in einem geringeren Ausmaß, da sie eine reduzierte Patientinnen- bzw. Patientensicht in Form von Anbieterkosten + Reisekosten / Einkommensverlusten aufwies [85]). [84,85]

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ethische Aspekte (Fortsetzung)

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt	Zusammenfassungen von Zitaten	Erläuterung/Zitat/Referenz
			In keiner der Studien wurden Diskontierungssätze verwendet und berichtet. Es wurde nur eine Inflationsanpassung vorgenommen. [84,85] In einer der Studien wurden keine Referenzwerte verwendet. [85]
	relevante Maßnahmen, die nicht in die Bewertung einbezogen wurden		Maßnahmen wie Lebensstiländerungen wurden nicht in diesen HTA aufgenommen. Antidepressiva und Psychotherapie wurden nur als Vergleichsintervention zu Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie untersucht.

Abkürzungen: bzw. = beziehungsweise; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen – 5. Auflage; ICD = International Classification of Disease / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) – 10. Ausgabe; KVT = kognitive Verhaltenstherapie; SAD = saisonal abhängige Depression; SGA = Second Generation Antidepressants / Antidepressiva der 2. Generation; u. a. = unter anderem; z. B. = zum Beispiel

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologien

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, in der Leitliniendatenbank der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) und im Internet (Google) durchgeführt, die 54 Treffer ergaben (die Suche erfolgte gemeinsam mit der Suche für organisatorische Aspekte). Zusätzlich wurden die für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Einschätzung inkludierten Studien sowie die für ethische Aspekte gesichteten Studien nach sozialen bzw. organisatorischen Aspekten durchsucht. Ergänzend fand die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRA-HTA Anleitung Anwendung [41] und wurden Erkenntnisse aus den 2 Betroffenen-Interviews integriert.

Eine Person sichtete die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen auf Aussagen zu sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologien. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Insgesamt wurden 17 Publikationen zur Aufarbeitung sozialer Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba et al. 2016 [42] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen, der auf das soziale Konstrukt / Verständnis der Erkrankung, das soziale Bild / Verständnis der Interventionen und auf soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Interventionen fokussiert. Die Aufarbeitung dieser Aspekte ist in Tabelle 36 zusammengefasst.

Tabelle 36: Informationsaufbereitung soziokultureller Aspekte

Soziokulturelle Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
Soziales Konstrukt / Verständnis von SAD	**Wissenschaftliches Verständnis von SAD** SAD ist gemäß internationaler Diagnosekriterien eine Subform der Depression [2,3]. Als Hauptursache wird der winterbedingte Lichtmangel und dessen Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus, den Neurotransmitter- und Hormonhaushalt, vermutet [11]. Sowohl von Patientinnen und Patienten als auch von Psychiaterinnen und Psychiatern wird SAD meist als eine biologisch verursachte Erkrankung und seltener als eine psychisch verursachte Erkrankung wahrgenommen [104]. Aus diesem Verständnis heraus erklärt sich auch die Überlegung, Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie bei SAD einzusetzen. Beide Maßnahmen sollen dem Lichtmangel und dessen Folgen entgegenwirken. **Zweifel an Existenz von SAD** Obwohl SAD als Subform der Depression in Diagnosekriterien abgebildet ist und ihre Existenz in Prävalenzstudien aufgezeigt wurde [8,173], gibt es Zweifel an der Existenz der Erkrankung [103]. Betroffene berichteten in Interviews, dass ihre depressiven Symptome von Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern im Winter als „normal“ angesehen worden seien und die Diagnose oft erst Jahre später bei einer Psychiaterin oder einem Psychiater erfolgt sei. Auch Betroffene selbst zweifelten teilweise daran, tatsächlich an einer Depression zu leiden, da sie Antriebslosigkeit, sozialen Rückzug und gedrückte Stimmung als normale Begleiterscheinung des Winters ansahen [104]. **SAD weniger stigmatisiert** Psychische Erkrankungen wie Depressionen sind in der Gesellschaft nach wie vor weniger akzeptiert als körperliche Erkrankungen, sie werden häufig als persönliche Schwäche wahrgenommen [107]. Die Fokussierung auf biologische Ursachen könnte dazu führen, dass diese Form der Depression gesellschaftlich weniger stigmatisiert wird.

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Informationsaufbereitung soziokultureller Aspekte (Fortsetzung)

Soziokulturelle Aspekte		**Erläuterung und Quellenangaben**
Soziales Bild / Verständnis der Intervention	Wahrgenommener Nutzen von Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie	**Lichttherapie** Betroffene erwarten sich durch die Anwendung von Lichttherapie einen Rückgang depressiver Symptome bis hin zur Symptomfreiheit, Steigerung der Funktionsfähigkeit im privaten und beruflichen Umfeld sowie bessere Lebensqualität [104]. Das Lichttherapiegerät soll die fehlende Sonne im Winter ersetzen und etwaige Mangelzustände ausgleichen. **Vitamin-D-Therapie** Betroffene erwarten sich von der Einnahme von Vitamin D eine Verbesserung der depressiven Symptome. Das im Winter nicht über die Haut produzierte Vitamin D soll künstlich zugesetzt werden und einen Vitamin-D-Mangel ausgleichen.
	Wissen über und Verständnis von Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie	**Lichttherapie** *Wissen und Verständnis bei Ärztinnen und Ärzten* Bei SAD wird im klinischen Setting von Fachärztinnen und Fachärzten häufig Lichttherapie empfohlen [28]. Betroffene berichten allerdings, dass Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner SAD häufig nicht kennen und in weiterer Folge nicht über Behandlungsmöglichkeiten wie Lichttherapie informieren [104]. Hier scheinen unterschiedliches Wissen und Verständnis innerhalb der Ärzteschaft über SAD und Lichttherapie als Behandlung zu bestehen. *Wissen und Verständnis bei Betroffenen* Betroffene berichten davon, wenig über Behandlungsmöglichkeiten wie Lichttherapie zu wissen, und wünschen sich mehr Aufklärung durch die behandelnden Medizinerinnen und Mediziner. Häufig ist unklar, welche Therapiegeräte gut geeignet sind und wo man qualitativ hochwertige Geräte kaufen oder ausborgen kann [104]. **Vitamin-D-Therapie** *Wissen und Verständnis bei Ärztinnen und Ärzten* Nur 3 von 100 befragten Kliniken im deutschen Sprachraum gaben an, Vitamin D bei SAD zu empfehlen [28] – diese Maßnahme scheint also von Fachärztinnen und Fachärzten nicht als Behandlung für SAD angesehen zu werden. *Wissen und Verständnis bei Betroffenen* Einige Betroffene berichten, Vitamin-D-Therapie als Behandlung von SAD versucht zu haben. Empfohlen wurde Vitamin D von Ärztinnen und Ärzten eher bei Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels und weniger aufgrund einer SAD [104].

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Informationsaufbereitung soziokultureller Aspekte (Fortsetzung)

Soziokulturelle Aspekte		Erläuterung und Quellenangaben
	Einstellungen und Akzeptanz gegenüber der Intervention	**Lichttherapie** Personen, die SAD als eine vorwiegend biologisch verursachte Erkrankung ansehen, stehen Lichttherapie positiv gegenüber, da diese an biologischen Ursachen anknüpft. Bei Personen, die psychologische Ursachen hinter der Erkrankung sehen, ist die Akzeptanz dieser Intervention weniger gegeben, da sie eine wirkungsvolle Behandlung eher durch eine psychologische Therapie erwarten [104]. Sowohl Betroffene als auch Ärztinnen und Ärzte berichten, dass viele Personen eine abweisende Einstellung gegenüber medikamentösen Therapien wie beispielsweise Antidepressiva haben [6,104]. Dass Lichttherapie eine nicht medikamentöse Behandlungsform ist, könnte daher die Akzeptanz bei Betroffenen erhöhen [104]. Die Anwendung von Lichttherapie ist jedoch zeitaufwendig und für manche Personen nur schwer in den Alltag zu integrieren. Das kann zu geringer Therapietreue bis hin zum Abbruch der Therapie führen und die Akzeptanz von Lichttherapie verringern [9,174]. **Vitamin-D-Therapie** Vitamin-D-Therapie ist leicht in den Alltag zu integrieren, allerdings stellt die fehlende Evidenz für Wirksamkeit bei SAD eine Barriere dar [104]. Die Akzeptanz von Vitamin D dürfte in der Bevölkerung insgesamt jedoch hoch sein, betrachtet man die hohen Umsatzzahlen von Vitamin-D-Präparaten in Deutschland [109].
	Wahrgenommenes Risiko der Intervention	**Lichttherapie** Die Wahrnehmung von Risiken, die mit Lichttherapie einhergehen, ist gering. Bei Betroffenen-Interviews für diesen HTA wurde die Sorge vor unerwünschten Ereignissen auch auf explizite Nachfrage hin nicht geäußert. Eine qualitative Studie zeigte, dass Betroffene Lichttherapie einer Antidepressivatherapie meist vorziehen, weil sie weniger Nebenwirkungen erwarten [104]. **Vitamin-D-Therapie** Aus Interviews mit Betroffenen geht hervor, dass diese Vitamin D mit geringem Risiko assoziieren.

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Informationsaufbereitung soziokultureller Aspekte (Fortsetzung)

Soziokulturelle Aspekte		**Erläuterung und Quellenangaben**
Soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Intervention	Soziokulturelle Aspekte der Zielgruppe	**Lichttherapie** SAD betrifft häufiger junge Erwachsene als ältere Personen und Frauen häufiger als Männer [5,173]. Bei der langfristigen Anwendung von Lichttherapie ist es notwendig, diese in die Alltagsroutinen der Betroffenen zu integrieren. Als mögliche Schwierigkeiten in der Anwendung äußerten Betroffene fehlende Zeit am Morgen aufgrund familiärer Verpflichtungen und fehlende Vereinbarung mit der beruflichen Tätigkeit, beispielsweise wegen Schichtarbeit [104]. **Vitamin-D-Therapie** Die Anwendung von Vitamin-D-Therapie dürfte unabhängig von soziokulturellen Aspekten der Zielgruppe umzusetzen sein. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Personen Abneigungen gegen die Einnahme von Vitaminpräparaten haben.
	Soziale Ungleichheit	**Lichttherapie** Da die Kosten für Lichttherapie selten von den Krankenkassen übernommen werden, könnte es zu einer sozialen Ungleichheit führen, da nur Personen, die sich diese Intervention privat leisten können, diese auch in Anspruch nehmen [143,175]. **Vitamin-D-Therapie** Vitamin-D-Behandlung wird in der Regel auch nicht von den Krankenkassen übernommen, allerdings sind die Kosten für Vitamin-D-Präparate gering [176]. Somit sind keine großen sozialen Ungleichheiten in der Anwendung zu erwarten.
	Beziehung und Entscheidungsfindung zwischen Patientin/Patient und Medizinerin/Mediziner	**Lichttherapie & Vitamin-D-Therapie** Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner haben eine Gatekeeper-Funktion im Gesundheitswesen und stellen für 60 % der Personen mit depressiven Beschwerden die erste Anlaufstelle im deutschen Gesundheitswesen dar [177]. Betroffene schildern jedoch, dass diese Berufsgruppe SAD nicht immer kennt bzw. nicht als Erkrankung anerkennt. Außerdem wird berichtet, dass kaum Informationen über Behandlungsmöglichkeiten wie Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie vermittelt werden [104]. Informierte, gemeinsame Entscheidungsfindung erfordert daher umfassendes Wissen über Erkrankung und Behandlungsmöglichkeiten auf Patienten- wie auf ärztlicher Seite.

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Informationsaufbereitung soziokultureller Aspekte (Fortsetzung)

Soziokulturelle Aspekte		Erläuterung und Quellenangaben
	Beziehung zwischen Gesundheitsfachleuten, die die Intervention anbieten	**Lichttherapie** Kooperation ist dann notwendig, wenn Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner Betroffene an Psychiaterinnen und Psychiater zur abklärenden Diagnostik und weiterführenden Therapie überweisen. Die Durchführung der Lichttherapie erfolgt in der Regel von den Betroffenen selbst zu Hause oder (seltener) in der Praxis von Medizinerinnen und Medizinern oder in Ambulanzen. **Vitamin-D-Therapie** Kooperation ist notwendig, wenn in externen Labors Blutuntersuchungen auf Vitamin-D-Mangel durchgeführt werden. Die Einnahme von Vitamin D erfolgt durch die Betroffenen zu Hause.

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologien

Im Rahmen der nachfolgenden Einschätzung der rechtlichen Situation wurden die einschlägigen rechtlichen Bestimmungen, bisherige Rechtsprechung und Fachliteratur analysiert und 17 Dokumente unter Einbezug des von Brönneke et al. 2016 [44] entwickelten Leitfadens ausgewertet. Der Leitfaden fokussiert auf die rechtliche Analyse der Patientenautonomie, Marktzulassung, klinischen Prüfung, des geistigen Eigentums, der Kostenrückerstattung, des speziellen medizinischen Fachgebiets in Zusammenhang mit Lichttherapie und Vitamin D bei SAD. In der vorliegenden Analyse wurden die Aspekte „geistiges Eigentum“ und „spezielles medizinisches Fachgebiet“ nicht näher beleuchtet, da es sich bei Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie weder um neue Erfindungen handelt noch diesbezüglich zusätzliche strenge Reglementierungen bestehen, wie beispielsweise bei der Technologie Organtransplantation. Zur Literaturfindung wurden die Datenbank des Bundesgreichtshofes, das Rechtsinformationssystem des Bundes, die Manz Rechtsdatenbank, die Rechtsdatenbank von LexisNexis Orac sowie die EUR-Lex-Rechtsdatenbank der Europäischen Union durchsucht. Zudem wurde in der Bibliothek der Donau-Universität Krems, im Internet (Google) sowie auf den Webseiten des Medizinischen Dienstes des Spiztenverandes Bund der Krankenkassen, der Europäischen Kommission und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns gesucht, sowie einschlägige Kommentare und Handbücher herangezogen. Die rechtlichen Normen sowie weiterführende Stellungnahmen sind zudem im Internet abrufbar. Kommentare zu den einschlägigen Gesetzen, zum Beispiel Medizinproduktegesetz, und Rechtsgebieten, zum Beispiel Medizinrecht, wurden durch Recherche in einschlägigen Datenbanken, wie der Bibliotheksdatenbank der Donau-Universität Krems, ausfindig gemacht. Die Auswahl der Kommentare erfolgte nach Aktualität, Relevanz und Verfügbarkeit. Die Recherche in Rechtsdatenbanken, wie der Rechtsdatenbank von Manz, geschah durch entsprechende Suchkriterien. Diese Recherche ergänzte eine Google-Suche mit verschiedenen Schlagwörtern, wobei hier eine Einschränkung auf Suchergebnisse in deutscher Sprache und auf die als relevant erachteten Ergebnisse vorgenommen wurde. Tabelle 37 gibt einen Überblick über die einbezogenen Dokumente.

Tabelle 37: Einbezogene Dokumente

Studie/Quelle	Dokumententyp	Literaturangaben
Becker 2018 [178]	Gesetzeskommentierung	*Axer P.* in *Becker U., Kingreen T.*, SGB V Gesetzliche Krankenversicherung[6] § 34 Rz 4; *Scholz K.* in *Becker U., Kingreen T.*, SGB V Gesetzliche Krankenversicherung[6] § 12 Rz ff.
Sekera 2004 [179]	Beitrag	*Sekera E, Archinard H, Stalder H*., Depression. Strategien für die ambulante Medizin. Prim Care 2004;4:314-8.
Spickhoff 2018 [117]	Kommentare	*Scholz K.* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3], § 9 Muster-Berufsordnung (im Folgenden „MBO“) Rz 1 und § 10 MBO Rz 4.
		Deutsch E./Spickhoff in *Spickhoff*, Medizinrecht[3], Einl Rz 70 und Rz 101; *dieselben* (im Folgenden *„dies“)* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] § 38 AMG Rz 74.
		Spickhoff A. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3], §§ 630a Rz 40 und 46, 630e BGB Rz 2.
		Lücker V. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] §§ 1, 2, 3, 19ff MPG.
		Nebendahl M., Trenk-Hinterberger P. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] SBG V § 12 Rz 2.
		Heßhaus M. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] § 25 AMG Rz 1.
		Knauer C., Brose J. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] §§ 203-205 StGB Rz 1ff.
		Barth in *Spickhoff,* Medizinrecht[3] § 92 Rz 1.
Wybitul 2017 [180]	Kommentar	*Wybitul T.,* EU-Datenschutz-Grundverordnung, Einl, Rz 9, 21 und 137.
Pachinger 2017 [181]	Handbuch	*Pachinger M./Beham G.,* Datenschutz-Audit, 3.
Deutsch 2018 [182]	Kommentar	*Ratzel R.* in *Deutsch/Lippert/Ratzel/Gassner,* Kommentar zum Medizinproduktegesetz[3], § 3 Rz 1ff; *Lippert H.-D.* in *Deutsch/Lippert/Ratzel/Gassner,* Kommentar zum Medizinproduktegesetz[3], § 6 Rz 1ff; *Lippert H.-D.* in *Deutsch/Lippert/Ratzel/Gassner,* Kommentar zum Medizinproduktegesetz[3], § 9 Rz 2, §§ 19-24 Rz 1f.; *Deutsch E.* in *Deutsch/Lippert/Ratzel/Gassner*, Kommentar zum Medizinproduktegesetz[3], § 22a Rz 1.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Einbezogene Dokumente (Fortsetzung)

Studie/Quelle	Dokumententyp	Literaturangaben
BVL 2017 [115]	Stellungnahme	*Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,* Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen, Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (Revision 1.1) (2017), 15ff.
Kallab 2013 [183]	Beitrag	*Kallab S.,* Zur Aufklärungspflicht über Außenseitermethoden, RdM 2013, 133.
Kallab 2018 [184]	Beitrag	*Kallab S., Wozniak T.,* Datenschutzrechtliche Neuerungen und deren Auswirkungen im Gesundheitsbereich, ZfG 2018, 54.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich auch in Abschnitt A9.3.3 aufgelistet.

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Nachfolgend werden die identifizierten rechtlichen Aspekte zunächst narrativ und anschließend tabellarisch dargestellt (siehe Tabelle 38, Tabelle 39).

A5.3.2.1 Informierte Einwilligung in die Behandlung und Aufklärungspflicht über Lichttherapie/Vitamin-D-Behandlung als Behandlungsalternative

Ärztliche Heilbehandlung, Behandlungsvertrag – §§ 630a Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) fortfolgende (ff)

Lichttherapie erfolgt oftmals nicht aufgrund der Verschreibung durch eine Ärztin oder einen Arzt oder wird von diesen im Rahmen des Behandlungsvertrages am Patienten vorgenommen, sondern auf Eigeninitiative der Patientinnen und Patienten. Es sind jedoch auch Fälle denkbar, in denen eine Patientin oder ein Patient (im Folgenden immer auf volljährige, einsichts- und urteilsfähige Personen bezogen) über die Möglichkeit dieser Behandlungsform im Rahmen eines hausärztlichen oder fachärztlichen Behandlungsvertrages aufgeklärt oder diese von einer Ärztin oder vom Arzt vorgenommen wird. Dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass Depressionen etwa zu den 5 häufigsten Krankheiten in der Hausarztpraxis zählen [179]. Gerade bei leichten Depressionen, die Gegenstand der Untersuchung sind, hat eine besonders kritische Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor Behandlung etwa mit Antidepressiva stattzufinden. Die medikamentöse Therapie / Behandlung mit Vitamin D (> 20 µg) ist hingegen verschreibungspflichtig (Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 [BGBl. I S. 3632], die zuletzt durch Artikel [Art] 1 der Verordnung vom 27. März 2019 [Bundesgesetzblatt/BGBl I S. 366] geändert wurde), sodass in der Regel primär die Indikation über eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt. Alle im Reformhaus erhältlichen Dosierungen sind

dagegen als Vitaminpräparate, die zusätzlich zu Vitamin D noch weitere Vitamine enthalten, oder als Nahrungsergänzungsmittel anzusehen.

Nach ständiger Rechtsprechung ist es Pflicht der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, Patientinnen und Patienten auch über die in ihrem Fall bestehenden Behandlungsmöglichkeiten mit wesentlich unterschiedlichen Risiken oder wesentlich unterschiedlichen Erfolgsaussichten in Kenntnis zu setzen. Ihnen ist als Subjekt der Behandlung die Wahl zwischen den gleichermaßen medizinisch indizierten Behandlungsmethoden zu überlassen (vgl. anstatt vieler nur Bundesgerichtshof 15.03.2005, VI ZR 313/03, S. 6 mit weiteren Nachweisen [185]). Der Bundesgerichtshof (BGH) führt hierzu etwa aus, dass die Wahl der Behandlungsmethode primär Sache der Ärztin oder des Arztes sei. Gibt es indessen mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Behandlungsmethoden, die wesentlich unterschiedliche Risiken und Erfolgschancen aufweisen, besteht eine echte Wahlmöglichkeit für Patientinnen und Patienten. Dann müsse ihnen nach entsprechend vollständiger ärztlicher Aufklärung die Entscheidung überlassen bleiben, auf welchem Wege die Behandlung erfolgen soll und auf welches Risiko sie oder er sich einlassen will. Es geht dabei um die den Patientinnen und Patienten geschuldete Selbstbestimmungsaufklärung oder Risikoaufklärung und nicht um therapeutische Aufklärung (Sicherungsaufklärung). Die Pflicht zur Selbstbestimmungsaufklärung ist in gleicher Weise Nebenpflicht des Behandlungsvertrags wie Ausfluss der Garantenstellung der Ärztin oder des Arztes (BGH 15.03.2005, VI ZR 313/03, S. 6 mit weiteren Nachweisen [185]).

Teil der ärztlichen Aufklärung ist die Behandlungsaufklärung, die auch die Darlegung diagnostischer und therapeutischer Alternativen umfasst. Bei der Aufklärung ist gemäß § 630e Absatz 1 letzter Satz BGB [112] auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können. Handelt es sich bei einer Behandlungsmethode etwa um eine solche, die noch nicht dem allgemein anerkannten medizinischen Standard entspricht, so ist abzuwägen, ob diese der Patientin oder dem Patienten bessere Erfolgsaussichten, geringere Schmerzen oder eine raschere Genesung verspricht (vgl etwa *Spickhoff* in [117], § 630e Bürgerliches Gesetzbuch/BGB Randziffer/Rz 2 [112] [117]). In diesem Fall ist die Patientin bzw. der Patient über eine derartige Behandlungsalternative zu informieren, wenngleich sich daraus keine Pflicht zur Durchführung dieser Behandlung bei dem konkreten Arzt selbst ergibt [183].

Die Lichttherapie als Behandlungsform bei Personen mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, ist auch nach Ansicht der Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) in Erwägung zu ziehen (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [gemeinsames Institut von Bundesärztekammer/BÄK und kassenärztlichen Bundesvereinigung/KBV] [186]). So stellt sich die Lichttherapie als eine

Behandlungsalternative dar, über die beim Vorliegen der entsprechenden Symptome eine Aufklärungspflicht anzunehmen sein wird (State of the Art). Ärztlichen Leitlinien kommt indizielle Bedeutung eines geforderten Standards zu (*Spickhoff A*., in [117] § 630a BGB Rz 38 und Rz 40 [112]). So hat etwa auch das Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit in Rheinland-Pfalz (NetzG-RLP e.V.) 2018 einen Aufklärungsbogen über Psychopharmaka in einer Arbeitsgruppe erarbeitet. Darin ist Lichttherapie, insbesondere bei jahreszeitlich gebundenen Formen der Depression, als Alternative zu Antidepressiva angeführt [187].

Conclusio: Auch wenn die Ärztin oder der Arzt Lichttherapie selbst nicht anbietet, diese jedoch ihres/seines Erachtens indiziert ist oder einen weniger „invasiven" Eingriff darstellt, weil zum Beispiel der Einsatz von Psychopharmaka substituiert werden kann, hat sie oder er die zu behandelnde Person über diese Behandlungsalternative(n) entsprechend aufzuklären. Dies gilt umso mehr, wenn in der betreffenden Praxis oder Krankenanstalt Lichttherapie als Alternative zu Antidepressiva angeboten wird.

Nichts anderes gilt für die Vitamin-D-Behandlung, so diese eine medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Behandlungsmethode darstellt und wenn diese zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen kann (§ 630e Abs 1 Satz 2 und 3 BGB) [112].

A5.3.2.2 Ärztliche Verschwiegenheitspflicht und Datenschutz

Die ärztliche Verschwiegenheitspflicht ist von grundlegender Bedeutung für das besondere Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient, gerade in einem derart sensiblen Bereich. Die ärztliche Schweigepflicht ist sowohl berufsrechtlich verankert (§ 9 Muster-Berufsordnung [188] und in den Berufsordnungen der Landesärztekammern) als auch strafrechtlich sanktioniert (§ 203 Strafgesetzbuch/StGB [113]). Nicht zuletzt stellt die Schweigepflicht eine Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag dar (§§ 630a ff BGB [112]). Losgelöst von der ärztlichen Verschwiegenheitspflicht bestehen datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen.

A5.3.2.3 Marktzulassung

Lichttherapiegeräte als Medizinprodukt

Rechtliche Rahmenbedingungen sind nicht immer vom nationalen, sondern oft auch vom europäischen Gesetzgeber vorgegeben. Dieser bedient sich dabei Richtlinien (RL) oder Verordnungen (VO). Während Erstere der Umsetzung in nationales Recht bedürfen, sind Verordnungen unmittelbar anwendbar. Einschlägig erscheint daher etwa im Zusammenhang mit den technologiebezogenen Aspekten gerade im Bereich der Lichttherapie die VO (EU) 2017/745 Verordnung über Medizinprodukte [189] (MDR), die im Bereich des Medizinprodukterechts die rechtlichen Rahmenbedingungen vorgibt und jene Richtlinien ersetzt, die bisher das Medizinprodukterecht bestimmten. Da die MDR zwar bereits seit 2017 in Kraft, aber erst mit 20. Mai 2020 in Geltung ist, wird sie hier nicht näher beleuchtet, sondern

beschränken sich die gegenständlichen Ausführungen auf die bei Abfassung des HTA geltende Rechtslage.

Nach der geltenden Rechtslage (Medizinproduktegesetz [190], Richtlinie 93/42/EWG [114]) sind Lichttherapiegeräte als Medizinprodukte im Sinne des Medizinproduktegesetzes (MPG) zu qualifizieren. Was ein Medizinprodukt ist, ergibt sich aus § 3 MPG [190]. Hierunter fallen unter anderem alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Vorrichtungen, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen zum Zwecke der Behandlung von Behinderungen bestimmt sind. Außerdem erreichen sie die bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus (§ 3 Nr. 1 b MPG) (*Lippert in [182],* § 6 Rz 2f). Somit sind auf die Lichttherapiegeräte alle Regeln des MPG anwendbar, auch bezüglich Marktzulassung.

Medizinprodukte haben den grundlegenden Anforderungen zu entsprechen, die in den Anlagen I zu den Richtlinien 93/42, 90/385 und 98/79 EWG jeweils einzeln enthalten sind.

Weitere Voraussetzung, um ein Medizinprodukt in Verkehr zu bringen, ist eine CE-Kennzeichnung (*Deutsch/Spickhoff* in [117], Einl Rz 79; *Lippert* in [182], § 6 Rz 1.). Zur Erlangung eines CE-Kennzeichens ist der Nachweis der Leistungsfähigkeit des Produkts im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens erforderlich (*Lippert* in [182], § 9 Rz 2.). Dieser wird in der Regel im Rahmen von klinischen Prüfungen erbracht (§§ 19ff MPG [190]).

Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung am Menschen zum Nachweis, dass die bestimmungsgemäßen, sicherheits- und leistungsrelevanten Anforderungen erfüllt sind, ist gemäß § 20 Abs 1 Z 1 MPG [190]die Vertretbarkeit des Risikos für die betroffenen Personen im Hinblick auf den voraussichtlichen Nutzen des Medizinprodukts für die Heilkunde (*Lippert* in [182], § 20 Rz 2 mit weiteren Nachweisen [mwN]). § 22a MPG [190] regelt das Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde, die – wie sich aus den Erwägungen der Begründung zum Entwurf ergibt – das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist (*Deutsch* in [182], § 22a Rz 1).

Vitamin D/Arzneimittelgesetz

Arzneimittel sind nach § 2 Absatz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) [191] Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung, Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden, zur Wiederherstellung, Korrektur oder Beeinflussung physiologischer Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung oder zur Erstellung einer medizinischen Diagnose eingesetzt werden.

Marktzulassung nach AMG

Produzenten von Arzneimitteln benötigen gemäß § 13 Absatz 1 AMG [191] eine Herstellererlaubnis. Zulassungsvoraussetzung ist ein positives Ergebnis der klinischen Prüfung des Medikaments gemäß § 21 AMG [191]. Diese hat die positive Wirkung des Arzneimittels zu bestätigen. Hierbei geht es vor allem auch um Neben- und Wechselwirkungen. Aus den vorzulegenden Unterlagen muss hervorgehen, inwiefern sich mit dem Arzneimittel therapeutische Ergebnisse erzielen lassen (*Deutsch/Spickhoff* in [117], Einl Rz 70). Die Erteilung einer arzneimittelrechtlichen Zulassung darf nur bei Vorliegen bestimmter Versagungsgründe verweigert werden (*Heßhaus* in [117] § 25 AMG Rz 1 mwN).

Für homöopathische Arzneimittel (§ 38 AMG [191]) sind keine klinischen Prüfungen vorgesehen. Fertigarzneimittel können nach § 38 AMG als homöopathische Arzneimittel registriert werden, wobei das Arzneimittel nur nach den Regeln des besonderen Gebiets zulässig sein muss (*Deutsch/Spickhoff* in [117] § 38 AMG, Rz 74). Homöopathische Arzneimittel, die in einem solchen vereinfachten Verfahren registriert werden, erhalten daher ein Marktzugangsrecht ohne arzneimittelrechtliche Zulassung (*Heßhaus* in [117] § 25 AMG Rz 1 mwN). So können Fertigarzneimittel als solche homöopathischen Arzneimittel in Verkehr gebracht werden, wobei auch Vitamin-D-Präparate als Fertigarzneimittel zugelassen sind. Produkte, die jedoch ausdrücklich zur Prophylaxe und/oder Therapie von Vitamin-D-Mangelerkrankungen bestimmt sind erfüllen die Anforderungen an Arzneimittel gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG (vgl. BVL / BfArM, Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten, 15ff [115]).

A5.3.2.4 Allgemeine rechtliche Grundlagen zur Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschließt gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr 6 Sozialgesetzbuch (SGB) V zur Sicherung der ärztlichen Versorgung unter anderem die RL über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (HeilM-RL) (vgl. *Deutsch/Spickhoff* in [117], Einl Rz 101; *Barth* in [117] § 92 Rz 1ff). Diese dient einer unter Berücksichtigung des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Heilmitteln. Der Anspruch der Versicherten auf Versorgung mit Heilmitteln im Rahmen der Krankenbehandlung ergibt sich aus § 27 Absatz 1 Satz 1 und 2 Nr 3 in Verbindung mit § 32 SGB V.

Lichttherapiegeräte werden in der HeilM-RL nicht genannt und werden von den Krankenkassen daher in der Regel nicht ersetzt. Medizinprodukte sind im Rahmen der Arzneimittelversorgung laut SGB V grundsätzlich nicht verordnungsfähig. In medizinisch notwendigen Fällen können sie ausnahmsweise wie Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen

Krankenversicherung (GKV) verordnet werden (Positivliste). Der G-BA hat zunächst in der Arzneimittel-Richtlinie genauer festgelegt, wann ein Medizinprodukt medizinisch notwendig ist und in die Arzneimittelversorgung einbezogen werden kann ([192]).

Die bisher vom G-BA als verordnungsfähig eingestuften Medizinprodukte finden sich in Anlage V seiner Arzneimittel-Richtlinie. Lichttherapiegeräte zur Behandlung von leichter Depression sind dort jedoch nicht angeführt. Auch in der Datenbank des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS) betreffend individuelle Gesundheitsleistungen wird die Lichttherapie bei saisonaler depressiver Störung als „tendenziell positiv" bewertet. Gleichzeitig fehlen Hinweise auf mögliche Schäden ([193]). Als Begründung dafür, dass die Krankenkassen die Kosten dennoch nicht übernehmen, wird auf § 1 des SGB V verwiesen: „Die Versicherten sind für ihre Gesundheit mitverantwortlich; sie sollen durch eine gesundheitsbewusste Lebensführung, durch frühzeitige Beteiligung an gesundheitlichen Vorsorgemaßnahmen sowie durch aktive Mitwirkung an Krankenbehandlung und Rehabilitation dazu beitragen, den Eintritt von Krankheit und Behinderung zu vermeiden oder ihre Folgen zu überwinden." Des Weiteren wird auf § 12 SGB V verwiesen, wonach Krankenkassen nur Leistungen bewilligen dürfen, die ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (*Scholz* in [178] § 12 Rz 1ff; *Nebendahl M., Trenk-Hinterberger P.* in [117] SBG V § 12 Rz 2). Da ausreichend Bewegung in der Natur zum selben Ergebnis führen kann, werden die Kosten für künstliche Lichtzufuhr im Rahmen von Lichttherapie nicht erstattet. Im Rahmen der ärztlichen Behandlung ist auf diesen Umstand hinzuweisen (*Spickhoff* in [117] § 630c Rz 36).

Die Behandlung mit Vitamin D kann übernommen werden, wenn ein entsprechender Vitaminmangel nachgewiesen ist. Dies jedoch ausschließlich dann, wenn erste allgemeine Maßnahmen (Sonnenlichtexposition und Verzehr von Vitamin-D-haltigen Lebensmitteln) erfolglos waren. Zudem soll zunächst die Einnahme Vitamin-D-haltiger freiverkäuflicher Präparate zu Lasten der Patientinnen und Patienten empfohlen werden. Nur wenn sämtliche dieser Maßnahmen erfolglos waren, soll die Verordnung rezeptpflichtiger Arzneimittel zu Lasten der Krankenversicherung in Erwägung gezogen werden können ([194] S 2). Dies betrifft dann jedoch eben ausschließlich verschreibungspflichtige Medikamente und das nur bei Erstverschreibung, nicht jedoch dauerhaft. Die gegenständliche Untersuchung hat jedoch die nicht medikamentöse Behandlung im Fokus.

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) werden grundsätzlich nicht von der Krankenkasse übernommen. Weiters ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass auch kein Anspruch auf Versorgung mit nicht verschreibungspflichtigen apothekenpflichtigen Arzneimitteln (OTC-Präparaten) besteht (§ 34 SGB V) (*Axer* in *Becker/Kingreen*, SGB V Gesetzliche Krankenversicherung [178] § 34 Rz 4).

Nach der Arzneimittel-Richtlinie sollen nicht verschreibungspflichtige Arzneien verordnet werden, wenn sie zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind. Ist also ein (vermeintlicher) Vitamin-D-Mangel mit frei verkäuflichen statt verschreibungspflichtigen Präparaten zu behandeln, müssen die Patientinnen und Patienten für die Präparate selbst aufkommen (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung ([195]). Ausnahmen können sich aus der Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie ergeben [196]. Dort ist etwa vorgesehen, dass Vitamin D ausschließlich in folgenden Fällen erstattet wird: zur Behandlung der manifesten Osteoporose, nur zeitgleich zur Steroidtherapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens 6-monatigen Steroidtherapie in einer Dosis von wenigstens 7,5 mg Prednisolonäquivalent bedürfen, bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit (zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V, OTC Ausnahmeliste).

Zudem sind nach § 12 Abs 7 der Arzneimittel-Richtlinie nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die begleitend zu einer medikamentösen Haupttherapie eingesetzt werden, verordnungsfähig, wenn das nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel in der Fachinformation des Hauptarzneimittels als Begleitmedikation zwingend vorgeschrieben ist**.** Für die Behandlung von SAD mittels Vitamin D erfolgt daher keine Kostenerstattung.

Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte – Lichttherapie

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
Patientenautonomie – informierte Zustimmung (informed consent)	Aufklärung über Behandlungsalternativen (z. B. Lichttherapie), Hinweispflicht auch hinsichtlich IGeL-Leistung	Zivilrechtlich: §§ 630a BGB, 630d Abs. 1 S. 1 BGB, 630d Abs. 2 BGB, 630e, 630c BGB Strafrechtlich: § 223 StGB	BGH 15.03.2005, VI ZR 313/03 [185] *Spickhoff* A. in *Spickhoff,* Medizinrecht[3] [117] §§ 630a Rz 46, 630d BGB Rz 1ff, 630e BGB Rz 1ff; § 630c Rz 36. *Knauer C., Brose J*. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117] § 223 StGB Rz 1ff. *Kallab S.*, Zur Aufklärungspflicht über Außenseitermethoden, RdM 2013, 133 [183]
Verschwiegenheit und Datenschutz	Gesundheitsdaten sind stets sensibel, bei depressiven Erkrankungen oftmals besonders sensibel.	Verschwiegenheit: Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag – §§ 630a ff BGB (Zivilrecht) § 9 MBO (Berufsrecht) Auch strafrechtlich sanktioniert: § 203 StGB Zeugnisverweigerungsrechte: §§ 53 Abs 1 Nr 3 StPO, 383 Abs 1 Nr 6 ZPO (Straf- und Zivilprozessrecht) Beschlagnahmeverbot: § 97 Abs 1 Nr 2 StPO	*Scholz* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117] § 9 MBO Rz 1ff. *Spickhoff* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117], § 630a ff BGB *Knauer C., Brose J*. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117] §§ 203-205 StGB Rz 1ff.

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte - Lichttherapie (Fortsetzung)

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
		Datenschutz: Artt 6, 9, 15 ff, 24, 28, 30, 32f, 35, 37.39 DSGVO Dokumentations- und Aufbewahrungspflicht nach § 10 MBO (Berufsrecht)	*Wybitul*, EU-Datenschutz-Grundverordnung [180] *Pachinger/Beham*, Datenschutz-Audit, 3 [181] *Kallab/Wozniak*, Datenschutzrechtliche Neuerungen und deren Auswirkungen im Gesundheitsbereich, ZfG 2018, 54 [184]
Medizinprodukt	Lichttherapiegeräte sind Medizinprodukte der Klasse IIa.	§§ 1, 2, 3 (1) lit a, lit c, (10, 11), 19ff MPG; MPVK; RL 93/42/EWG; ab 26.05.2020 MDR (zwar in Kraft, aber erst Mitte 2020 in Geltung, hier nur geltende Rechtslage)	*Deutsch/Spickhoff* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117], Einl Rz 78ff. *Lücker* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117] §§ 1, 2, 3, 19ff MPG. *Deutsch/Lippert/Ratzel/Tag/Gassner*, Kommentar zum Medizinproduktegesetz[3] [182]
Marktzulassung	Bei der Entwicklung wurde anhand von wissenschaftlichen Studien die medizinische Wirksamkeit nachgewiesen und wurden umfangreiche Risikoabschätzungen vorgenommen. Zur Rückverfolgbarkeit müssen beim Verkauf die Seriennummern erfasst werden, damit gegebenenfalls Rückrufaktionen zielsicher durchgeführt werden können. Von Anwendern gemeldete Vorfälle und Unverträglichkeiten muss der Hersteller unmittelbar an die zuständigen Behörden melden.		

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte - Lichttherapie (Fortsetzung)

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
	CE-Kennzeichen mit – sofern, wie hier, eine Benannte Stelle/Notified Body involviert ist – einem 4-stelligen Zahlencode gekennzeichnet: z. B. CE 0482. Die 4-stellige Nummer gibt an, welche EU-weit anerkannte Zertifizierungsgesellschaft (Benannte Stelle/Notified Body) mit der Überwachung des QM-Systems des Herstellers beauftragt ist. (Problem derzeit: MDR noch nicht in Geltung, aber Verpflichtungen der BS seit 26.11.2017 schon, daher haben viele BS ihre Tätigkeit eingestellt, was u. a. zur Verlängerung der Wartezeit führt.)		
Zulassungsverfahren	Die Konformitätsbewertungsverfahren und deren Durchführung sind in der Verordnung über Medizinprodukte (MPV) geregelt, die auf die entsprechenden Anhänge der europäischen Richtlinien verweist.		
Klinische Prüfung	§ 19 Abs 1 MPG sieht vor: Die Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck ist durch eine klinische Bewertung anhand von klinischen Daten nach § 3 Zi 25 MPG zu belegen, soweit nicht in begründeten Ausnahmefällen andere Daten ausreichend sind.		

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte - Lichttherapie (Fortsetzung)

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
Klinische Prüfungen	Voraussetzung zur Erlangung eines CE-Kennzeichens ist der Nachweis der Leistungsfähigkeit des Produkts im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens. Dieser wird idR im Rahmen von klinischen Prüfungen erbracht (§§ 19ff MPG). Verfahrensrechtliche Vorschriften zu klinischen Prüfungen finden sich in der MPV.		*Deutsch/Lippert/Ratzel/Tag/Gassner*, Kommentar zum Medizinproduktegesetz[3] [182]
Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen	Medizinprodukte nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) sind keine Arzneimittel. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die als Medizinprodukt zur Anwendung am oder im menschlichen Körper bestimmt sind, können in Ausnahmefällen als beihilfefähig anerkannt werden, wenn sie in Anlage 4 zu § 22 Absatz 1 Bundesbeihilfeverordnung aufgeführt sind und die dort genannten Maßgaben erfüllen. Bisher erfolgte keine Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis.	SBG V	*Scholz* in *Becker/Kingreen*, SGB V Gesetzliche Krankenversicherung Kommentar[6] § 12 Rz 1ff. [178] *Axer* in *Becker/Kingreen*, SGB V Gesetzliche Krankenversicherung Kommentar[6] § 34 Rz 4. [178] *Nebendahl M., Trenk-Hinterberger P.* in *Spickhoff,* Medizinrecht[3] SBG V § 12 Rz 2. [117]

Tabelle 39: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte – Vitamin-D-Behandlung

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
Patientenautonomie – Informed consent	Aufklärung über Behandlungsalternativen	Zivilrechtlich: §§ 630a BGB, 630d Abs. 1 S. 1 BGB, 630d Abs. 2 BGB, 630e, 630c BGB Strafrechtlich: § 223 StGB	BGH 15.03.2005, VI ZR 313/03 [185] *Spickhoff* A. in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] §§ 630a Rz 46, 630d BGB Rz 1ff, 630e BGB Rz 1ff; § 630c Rz 36. [117] *Knauer C., Brose J.* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] § 223 StGB Rz 1ff. [117] *Kallab S.*, Zur Aufklärungspflicht über Außenseitermethoden, RdM 2013, 133 [183]
Verschwiegenheit und Datenschutz	Gesundheitsdaten sind stets sensibel, bei depressiven Erkrankungen oftmals besonders sensibel.	Verschwiegenheit: Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag – §§ 630a ff BGB (Zivilrecht) § 9 MBO (Berufsrecht) Auch strafrechtlich sanktioniert: § 203 StGB Zeugnisverweigerungsrechte: §§ 53 Abs 1 Nr 3 StPO, 383 Abs 1 Nr 6 ZPO (Straf- und Zivilprozessrecht) Beschlagnahmeverbot: § 97 Abs 1 Nr 2 StPO	*Scholz* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3], § 9 MBO Rz 1ff. [117] *Spickhoff* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117], § 630a ff BGB [112] *Knauer C., Brose J.* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117] ,§§ 203-205 StGB Rz 1ff [113].

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte - Vitamin-D-Behandlung (Fortsetzung)

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
		Datenschutz: Artt 6, 9, 15 ff, 24, 28, 30, 32f, 35, 37.39 DSGVO Dokumentations- und Aufbewahrungspflicht nach § 10 MBO (Berufsrecht)	*Wybitul*, EU-Datenschutz-Grundverordnung [180] *Pachinger/Beham*, Datenschutz-Audit, 3. [181] *Kallab/Wozniak*, Datenschutzrechtliche Neuerungen und deren Auswirkungen im Gesundheitsbereich, ZfG 2018, 54 [184]
Zulassung / klinische Prüfungen	Je nachdem, ob Arzneimittel (§ 2 Abs 1 AMG) oder NEM (§ 1 Abs 1 NemV: abhängig von Dosierung und Zweckbestimmung), und zudem bedingt, ob Fertigarzneimittel als homöopathisches Arzneimittel in Verkehr gebracht (§ 38 AMG)	§§ 2, 13, 21, 38, 77 AMG, § 1 NemV, Verordnung (EG) Nr 178/2002; Verordnung (EG) NR. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel	BVL/BfArM, Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen, Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten [115] *Deutsch/Spickhoff* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117], Einl Rz 70. *Heßhaus* in *Spickhoff*, Medizinrecht[3] [117]§ 25 AMG Rz 1ff;
Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen	Abhängig von Dosierung und Anwendungsbereich	§§ 1, 12, 27f, 32, 34, 92 SGB V; Richtlinie über die Verordnung von Heilmittel	*Axer* in Becker/Kingreen, SGB V Gesetzliche Krankenversicherung Kommentar[6] § 34 Rz 4 [178] *Nebendahl M., Trenk-Hinterberger P.* in Spickhoff, Medizinrecht[3] SBG V § 12 Rz 2. [117]

Abkürzungen: § = Paragraph; Abs. = Absatz; AMG = Arzneimittelgesetz; Art. = Artikel (Singular); Artt. = Artikel (Plural); BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; BGB = Bürgerliches Gesetzbuch; BGH = Bundesgerichtshof; BS = Benannte Stelle (Notified Body); EWG = Europäische Wirtschaftsgemeinschaft; BVL = Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; CE = Conformité Européenne; DSGVO = Datenschutzgrund-Verordnung; f = folgende; ff = fortfolgende; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; HeilM-RL = Heilmittel-Richtlinie; idR = in der Regel; lit = litera (Buchstabe); MBO: =(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte; MDR = Medical Device Regulation; MPG = Medizinproduktegesetz; MPV = Verordnung über Medizinprodukte; NEM = Nahrungsergänzungsmittel; NVL = Nationale VersorgungsLeitlinien; RL = Richtlinie; Rz = Randziffer; SGB = Sozialgesetzbuch; StGB = Strafgesetzbuch; StPO = Strafprozessordnung; ZPO = Zivilprozessordnung

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologien

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) sowie im Internet (Google) durchgeführt und dabei 54 Treffer erzielt (die Suche erfolgte gemeinsam mit der Suche für sozialen Aspekte). Zusätzlich wurden für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Einschätzung inkludierte Studien und für ethische Aspekte gesichtete Studien nach sozialen und/oder organisatorischen Aspekten durchsucht. Ergänzend fand die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRA-HTA Anleitung Anwendung [41] und wurden Erkenntnisse aus den 2 Betroffenen-Interviews integriert.

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen wurden von einer Person auf Aussagen zu organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologien gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Insgesamt wurden 7 Dokumente und Erkenntnisse aus den 2 Betroffenen-Interviews zur Aufbereitung organisatorischer Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.4.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, die durch eine Behandlungsmethode – im vorliegenden Fall Lichttherapie und Vitamin-D-Therapie – auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte sich an dem von Perleth et al. 2014 [43] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden. Es fokussiert auf den Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung, auf Prozesse und darauf, welche Interessengruppen betroffen sind, wie die Akzeptanz der Interventionen ist und was bei der Planung von Kapazitäten zu berücksichtigen ist. Die Aufbereitung dieser Aspekte wird in Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Organisatorische Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Auswirkungen in Bezug auf Änderungen des Ortes der medizinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten, die an SAD leiden, sind nicht zu erwarten. **Lichttherapie** - Die Durchführung von Lichttherapie kann von Patientinnen und Patienten selbstständig zu Hause [16] oder ambulant bei Ärztinnen und Ärzten oder Kliniken durchgeführt werden, die Lichttherapie anbieten. - Die Behandlung in einem Lichtraum erfordert die Ausstattung eines Raumes mit künstlichen Lichtquellen sowie die Durchführung der Behandlung in diesem Raum (ambulant). Solche Räume sind in Skandinavien zu finden [6], in Deutschland jedoch nicht üblich und daher nicht im Fokus der Analyse. Zudem behandelte keine in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie Lichttherapie mittels Lichtraumes. **Vitamin-D-Therapie** Vitamin D wird als Nahrungsergänzungsmittel und als Arzneimittel in Deutschland angeboten. Die Einnahme von Vitamin D mittels Tabletten, Kapseln oder Tropfen kann von Patientinnen und Patienten eigenständig zu Hause durchgeführt werden [118].
	Änderung bei den Qualifikations-anforderungen für Leistungserbringer/ zusätzliches oder reduziertes Personal	Auswirkungen in Bezug auf Änderung bei Qualifikationsanforderungen für Leistungserbringer sowie Auswirkungen auf zusätzliches oder reduziertes Personal sind nicht zu erwarten. **Lichttherapie** - Lichttherapiegeräte können in Deutschland von jeder Person frei am Markt erworben und verwendet werden – auch ohne ärztliche Empfehlung. Wenn Ärztinnen und Ärzte Lichttherapie empfehlen oder anbieten, erfordert dies keine zusätzliche formelle Qualifikation. - Die Umsetzung von Lichttherapie führt wahrscheinlich weder zu einem erhöhten noch zu einem verringerten Personalbedarf, da die Therapie eigenständig von den Patientinnen und Patienten durchgeführt wird. Selbst wenn sie ambulant in einer Praxis oder in einer Klinik angeboten wird, ist es nicht notwendig, dass Personal währenddessen anwesend ist.

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Organisatorische Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung		**Vitamin-D-Therapie** - Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel kann zur Aufrechterhaltung eines normalen Vitamin-D-Spiegels empfohlen werden und ist von jeder Person in Deutschland frei am Markt zu erwerben und zu verwenden. Vitamin D als Arzneimittel sollte nur bei einem festgestellten klinischen Vitamin-D-Mangel verschrieben werden. Zur Einschätzung eines Mangels ist es notwendig, dass die Ärztin oder der Arzt einen Bluttest zur Bestimmung des Vitamin-D-Serums durchführt bzw. anordnet [118]. Dafür ist keine Zusatzqualifikation notwendig. - Anzumerken ist allerdings, dass SAD aktuell keine Indikation für Vitamin D darstellt[197] . Auch in der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapie unipolarer Depression findet sich keine Empfehlung, Vitamin D bei SAD zu verschreiben [13]. Im Zuge dieses HTA fanden sich auch keine Studien zur Nutzenbewertung von Vitamin D bei Personen, die an SAD leiden.
	Änderung bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	Die Umsetzung der Behandlungsmethoden stellt Anforderungen an das Personal, an Material und Organisation der Leistungserbringung. **Lichttherapie** - **Personal:** Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner sowie Psychiaterinnen und Psychiater müssen SADerkennen und diagnostizieren können und über die Behandlungsmöglichkeit mit Lichttherapie Bescheid wissen. Dies ist in der Praxis aktuell nicht immer der Fall [104] und könnte durch Weiterbildungen verbessert werden. Zudem ist es notwendig, dass sie die empfohlene Anwendungsart, Dauer und Intensität von Lichttherapie gemäß Leitlinie kennen, um Patientinnen und Patienten diesbezüglich einschulen zu können [13]. - **Material und Organisation:** Zur Umsetzung von Lichttherapie ist ein Lichttherapiegerät erforderlich, das in einem Abstand von ca. 50 cm ausreichend Lux erzeugen kann (2500 bis 10 000 Lux) und UV-Licht filtert [13]. Wird Lichttherapie direkt in einer Klinik oder Praxis durchgeführt, muss dort ein Lichttherapiegerät angeschafft werden. Es ist jedoch üblich, dass Patientinnen und Patienten sich selbst ein Lichttherapiegerät kaufen und die Therapie zu Hause durchführen.

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Organisatorische Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
		Vitamin-D-Therapie - **Personal:** Ärztinnen und Ärzte müssen einen Vitamin-D-Mangel erkennen können, um Vitamin-D-Therapie verschreiben zu können [118]. - **Material und Organisation**: Laboruntersuchungen auf Vitamin-D-Mangel sind dazu notwendig [118].
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Der verstärkte Einsatz von Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie könnte einen Einfluss auf alternative Technologien haben. Es wurde jedoch keine Studie identifiziert, die diesen Zusammenhang beobachtet hat. **Lichttherapie** Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie zu unipolarer Depression werden bei SAD neben Lichttherapie eine Behandlung mit **Antidepressiva** und/oder **Psychotherapie** sowie Lebensstilmodifikation empfohlen [13]. Obwohl laut Leitlinie die Lichttherapie – ebenso wie Antidepressiva – die Therapie 1. Wahl bei SAD ist, werden Kosten dafür in der Regel nicht von den Krankenkassen übernommen, für Antidepressiva und Psychotherapie allerdings schon [143]. **Vitamin-D-Therapie** Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel wird nicht von den Krankenkassen bezahlt. Als Arzneimittel werden die Kosten übernommen, wenn es zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels oder zur Vorbeugung eines Mangels indiziert ist und von einer Ärztin oder einem Arzt verschrieben wird – unabhängig von einer SAD [175].
	Nutzung von Gesundheitsleistungen/ Ressourcen	Der Einsatz von Lichttherapie oder Vitamin-D-Therapie bringt Implikationen in Bezug auf die Nutzung von Gesundheitsleistungen/Ressourcen mit sich. **Lichttherapie** - Medikamentöse Therapie mit Antidepressiva stellt in Deutschland die häufigste Behandlung von SAD dar [28]. Eine Behandlung mit Lichtlampen ist eine nicht medikamentöse Behandlungsalternative. - Für Lichttherapie sind die gleichen Gesundheitsfachleute wie für Antidepressivatherapie zuständig: Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner sowie Psychiaterinnen und Psychiater. Insofern ist bei einem verstärkten Einsatz von Lichttherapie keine Verlagerung von Leistungen zu erwarten. **Vitamin-D-Therapie** Wenn Vitamin-D-Therapie eine etablierte Behandlungsoption für SAD wäre, könnten Laboruntersuchungen auf Vitamin-D-Mangel häufiger durchgeführt oder angeordnet werden, was mit einem erhöhten Ressourcenaufwand verbunden wäre.

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Organisatorische Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
Einfluss auf Prozesse	Kommunikations- und Kooperationsformen	Der Einsatz der Behandlungsmethoden kann ohne Abstimmung mit anderen Leistungserbringern erfolgen. Nur bei Überweisung zu einer Psychiaterin oder einem Psychiater bzw. zu einem Labor wird Abstimmung mit anderen Leistungserbringern erforderlich. **Lichttherapie** Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner können Lichttherapie selbstständig empfehlen oder anbieten. Sollten sie Patientinnen und Patienten, bei denen sie eine SAD feststellen, an eine Fachärztin oder einen Facharzt überweisen, sind Kooperation und Kommunikation zwischen Allgemeinmedizinerinnen oder -medizinern sowie Psychiaterinnen und Psychiatern notwendig. **Vitamin-D-Therapie** Die Feststellung eines Vitamin-D-Mangels erfordert eine Laboruntersuchung. Dafür muss die Ärztin oder der Arzt mit einem Labor kooperieren, sofern sie oder er nicht über ein eigenes Labor verfügt.
Weitere Aspekte	Interessengruppen	- Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner: Sie sind für die meisten Personen, die an Depressionen leiden, erste Anlaufstelle im Gesundheitswesen [177]. - Psychiaterinnen und Psychiater - Patientinnen und Patienten - Hersteller und Händler von Lichttherapiegeräten - Hersteller und Händler von Vitamin-D-Präparaten - Hersteller von Antidepressiva - Apotheken - Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten
	Akzeptanz	**Lichttherapie** Patientinnen und Patienten: - Patientinnen und Patienten bevorzugen laut qualitativen Studien in der Regel nicht medikamentöse Therapieoptionen, da häufig Abneigung gegenüber Medikamenten und etwaigen Nebenwirkungen bestehen [104]. - Lichttherapie kann zu Hause durchgeführt werden und erfordert keine regelmäßigen Therapiesitzungen in einer Praxis oder einer Klinik, was die Akzeptanz erhöhen kann [104].

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten (Fortsetzung)

	Organisatorische Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
Weitere Aspekte		- Lichttherapie muss allerdings täglich 30 Minuten morgens durchgeführt werden, was als schwierig mit der täglichen Routine zu vereinbaren und als großer Zeitaufwand empfunden werden kann [104]. Gesundheitsfachleute: Teilweise wird SAD von Ärztinnen und Ärzten nicht als Form der Depression anerkannt [104], was zu fehlender Akzeptanz gegenüber Lichttherapie als Behandlungsoption führt. **Vitamin-D-Therapie** Die Akzeptanz von Vitamin-D-Präparaten dürfte in Deutschland allgemein hoch sein, betrachtet man die Verkaufszahlen von 2018: 5,7 Millionen Packungen reiner Vitamin-A- und Vitamin-D-Präparate wurden in Deutschland verkauft [109]. SAD gilt jedoch nicht als Indikation für Vitamin-D-Therapie, daher ist unklar, wie groß die Akzeptanz einer Vitamin-D-Therapie für diese Form der Depression ist.
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	**Lichttherapie** Die Anschaffung eines Lichttherapiegerätes ist mit einmaligen Kosten von rund 100 € verbunden – die Kosten schwanken je nach Hersteller. In weiterer Folge fallen Stromkosten für das Betreiben des Lichttherapiegerätes an. Lichttherapie ist eine individuelle Gesundheitsleistung. Die Kosten dafür werden in Deutschland nicht von den Krankenkassen übernommen. Die Anschaffungskosten für ein Gerät müssen also von Ärztinnen und Ärzten, die Lichttherapie anbieten, oder von den Patientinnen und Patienten selbst getragen werden, wenn sie sich ein eigenes Lichttherapiegerät zulegen [143]. **Vitamin-D-Therapie** Die Kosten für Vitamin D als Nahrungsergänzungsmittel müssen von Patientinnen und Patienten selbst getragen werden. Bei einer Verschreibung durch die Ärztin oder den Arzt aufgrund einer Indikation, beispielsweise eines klinischen Vitamin-D-Mangels, übernimmt die Krankenkasse die Kosten [175].
Abkürzungen: ca. = circa; cm = Zentimeter; UV-Licht = Ultraviolettes Licht		

A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

Es wurden keine Stellungnahmen eingereicht.

A7 Literatur

1. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin J, et al. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Arch Gen Psychiatry 1984; 41(1): 72-80.

2. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.

3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

4. Tam EM, Lam RW, Robertson HA, Stewart JN, Yatham LN, Zis AP. Atypical depressive symptoms in seasonal and non-seasonal mood disorders. J Affect Disord 1997; 44(1): 39-44.

5. Partonen T, Rosenthal N. Diagnostic assessment. In: Partonen TP-P, S.R. (Ed). Seasonal Affective Disorder Practice and Research (2 ed.). Oxford, New York: Oxford University Press; 2010. S. 247-254.

6. Rastad C, Wetterberg L, Martin C. Patients' Experience of Winter Depression and Light Room Treatment. Psychiatry J 2017; 2017: 6867957.

7. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Wacker HR. Seasonality in affective disorders in Switzerland. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003; (418): 92-95.

8. Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M, Papageorgiou K, Kasper S, Winkler D. Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria. Eur Psychiatry 2016; 32: 28-33.

9. Schwartz PJ, Brown C, Wehr TA, Rosenthal NE. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. Am J Psychiatry 1996; 153(8): 1028-1036.

10. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. CNS Spectr 2005; 10(8): 625-634; quiz 621-614.

11. Levitan RD. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. Dialogues Clin Neurosci 2007; 9(3): 315-324.

12. Rimaldi S, Partonen T. Self-care options. In: Partonen TP-P, S.R. (Ed). Seasonal Affective Disorder Practice and Research (2 ed.). Oxford, New York: Oxford University Press; 2010. S. 321-329.

13. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AKDÄ, BPTK et al. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression - Langfassung. Deutschland: DGPPN BÄK KBV AWMF AdkÄ BPtK BApK DAGSHG DEGAM DGPM DGPs DGRW für die Leitliniengruppe Unipolare Depression; 2015.

14. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. CNS Spectr 2005; 10(8): 647-663; quiz 672.

15. Levitan RD. What is the optimal implementation of bright light therapy for seasonal affective disorder (SAD)? Journal of psychiatry & neuroscience : JPN 2005; 30(1): 72-72.

16. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. Neuropsychobiology 2011; 64(3): 152-162.

17. Danilenko KV, Ivanova IA. Dawn simulation vs. bright light in seasonal affective disorder: Treatment effects and subjective preference. J Affect Disord 2015; 180: 87-89.

18. Terman M, Schlager D, Fairhurst S, Perlman B. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention. Biol Psychiatry 1989; 25(7): 966-970.

19. Avery D, Bolte MA, Millet M. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression. Acta Psychiatr Scand 1992; 85(6): 430-434.

20. Lingjaerde O, Foreland AR, Dankertsen J. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study. Acta Psychiatr Scand 1998; 98(1): 73-80.

21. Gloth FM, 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. J Nutr Health Aging 1999; 3(1): 5-7.

22. Neumeister A, Konstantinidis A, Praschak-Rieder N, Willeit M, Hilger E, Stastny J et al. Monoaminergic function in the pathogenesis of seasonal affective disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4(4): 409-420.

23. Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane Database Syst Rev 2011; (12): Cd008591.

24. Young M, Yap B. Psychological and biological traits in seasonal affective disorder and seasonality. In: Partonen TP-P, S.R. (Ed). Seasonal Affective Disorder Practice and Research (2 ed.). Oxford, New York: Oxford University Press; 2010. S. 189-208.

25. Rohan KJ, Meyerhoff J, Ho SY, Evans M, Postolache TT, Vacek PM. Outcomes One and Two Winters Following Cognitive-Behavioral Therapy or Light Therapy for Seasonal Affective Disorder. Am J Psychiatry 2016; 173(3): 244-251.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie [online]. 16.02.2017 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1266/PT-RL_2016-11-24_iK-2017-02-16.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Systemische Therapie: Anerkennung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit als Psychotherapieverfahren [online]. 22.11.2018 [Zugriff: 04.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3588/.

28. Nussbaumer-Streit B, Winkler D, Spies M, Kasper S, Pjrek E. Prevention of seasonal affective disorder in daily clinical practice: results of a survey in German-speaking countries. BMC Psychiatry 2017; 17(1): 247.

29. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. Am J Psychiatry 2005; 162(4): 656-662.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html.

31. Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis. R News 2007; 7(3): 40-45.

32. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. 2019.

33. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019.

34. Statistisches Bundesamt (DE-Statis). Harmonisierter Verbraucherpreisindex (inkl. Veränderungsraten) [online]. [Zugriff: 17.05.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=4F7B68FFFB802120F0AC985F262F6A28.GO_2_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=61121-0001&levelindex=1&levelid=1558288437205&index=1.

35. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.

36. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [online]. [Zugriff: 22.01.2018]. URL: https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups.

37. 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.

38. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers [online]. [Zugriff: 05.11.2018]. URL: https://www.healthstudyassessment.org/.

39. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.

40. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30(1): 3-9.

41. Lysdahl KB, Mozygemba K, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann Be. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in compley technologies [online]. URL: https://www.integrate-hta.eu/downloads/.

42. Mozygemba K, Hofmann B, Bakke Lysdal K, 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, ehtical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.

43. 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.

44. 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 L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ehtical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.

45. Wileman SM, Eagles JM, Andrew JE, Howie FL, Cameron IM, McCormack K et al. Light therapy for seasonal affective disorder in primary care: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2001; 178: 311-316.

46. Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder.[Erratum appears in Am J Psychiatry. 2007 Mar;164(3):529]. Am J Psychiatry 2006; 163(12): 2126-2133.

47. Teicher MH, Glod CA, Oren DA, Schwartz PJ, Luetke C, Brown C et al. The phototherapy light visor: more to it than meets the eye. Am J Psychiatry 1995; 152(8): 1197-1202.

48. Spezzano Mark A. The efficacy of bright light treatment on the symptoms of seasonal affective disorder on a college-aged population. Dissertation abstracts international 2007; 67(9-b): 5423.

49. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. Psychol Med 1998; 28(4): 923-933.

50. Rohan KJ, Roecklein KA, Tierney Lindsey K, Johnson LG, Lippy RD, Lacy TJ et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination for seasonal affective disorder. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2007; 75(3): 489-500.

51. Rohan KJ, Mahon JN, Evans M, Ho SY, Meyerhoff J, Postolache TT et al. Randomized Trial of Cognitive-Behavioral Therapy Versus Light Therapy for Seasonal Affective Disorder: Acute Outcomes. Am J Psychiatry 2015; 172(9): 862-869.

52. Rohan KJ, Lindsey KT, Roecklein KA, Lacy TJ. Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. J Affect Disord 2004; 80(2-3): 273-283.

53. Michalon M, Eskes GA, Mate-Kole CC. Effects of light therapy on neuropsychological function and mood in seasonal affective disorder. Journal of Psychiatry & Neuroscience 1997; 22(1): 19-28.

54. Michalak EE, Murray G, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R et al. Quality of life as an outcome indicator in patients with seasonal affective disorder: results from the Can-SAD study. Psychol Med 2007; 37(5): 727-736.

55. Levitt AJ, Wesson VA, Joffe RT, Maunder RG, King EF. A controlled comparison of light box and head-mounted units in the treatment of seasonal depression. J Clin Psychiatry 1996; 57(3): 105-110.

56. Levitt AJ, Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Teicher MH, Lebegue B et al. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 1993; 150(4): 650-652.

57. Levitt AJ, Joffe RT, King E. Dim versus bright red (light-emitting diode) light in the treatment of seasonal affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1994; 89(5): 341-345.

58. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE et al. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 2006; 163(5): 805-812.

59. Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Levitt AJ, Teicher MH, Lebegue B et al. Light visor treatment for seasonal affective disorder: a multicenter study. Psychiatry Res 1993; 46(1): 29-39.

60. Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for Seasonal Affective Disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). Biol Psychiatry 2006; 59(6): 502-507.

61. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1998; 55(10): 883-889.

62. Eastman CI, Lahmeyer HW, Watell LG, Good GD, Young MA. A placebo-controlled trial of light treatment for winter depression. J Affect Disord 1992; 26(4): 211-221.

63. Desan PH, Weinstein AJ, Michalak EE, Tam EM, Meesters Y, Ruiter MJ et al. A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD). BMC Psychiatry 2007; 7: 38.

64. Avery DH, Eder DN, Bolte MA, Hellekson CJ, Dunner DL, Vitiello MV et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. Biol Psychiatry 2001; 50(3): 205-216.

65. Anderson JL, Glod CA, Dai J, Cao Y, Lockley SW. Lux vs. wavelength in light treatment of Seasonal Affective Disorder. Acta Psychiatr Scand 2009; 120(3): 203-212.

66. Yale University. A Trial of Negative Ion Generation Versus Light-Emitting Diode Phototherapy for Seasonal Affective Disorder (SAD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. March 6, 2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00809523.

67. Spies M, James GM, Vraka C, Philippe C, Hienert M, Gryglewski G et al. Brain monoamine oxidase A in seasonal affective disorder and treatment with bright light therapy. Transl Psychiatry Psychiatry 2018; 8(1): 198.

68. Medical University of Vienna. Influence of Light Exposure on Cerebral MAO-A in Seasonal Affective Disorder and Healthy Controls Measured by PET [online]. In: ClinicalTrials.gov. May 9, 2018 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582398.

69. Yale University. Environmental Treatment for Seasonal Affective Disorder (SAD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. March 6, 2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00139997.

70. University of Vermont. Cognitive-behavioral Therapy vs. Light Therapy for Preventing SAD Recurrence [online]. In: ClinicalTrials.gov. February 26, 2014 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714050.

71. Rohan KJ, Meyerhoff J, Ho SY, Evans M, Postolache TT, Vacek PM. Outcomes One and Two Winters Following Cognitive-Behavioral Therapy or Light Therapy for Seasonal Affective Disorder. Am J Psychiatry 2016; 173(3): 244-251.

72. Rohan KJ, Evans M, Mahon JN, Sitnikov L, Ho SY, Nillni YI et al. Cognitive-behavioral therapy vs. light therapy for preventing winter depression recurrence: study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Electronic Resource] 2013; 14: 82.

73. Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine. Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. June 25, 2014 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076245.

74. Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Lichttherapie [online]. [Zugriff: 17.05.2019]. URL: http://www.unimedizin-mainz.de/psychiatrie/patienten/weitere-behandlungsangebote/lichttherapie.html.

75. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 61 Zuzahlungen [online]. [Zugriff: 18.05.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__61.html.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung - Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL [online]. Letzte Änderung: 21.09.2017 BAnz AT 23.11.2017 B1, In Kraft getreten am: 01.01.2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf.

77. MediSana GmbH. Lichttherapie-Lampen [online]. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://www.medisana.de/Therapieprodukte/Lichttherapie-Lampen/Tageslichtlampen-Lichtduschen/.

78. Beurer GmbH. Tageslichtlampen [online]. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://www.beurer.com/web/de/produkte/wellbeing/lichttherapie/tageslichtlampen/.

79. mhplus Krankenkasse. Lichttherapie: Anwendungsgebiete und Wirkungsweisen. [online]. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://www.mhplus-krankenkasse.de/privatkunden/gesundheits_leistungen/versorgung_plus/psychische_erkrankungen/lichttherapie/.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittelrichtlinie des G-BA, Anlage I: OTC-Übersicht [online]. [Zugriff: 12.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/17/.

81. Dr. Maximilian Huhn. Korrespondenz zu Interventionskosten bzw. klinischem Behandlungsablauf am 23.05., 22.06., 24.06., 28.06.2019. 2019.

82. Praschak-Rieder N, Willeit M. Treatment of seasonal affective disorders. Dialogues Clin Neurosci 2003; 5(4): 389-398.

83. Avery D. UptoDate: Seasonal affective disorder: Treatment [online]. 09.11.2017 [Zugriff: 20.05.2019]. URL: https://www.uptodate.com/contents/seasonal-affective-disorder-treatment?search=cognitive%20behavioral%20therapy%20sad&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9#H155708222.

84. Ross LM. Cost-benefit and cost-utility analyses of cognitive-behavioral therapy versus light therapy for seasonal affective disorder. American University: American Universtiy, Washington, D.C.; 2017. URL: http://hdl.handle.net/1961/auislandora:68591.

85. Freed MC. Costs and cost-effectiveness of seasonal affective disorder treatment: Comparing light therapy, group cognitive-behavioral therapy, and their combination. American University: American University, Washington, D.C.; 2005. (Band UMI Number: 3187213).

86. Walbert H. [With IGeL (Individual Health Allowance) against winter blues]. MMW Fortschr Med 2009; 151(45): 11.

87. Cheung A, Dewa C, Michalak EE, Browne G, Levitt A, Levitan RD et al. Direct health care costs of treating seasonal affective disorder: a comparison of light therapy and fluoxetine. Depression Research and Treatment 2012; 2012: 628434.

88. Freed MC, Rohan KJ, Yates BT. Estimating health utilities and quality adjusted life years in seasonal affective disorder research. J Affect Disord 2007; 100(1-3): 83-89.

89. Rohan KJ, Mahon JN, Evans M, Ho SY, Meyerhoff J, Postolache TT et al. Randomized Trial of Cognitive-Behavioral Therapy Versus Light Therapy for Seasonal Affective Disorder: Acute Outcomes. Am J Psychiatry 2015; 172(9): 862-869.

90. Drummond M, Sculpher M. Common Methodological Flaws in Economic Evaluations. Med Care 2005; 43(7): II5-II14.

91. Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. J Affect Disord 1998; 48(1): 25-36.

92. Kolovos S, Bosmans JE, van Dongen JM, van Esveld B, Magai D, van Straten A et al. Utility scores for different health states related to depression: individual participant data analysis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2017; 26(7): 1649-1658.

93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). Allgemeine Methoden - Volume 5 [online]. 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

94. Antonuccio DO, Thomas M, Danton WG. A cost-effectiveness analysis of cognitive behavior therapy and fluoxetine (prozac) in the treatment of depression. Behav Ther 1997; 28(2): 187-210.

95. Sturm R. Economic grand rounds: The myth of medical cost offset. Psychiatr Serv 2001; 52(6): 738-740.

96. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 1992; 146(4): 473-481.

97. Winkler D, Praschak-Rieder N, Willeit M, Lucht MJ, Hilger E, Konstantinidis A et al. Saisonal abhängige Depression in zwei deutschsprachigen Universitätszentren: Bonn, Wien Klinische und demographische Charakteristika. Nervenarzt 2002; 73(7): 637-643.

98. Wallin MS, Rissanen AM. Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum 1994; 377: 36-40.

99. European Depression Association. Depression Manifesto [online]. [Zugriff: 09.04.2019]. URL: http://eddas.eu/wp-content/uploads/2016/04/DepressionManifesto_01_04.pdf.

100. Preston J. Pharmacologie Treatment of Depression. J Fam Psychother 2007; 17(3-4): 35-52.

101. Kemp DE, Malhotra S, Franco KN, Tesar G, Bronson DL. Heart disease and depression: don't ignore the relationship. Cleve Clin J Med 2003; 70(9): 745-746. 749-750, 752-744.

102. Martin MW. Depression and Identity. In: From Morality to Mental Health. New York: Oxford University Press; 2006. URL: http://www.oxfordscholarship.com/10.1093/0195304713.001.0001/acprof-9780195304718-chapter-12.

103. Winkler D, Pjrek E, Spies M, Willeit M, Dorffner G, Lanzenberger R et al. Has the existence of seasonal affective disorder been disproven? J Affect Disord 2017; 208(C): 54-55.

104. Nussbaumer-Streit B, Pjrek E, Kien C, Gartlehner G, Bartova L, Friedrich M-E et al. Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - a qualitative study. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 372-372.

105. Kramer P. Listening to Prozac. New York: Penguin; 1997.

106. Hodge DR, Bonifas RP. Using spiritually modified cognitive behavioral therapy to help clients wrestling with depression: A promising intervention for some older adults. Journal of Religion & Spirituality in Social Work: Social Thought 2010; 29(3): 185-206.

107. Yokoya S, Maeno T, Sakamoto N, Goto R, Maeno T. A Brief Survey of Public Knowledge and Stigma Towards Depression. J Clin Med Res 2018; 10(3): 202-209.

108. Cassell EJ. Recognizing Suffering. Hastings Cent Rep 1991; 21(3): 24-24.

109. Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e.V. Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland 2018 [online]. URL: https://www.bll.de/de/der-bll/organisation/arbeitskreise/arbeitskreis-nahrungsergaenzungsmittel-ak-nem/20181029-zahlen-nahrungsergaenzungsmittel-markt-2018.

110. Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. Biometrics 1954; 10(1): 101-129.

111. Meesters Y, Gordijn MC. Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. Psychol Res Behav Manag 2016; 9: 317-327.

112. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) [online]. 20.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/BJNR001950896.html.

113. Strafgesetzbuch (StGB) [online]. [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/index.html.

114. Europäisches Parlament, Europäischer Rat. Richtlinie 93/42/EWG des Rates [online]. 11.10.2007 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:01993L0042-20071011&from=DE.

115. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016): Revision 1.1 (2017) [online]. 16.02.2017 [Zugriff: 01.07.2019]. URL: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/expertenkommission/Zweite_Stellungnahme_VitaminD_Revision1.1.pdf;jsessionid=6ED031A6CDEF9AD1F83883275912EF15.2_cid340?__blob=publicationFile&v=2.

116. Verordnung über diätetische Lebensmittel (Diätverordnung DiätV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 28.04.2005 (BGBl. I S 1161), die zuletzt durch Artikel 60 der Verordnung vom 31.08.2015 (BGBl. I S 1474) geändert worden ist, [online]. [Zugriff: 02.12.2019]. URL: http://extwprlegs1.fao.org/docs/pdf/ger89197.pdf.

117. Spickhoff A (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.

118. BVL / BfArM. Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen. 2017. (Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten).

119. Menculini G, Verdolini N, Murru A, Pacchiarotti I, Volpe U, Cervino A et al. Depressive mood and circadian rhythms disturbances as outcomes of seasonal affective disorder treatment: A systematic review. J Affect Disord 2018; 241: 608-626.

120. Martensson B, Pettersson A, Berglund L, Ekselius L. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. J Affect Disord 2015; 182: 1-7.

121. Brouwer A, Nguyen H, Snoek F, van Raalte D, Beekman A, Moll A et al. Light therapy: Is it safe for the eyes? Acta Psychiatr Scand 2017; 136(6): 534-548.

122. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. J Affect Disord 2017; 208: 56-61.

123. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and managment, Clinical guideline (CG90] [online]. April 2018 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-Guidance#care-of-all-people-with-depression.

124. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. J Affect Disord 2017; 210: 287-293.

125. Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the HAMD mean? J Affect Disord 2013; 148(2-3): 243-248.

126. 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.

127. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbeträge - Stand 15. Mai 2019 (PDF) [online]. [Zugriff: 17.05.2019]. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbetraege-und-zuzahlungen/.

128. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ABDA Festbetragsrecherche [online]. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://portal.dimdi.de/festbetragsrecherche/index.xhtml.

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

130. 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; (Suppl 1): 25-27.

131. Pjrek E, Winkler D, Stastny J, Konstantinidis A, Heiden A, Kasper S. Bright light therapy in seasonal affective disorder--does it suffice? Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14(4): 347-351.

132. Fischer R, Kasper S, Pjrek E, Winkler D. On the application of light therapy in German-speaking countries. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2012; 262(6): 501-505.

133. Khoraminya N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayery A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. Aust N Z J Psychiatry 2013; 47(3): 271-275.

134. PVS Verband - Verband der Privatärztlichen Verrechnungsstellen e.V. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) [online]. [Zugriff: 18.05.2019]. (Band Januar 2015). URL: https://www.pvs-se.de/fileadmin/user_upload/redakteure/pvs-se/dokumente/Gebuehrenordnungen/GOAE_Auflage_2015_WEB.pdf.

135. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. J Pers Assess 1996; 67(3): 588-597.

136. Williams J, J Link M, E Rosenthal N, Terman M. Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD). 1988.

137. Westrin A, Lam RW. Seasonal affective disorder: a clinical update. Ann Clin Psychiatry 2007; 19(4): 239-246.

138. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). Leicester (UK): British Psychological Society Copyright (c) The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.; 2010.

139. Lam R, J. Levitt A. Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder. 1999.

140. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd edition). American Psychiatric Association. 2000.

141. Nervenarztpraxis Erfurt. IGeL - Die Lichttherapie [online]. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: http://www.nervenarztpraxis-erfurt.de/IGeL-Licht.htm.

142. Klinikum Nürnberg - Fachabteilung für Psychiatrie und Psychotherapie/Labor für Neurostimulation und Chronobiologie. Lichttherapie [online]. URL: https://www.klinikum-nuernberg.de/DE/ueber_uns/Fachabteilungen_KN/kliniken/psychiatrie/psychophysiologie/lichttherapie.html.

143. IGeLMonitor. Lichttherapie bei saisonal depressiver Störung ("Winterdepression") [online]. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: https://www.igel-monitor.de/igel-a-z/igel/show/lichttherapie-bei-saisonal-depressiver-stoerung-winterdepression.html.

144. Sarkar S. Vitamin D for Depression with a Seasonal Pattern: an Effective Treatment Strategy. 2017.

145. Penckofer S, Kouba J, Byrn M, Estwing Ferrans C. Vitamin D and Depression: Where is all the Sunshine? Issues Ment Health Nurs 2010; 31(6): 385-393.

146. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. J Psychopharmacol (Oxf) 2010; 25(10): 1320-1328.

147. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin DC. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (Ed). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2011.

148. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. New reference values for vitamin D. Ann Nutr Metab 2012; 60(4): 241-246.

149. Rohan KJ. Coping with the Seasons: Therapist GuideA Cognitive-Behavioral Approach to Seasonal Affective Disorder. 2015. URL: https://www.oxfordclinicalpsych.com/view/10.1093/med:psych/9780195341089.001.0001/med-9780195341089.

150. Bernard H, Burlingame G, Flores P, Greene L, Joyce A, Kobos JC et al. Clinical Practice Guidelines for Group Psychotherapy. Int J Group Psychother 2008; 58(4): 455-542.

151. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe® [online]. [Zugriff: 15.06.2019]. URL: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/lauer_taxe.de.jsp.

152. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.kbv.de/html/online-ebm.php.

153. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. Aktuelle Zuzahlungsbefreiungsliste für Medikamente, Stand 24.06.2019 [online]. [Zugriff: 24.06.2019]. URL: https://www.aponet.de/service/zuzahlungsbefreiung/zuzahlungsbefreiungsliste-fuer-medikamente/f.html.

154. Gutermann Publisher Ltd. Arztkosten online - online Gebührenordnung Ärzte (GOÄ) [online]. [Zugriff: 20.11.2019]. URL: www.e-bis.de und www.gutermann-wordpress.com.

155. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Gesetze im Internet. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) - Anlage Gebührenverzeichnis für ärztliche Leistungen [online]. [Zugriff: 20.11.2019]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/go__1982/anlage.html.

156. New England Commercial Property Exchange. [Zugriff: 1. September 2013]. URL: https://www.newenglandcommercialproperty.com.

157. American Medical Association. Current procedural terminology (CPT) standard. American Medical Association Press; 2010.

158. Enns MW, Cox BJ, Levitt AJ, Levitan RD, Morehouse R, Michalak EE et al. Personality and seasonal affective disorder: results from the CAN-SAD study. J Affect Disord 2006; 93(1-3): 35-42.

159. Guajardo VD, Souza BPF, Henriques SG, Lucia MCS, Menezes PR, Martins MA et al. Loss of interest, depressed mood and impact on the quality of life: Cross-sectional survey. BMC Public Health 2011; 11(1): 826.

160. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: Recent findings and future directions. Sports Med 2002; 32(12): 741-760.

161. Lidz CW, Parker LS. Issues of ethics and identity in diagnosis of late life depression. Ethics Behav 2003; 13(3): 249-262.

162. Callaghan S, Ryan CJ. Refusing medical treatment after attempted suicide: rethinking capacity and coercive treatment in light of the Kerrie Wooltorton case. J Law Med 2011; 18(4): 811-819.

163. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. CNS Spectr 2005; 10(8): 625-634; quiz 621-614.

164. Österreich, ASVG - Allgemeines Sozialversicherungsgesetz. § 133 ASVG Umfang der Krankenbehandlung [online]. URL: https://www.jusline.at/gesetz/asvg/paragraf/133.

165. Rastad C, Wetterberg L, Martin C. Patients' Experience of Winter Depression and Light Room Treatment. Psychiatry Journal 2017; 2017: 11.

166. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. CNS Spectr 2005; 10(8): 647-663; quiz 672.

167. Warren R, Burrow J, Conroy D, Lukela J, Kahn DA. "I Didn't know cognitive therapy was deep": A case study of sudden and lasting gains in cognitive-supportive therapy of depression. J Psychiatr Pract 2014; 20(5): 379-388.

168. Sher L. Antidepressants and side-effects [1]. QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians 2001; 94(10): 567.

169. Sheehan AM, McGee H. Screening for depression in medical research: ethical challenges and recommendations. BMC Med Ethics 2013; 14: 4-4.

170. Hsin H, Torous J. Ethical Issues in the Treatment of Depression. FOCUS 2016; 14(2): 214-218.

171. Riba M. Can A Split-Treatment Model Work? Psychiatric Times 2002; 19(7).

172. Deegan P. Recovery and the conspiracy of hope. [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: http://www.bu.edu/resilience/examples/deegan-recovery-hope.pdf

173. Wirz-Justice A, Ajdacic V, Rössler W, Steinhausen H-C, Angst J. Prevalence of seasonal depression in a prospective cohort study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018.

174. Roecklein KA, Schumacher JA, Miller MA, Ernecoff NC. Cognitive and Behavioral Predictors of Light Therapy Use. PLoS One 2012; 7(6): e39275.

175. BKK Arzneimittelberatung. Vitamin D - wann bezahlt das die Kasse? [online]. URL: http://www.bkk-arzneimittelberatung.de/ccm/info/themen/vitamin-d---wann-bezahlt-das-die-kasse;jsessionid=B59B9F15388D200B54E966ADD72017B9/.

176. Bad-Apotheke Heinz-Peter Fichter. Shop Apotal.de [online]. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: https://shop.apotal.de/vitamin-d3-14-000-i-e-softgel-kapseln-zeinpharma-120st-weichkapseln-13427964.

177. Wagner CJ, Metzger FG, Sievers C, Marschall U, L'Hoest H, Stollenwerk B et al. Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis. J Affect Disord 2016; 193: 257-266.

178. Becker U, Kingreen T (Ed). SGB V: Gesetzliche Krankenversicherung; Kommentar. München: Beck; 2018.

179. Sekera E, Archinard H, Stalder H. Depression. Strategien für die ambulante Medizin. PrimaryCare 2004; 4(15): 314-318.

180. Wybitul T. Handbuch EU-Datenschutz-Grundverordnung. Frankfurt am Main: Fachmedien Recht und Wirtschaft 2017.

181. Pachinger MM, Beham G (Ed). Datenschutz-Audit: Recht, Organisation, Prozess, IT; der Praxisleitfaden zur Datenschutz-Grundverordnung. Wien: LexisNexis; 2017.

182. Deutsch E, Lippert HD, Ratzel R, Tag B, Gassner UM (Ed). Kommentar zum Medizinproduktegesetz (MPG). Berlin: Springer; 2018.

183. Kallab S. Zur Aufklärungspflicht über "Außenseitermethoden". Recht der Medizin 2013; (4): 133-136.

184. Kallab S, Wozniak T. Datenschutzrechtliche Neuerungen und deren Auswirkungen im Gesundheitsbereich: ein kurzer Überblick. ZfG 2018; (2): 54.

185. BGH 15.03.2005, VI ZR 313/03.

186. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Kapitel 3 Therapie; S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression, 2. Auflage, 2015. Version 5 [online]. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.leitlinien.de/nvl/html/depression/kapitel-3#e3-59.

187. Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit in Rheinland-Pfalz. Aufklärungsbögen Antidepressiva [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.netzg-rlp.de/fileadmin/downloads/lvpe-rlp_-_Aufklaerungsbogen_Antidepressiva_-_normale_Sprache.pdf.

188. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 118. Deutschen Ärztetages 2015 in Frankfurt a.M., [online]. 27.05.2015 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO_Ergaenzung_Synopse.pdf.

189. Europäisches Parlament, Europäischer Rat. 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. 78/2002 und der Verordnung [EG] Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates, Amtblatt der Europäischen Union, L 117, 5. Mai 2017 [online]. [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1575287854454&uri=CELEX:32017R0745.

190. Gesetz über Medizinprodukte (MPG) vom 2.8.1994 in der Neufassung vom 7.8.2002 (BGBl I S 3146) zuletzt geändert durch Artikel 7 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl I S 2757) [online]. [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/mpg/index.html.

191. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz-AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S 3394) zuletzt geändert durch Artikel 1G zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften vom 18.7.2017 (BGBl. I S 2757) [online]. [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html.

192. Gemeinsamer Bundesausschuss. Medizinprodukte in der Arzneimittelversorgung [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/medizinprodukte/.

193. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkasse e.V. (MDS). Lichttherapie bei saisonal depressiver Störung "Winterdepression" [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.igel-monitor.de/igel-a-z/igel/show/lichttherapie-bei-saisonal-depressiver-stoerung-winterdepression.html?no_cache=1.

194. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Verordnung Aktuell Arzneimittel, Stand: 27. September 2018 [online]. [Zugriff: 14.07.2019]. URL: https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/VO-aktuell/2018/KVB-VA-180927-WIS-Vitamin-D.pdf.

195. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. [Zugriff: 14.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1878/AM-RL_2019-05-16_iK_2019-07-05_AT-04-07-2019-B2.pdf.

196. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie; Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen [online]. [Zugriff: 14.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf.

197. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Stellungnahme Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten [online]. [Zugriff: 04.11.2019]. URL: https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf.

198. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA core model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: https://meka.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel3.0.pdf.

199. 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.

200. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

201. 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.

202. Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. J Clin Epidemiol 2008; 61(1): 34-40.

A8 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-Information zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [198] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Leser 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-Bericht sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 41). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 41: Domänen des EUnetHTA Core Models

EUnetHTA-Domäne	**Informationen in den Abschnitten**
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	**Hintergrund** Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	**Nutzenbewertung** Methode: 3.1; A2.1.1; Ergebnisse: 4; A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	**Gesundheitsökonomische Bewertung** Methode: 3.2; A2.1.2; Ergebnisse: 5; A4
Ethical analysis (ETH)	**Ethische Aspekte** Methode: 3.3; A2.1.3; Ergebnisse: 6.1; A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	**Soziale Aspekte** Methode: 3.4; A2.1.4; Ergebnisse: 6.2; A5.2
Legal aspects (LEG)	**Rechtliche Aspekte** Methode: 3.5; A2.1.4; Ergebnisse: 6.3; A5.3
Organisational aspects (ORG)	**Organisatorische Aspekte** Methode: 3.4; A2.1.4; Ergebnisse: 6.4; A5.4

A9 Studienlisten

A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A9.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Anderson JL, Glod CA, Dai J, Cao Y, Lockley SW. Lux vs. wavelength in light treatment of Seasonal Affective Disorder. Acta Psychiatr Scand 2009; 120(3): 203-212.

Avery DH, Eder DN, Bolte MA, Hellekson CJ, Dunner DL, Vitiello MV et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. Biol Psychiatry 2001; 50(3): 205-216.

Desan PH, Weinstein AJ, Michalak EE, Tam EM, Meesters Y, Ruiter MJ et al. A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD). BMC Psychiatry 2007; 7: 38.

Eastman CI, Lahmeyer HW, Watell LG, Good GD, Young MA. A placebo-controlled trial of light treatment for winter depression. J Affect Disord 1992; 26(4): 211-221.

Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1998; 55(10): 883-889.

Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck WW, Brainard GC. Light therapy for Seasonal Affective Disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). Biol Psychiatry 2006; 59(6): 502-507.

Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine. Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. June 25, 2014 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076245.

Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Levitt AJ, Teicher MH, Lebegue B et al. Light visor treatment for seasonal affective disorder: a multicenter study. Psychiatry Res 1993; 46(1): 29-39.

Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE et al. The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 2006; 163(5): 805-812.

Levitt AJ, Joffe RT, King E. Dim versus bright red (light-emitting diode) light in the treatment of seasonal affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1994; 89(5): 341-345.

Levitt AJ, Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Teicher MH, Lebegue B et al. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 1993; 150(4): 650-652.

Levitt AJ, Wesson VA, Joffe RT, Maunder RG, King EF. A controlled comparison of light box and head-mounted units in the treatment of seasonal depression. J Clin Psychiatry 1996; 57(3): 105-110.

Medical University of Vienna. Influence of Light Exposure on Cerebral MAO-A in Seasonal Affective Disorder and Healthy Controls Measured by PET [online]. In: ClinicalTrials.gov. May 9, 2018 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582398.

Michalak EE, Murray G, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R et al. Quality of life as an outcome indicator in patients with seasonal affective disorder: results from the Can-SAD study. Psychol Med 2007; 37(5): 727-736.

Michalon M, Eskes GA, Mate-Kole CC. Effects of light therapy on neuropsychological function and mood in seasonal affective disorder. Journal of Psychiatry & Neuroscience 1997; 22(1): 19-28.

Rohan KJ, Evans M, Mahon JN, Sitnikov L, Ho SY, Nillni YI et al. Cognitive-behavioral therapy vs. light therapy for preventing winter depression recurrence: study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Electronic Resource] 2013; 14: 82.

Rohan KJ, Lindsey KT, Roecklein KA, Lacy TJ. Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. J Affect Disord 2004; 80(2-3): 273-283.

Rohan KJ, Mahon JN, Evans M, Ho SY, Meyerhoff J, Postolache TT et al. Randomized Trial of Cognitive-Behavioral Therapy Versus Light Therapy for Seasonal Affective Disorder: Acute Outcomes. Am J Psychiatry 2015; 172(9): 862-869.

Rohan KJ, Meyerhoff J, Ho SY, Evans M, Postolache TT, Vacek PM. Outcomes One and Two Winters Following Cognitive-Behavioral Therapy or Light Therapy for Seasonal Affective Disorder. Am J Psychiatry 2016; 173(3): 244-251.

Rohan KJ, Roecklein KA, Tierney Lindsey K, Johnson LG, Lippy RD, Lacy TJ et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination for seasonal affective disorder. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2007; 75(3): 489-500.

Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. Psychol Med 1998; 28(4): 923-933.

Spezzano Mark A. The efficacy of bright light treatment on the symptoms of seasonal affective disorder on a college-aged population. Dissertation abstracts international 2007; 67(9-b): 5423.

Spies M, James GM, Vraka C, Philippe C, Hienert M, Gryglewski G et al. Brain monoamine oxidase A in seasonal affective disorder and treatment with bright light therapy. Transl Psychiatry Psychiatry 2018; 8(1): 198.

Teicher MH, Glod CA, Oren DA, Schwartz PJ, Luetke C, Brown C et al. The phototherapy light visor: more to it than meets the eye. Am J Psychiatry 1995; 152(8): 1197-1202.

Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder.[Erratum appears in Am J Psychiatry. 2007 Mar;164(3):529]. Am J Psychiatry 2006; 163(12): 2126-2133.

University of Vermont. Cognitive-behavioral Therapy vs. Light Therapy for Preventing SAD Recurrence [online]. In: ClinicalTrials.gov. February 26, 2014 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714050.

Wileman SM, Eagles JM, Andrew JE, Howie FL, Cameron IM, McCormack K et al. Light therapy for seasonal affective disorder in primary care: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2001; 178: 311-316.

Yale University. A Trial of Negative Ion Generation Versus Light-Emitting Diode Phototherapy for Seasonal Affective Disorder (SAD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. March 6, 2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00809523.

Yale University. Environmental Treatment for Seasonal Affective Disorder (SAD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. March 6, 2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00139997.

A9.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichtsarbeiten

1. Brouwer A, Nguyen H, Snoek F, van Raalte D, Beekman A, Moll A et al. Light therapy: Is it safe for the eyes? Acta Psychiatr Scand 2017; 136(6): 534-548.

2. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. Am J Psychiatry 2005; 162(4): 656-662.

3. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition 2015; 31(3): 421-429.

4. Health Technology Advisory C. Light therapy for seasonal affective disorder (SAD). Minnesota: Health Technology Advisory Committee (HTAC); 2001. URL: http://www.health.state.mn.us/htac/sad.htm, http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32003000453.

5. Lee TMC. Phototherapy for SAD: A meta-analytic review. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 1996; 57(3-B): 1745.

6. Martensson B, Pettersson A, Berglund L, Ekselius L. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. J Affect Disord 2015; 182: 1-7.

7. Menculini G, Verdolini N, Murru A, Pacchiarotti I, Volpe U, Cervino A et al. Depressive mood and circadian rhythms disturbances as outcomes of seasonal affective disorder treatment: A systematic review. J Affect Disord 2018; 241: 608-626.

8. Parker G, Brotchie H. 'D' for depression: any role for vitamin D? 'Food for Thought' II. Acta Psychiatr Scand 2011; 124(4): 243-249.

9. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. J Affect Disord 2017; 208: 56-61.

10. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. Neuropsychopharmacology 1989; 2(1): 1-22.

11. Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane Database Syst Rev 2011; (12): CD008591.

12. Westrin A, Lam RW. Seasonal affective disorder: a clinical update. Ann Clin Psychiatry 2007; 19(4): 239-246.

A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht EN1 (falsche Studienpopulation)

1. Avery DH, Kizer D, Bolte MA, Hellekson C. Bright light therapy of subsyndromal seasonal affective disorder in the workplace: morning vs. afternoon exposure. Acta Psychiatr Scand 2001; 103(4): 267-274.

2. Blouin AG, Blouin JH, Iversen H, Carter J, Goldstein C, Goldfield G et al. Light therapy in bulimia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. Psychiatry Res 1996; 60(1): 1-9.

3. Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, Cockayne S, Saxon L, King C. Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. Journal of Nutrition, Health & Aging 2006; 10(2): 151-153.

4. Frandsen TB, Pareek M, Hansen JP, Nielsen CT. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. BMC Res Notes 2014; 7: 528.

5. Harrison SJ, Tyrer AE, Levitan RD, Xu X, Houle S, Wilson AA et al. Light therapy and serotonin transporter binding in the anterior cingulate and prefrontal cortex. Acta Psychiatr Scand 2015; 132(5): 379-388.

6. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. Br J Psychiatry 2012; 201(5): 360-368.

7. Kohno K, Terao T, Hatano K, Kodama K, Makino M, Mizokami Y et al. Postcomparison of [(18) F]-fluorodeoxyglucose uptake in the brain after short-term bright light exposure and no intervention. Acta Psychiatr Scand 2016; 134(1): 65-72.

8. Loving RT, Kripke DF, Elliott JA, Knickerbocker NC, Grandner MA. Bright light treatment of depression for older adults [ISRCTN55452501]. BMC Psychiatry 2005; 5: 41.

9. Loving RT, Kripke DF, Knickerbocker NC, Grandner MA. Bright green light treatment of depression for older adults [ISRCTN69400161]. BMC Psychiatry 2005; 5: 42.

10. Meesters Y, Winthorst WH, Duijzer WB, Hommes V. The effects of low-intensity narrow-band blue-light treatment compared to bright white-light treatment in sub-syndromal seasonal affective disorder. BMC Psychiatry 2016; 16: 27.

11. Miranda-Scippa AMDA, Pires MLN, Handfas BW, Marie SKN, Calil HM. Pituitary volume and the effects of phototherapy in patients with seasonal winter depression: A controlled study. Rev Bras Psiquiatr 2008; 30(1): 50-54.

12. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. Arch Gen Psychiatry 1998; 55(10): 875-882.

Nicht EN2 (falsche Prüfintervention)

1. Anderson J, St Hilaire M, Auger R, Glod C, Crow S, Rivera A et al. Are short (blue) wavelengths necessary for light treatment of seasonal affective disorder? Chronobiol Int 2016; 33(9): 1267-1279.

2. Strong RE, Marchant BK, Reimherr FW, Williams E, Soni P, Mestas R. Narrow-band blue-light treatment of seasonal affective disorder in adults and the influence of additional nonseasonal symptoms. Depression & Anxiety 2009; 26(3): 273-278.

Nicht EN3 (falsche Vergleichsintervention)

1. Anderson JL, Hilaire MA, Auger RR, Glod CA, Crow SJ, Rivera AN et al. Are short (blue) wavelengths necessary for light treatment of seasonal affective disorder? Chronobiol Int 2016: 1-13.

2. Avery D, Bolte MA, Millet M. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression. Acta Psychiatr Scand 1992; 85(6): 430-434.

3. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cohen S, Cox GB, Dunner DL. Morning or evening bright light treatment of winter depression? The significance of hypersomnia. Biol Psychiatry 1991; 29(2): 117-126.

4. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cox GB, Dunner DL. Bright light treatment of winter depression: morning versus evening light. Acta Psychiatr Scand 1990; 82(5): 335-338.

5. Brainard GC, Sherry D, Skwerer RG, Waxler M, Kelly K, Rosenthal NE. Effects of different wavelengths in seasonal affective disorder. J Affect Disord 1990; 20(4): 209-216.

6. Danilenko KV, Ivanova IA. Dawn simulation vs. bright light in seasonal affective disorder: Treatment effects and subjective preference. J Affect Disord 2015; 180: 87-89.

7. Gordijn MCM, t Mannetje D, Meesters Y. The effects of blue-enriched light treatment compared to standard light treatment in Seasonal Affective Disorder. J Affect Disord 2012; 136(1-2): 72-80.

8. Jurvelin H, Takala T, Nissila J, Timonen M, Ruger M, Jokelainen J et al. Transcranial bright light treatment via the ear canals in seasonal affective disorder: a randomized, double-blind dose-response study. BMC Psychiatry 2014; 14: 288.

9. Lam RW, Buchanan A, Mador JA, Corral MR, Remick RA. The effects of ultraviolet-A wavelengths in light therapy for seasonal depression. J Affect Disord 1992; 24(4): 237-243.

10. Leppamaki S, Haukka J, Lonnqvist J, Partonen T. Drop-out and mood improvement: a randomised controlled trial with light exposure and physical exercise [ISRCTN36478292]. BMC Psychiatry 2004; 4: 22.

11. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, al e. Bright morning light reduces depressive symptoms in seasonal affective disorder. Western journal medicine 1999; 171(5-6): 316.

12. Lingjaerde O, Foreland AR, Dankertsen J. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study. Acta Psychiatr Scand 1998; 98(1): 73-80.

13. Meesters Y, Dekker V, Schlangen LJ, Bos EH, Ruiter MJ. Low-intensity blue-enriched white light (750 lux) and standard bright light (10,000 lux) are equally effective in treating SAD. A randomized controlled study. BMC Psychiatry 2011; 11: 17.

14. Oren DA, Brainard GC, Johnston SH, Joseph-Vanderpool JR, Sorek E, Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with green light and red light. Am J Psychiatry 1991; 148(4): 509-511.

15. Ozdemir PG, Boysan M, Smolensky MH, Selvi Y, Aydin A, Yilmaz E. Comparison of venlafaxine alone versus venlafaxine plus bright light therapy combination for severe major depressive disorder. The Journal of Clinical Psychiatry 2015; 76(5): e645-e654.

16. Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM, Ninan PT, Bloch R, Saeed SA. Bright Light Therapy as Augmentation of Pharmacotherapy for Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Primary Care Companion to CNS Disorders 2016; 18(5): 20.

17. Pudikov IV, Dorokhov VB. [On particular physiological significance of ultraviolet part of spectrum for phototherapy successfullness]. Fiziol Cheloveka 2012; 38(6): 87-94.

18. Stewart KT, Gaddy JR, Benson DM, Byrne B, Doghramji K, Brainard GC. Treatment of winter depression with a portable, head-mounted phototherapy device. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1990; 14(4): 569-578.

19. Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ et al. Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. Psychopharmacol Bull 1990; 26(1): 3-11.

20. Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wetterberg L. Melatonin in light treatment of patients with seasonal and nonseasonal depression. Acta Psychiatr Scand 1995; 92: 274-284.

21. Thorell LH, Kjellman B, Arned M, Lindwall-Sundel K, Walinder J, Wetterberg L. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14 Suppl 2: S7-11.

22. Veleva BI, van Bezooijen RL, Chel VGM, Numans ME, Caljouw MAA. Effect of ultraviolet light on mood, depressive disorders and well-being. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 2018; 34(5): 288-297.

23. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. Arch Gen Psychiatry 1993; 50(12): 929-937.

Nicht EN4 (patientenrelevante Endpunkte fehlen)

1. Burgess HJ, Fogg LF, Young MA, Eastman CI. Bright light therapy for winter depression--is phase advancing beneficial? Chronobiol Int 2004; 21(4-5): 759-775.

2. Meyerhoff J, Rohan KJ. Treatment expectations for cognitive-behavioral therapy and light therapy for seasonal affective disorder: Change across treatment and relation to outcome. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2016; 84(10): 898-906.

3. Meyerhoff J, Young MA, Rohan KJ. Patterns of depressive symptom remission during the treatment of seasonal affective disorder with cognitive-behavioral therapy or light therapy. Depression & Anxiety 2018; 35(5): 457-467.

4. Michalak EE, Murray G, Wilkinson C, Dowrick C, Lam RW. A pilot study of adherence with light treatment for seasonal affective disorder. Psychiatry Res 2007; 149(1-3): 315-320.

5. Murray G, Michalak EE, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R et al. Therapeutic mechanism in seasonal affective disorder: do fluoxetine and light operate through advancing circadian phase? Chronobiol Int 2005; 22(5): 937-943.

6. Oren DA, Schulkin J, Rosenthal NE. 1,25 (OH)2 vitamin D3 levels in seasonal affective disorder: effects of light. Psychopharmacology (Berl) 1994; 116(4): 515-516.

7. Rohan KJ, Roecklein KA, Lacy TJ, Vacek PM. Winter depression recurrence one year after cognitive-behavioral therapy, light therapy, or combination treatment. Behav Ther 2009; 40(3): 225-238.

8. Terman M, Jiuan Su T. Circadian rhythm phase advance with dawn simulation treatment for winter depression. J Biol Rhythms 2010; 25(4): 297-301.

Nicht EN5 (falsches Studiendesign)

1. Anonymous. Light therapy for SAD effective short-term. J Fam Pract 2006; 55(1): 15-16.

2. Barnard K, Colon-Emeric C. Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8(1): 4-33.

3. Bhimani MM. Vitamin D: Does it play a role in psychiatry? J Pak Med Assoc 2012; 62(2): 181-182.

4. Cherniack EP, Troen BR, Florez HJ, Roos BA, Levis S. Some new food for thought: The role of vitamin D in the mental health of older adults. Curr Psychiatry Rep 2009; 11(1): 12-19.

5. Cools O, Hebbrecht K, Coppens V, Roosens L, De Witte A, Morrens M et al. Pharmacotherapy and nutritional supplements for seasonal affective disorders: a systematic review. Expert Opin Pharmacother 2018; 19(11): 1221-1233.

6. Franz G. Studies on the effectiveness of phototherapy of depressives and seasonal depressives. Universitaetsbibliothek trier: u 41924 1991: 157Seiten.

7. Graw P, Gisin B, Wirz-Justice A. Follow-up study of seasonal affective disorder in Switzerland. Psychopathology 1997; 30(4): 208-214.

8. Healthcare Insurance Board/College voor z. Light therapy in winter depression - primary research. Diemen: Healthcare Insurance Board/ College Voor Zorgverzekeringen (CVZ); 1995. URL: http://www.cvz.nl/, http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=31999008274.

9. Hoekstra R, Fekkes D, van de Wetering BJ, Pepplinkhuizen L, Verhoeven WM. Effect of light therapy on biopterin, neopterin and tryptophan in patients with seasonal affective disorder. Psychiatry Res 2003; 120(1): 37-42.

10. Jepson TL, Ernst ME, Kelly MW. Current perspectives on the management of seasonal affective disorder. J Am Pharm Assoc 1999; 39(6): 822-829; quiz 880-822.

11. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM, Rodgers B. Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression. Med J Aust 2002; 176 Suppl: S84-96.

12. Lam RW, Buchanan A, Clark CM, Remick RA. Ultraviolet versus non-ultraviolet light therapy for seasonal affective disorder. J Clin Psychiatry 1991; 52(5): 213-216.

13. Lee TM, Chan CC. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 1999; 99(5): 315-323.

14. McGrath RE, Buckwald B, Resnick EV. The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder. J Clin Psychiatry 1990; 51(4): 162-163.

15. Rifkin A. Outcome variation in the randomized trial of cognitive-behavioral therapy versus light therapy for seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 2016; 173(2): 193.

16. Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (soltriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. Psychopharmacology (Berl) 1989; 97(3): 285-294.

17. Tam EM, Lam RW, Levitt AJ. Treatment of seasonal affective disorder: a review. Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie 1995; 40(8): 457-466.

18. Terman M, Terman JS, Ross DC. Bright light and high-density negative air ionization reduces symptoms of seasonal affective disorder. Western journal medicine 1999; 171(5-6): 315.

19. Wirz-Justice A, Bucheli C, Graw P, Kielholz P, Fisch HU, Woggon B. Light treatment of seasonal affective disorder in Switzerland. Acta Psychiatr Scand 1986; 74(2): 193-204.

Nicht EN6 (Interventionsdauer kürzer als 2 Wochen)

1. Avery DH, Bolte MA, Cohen S, Millet MS. Gradual versus rapid dawn simulation treatment of winter depression. J Clin Psychiatry 1992; 53(10): 359-363.

2. Avery DH, Bolte MA, Dager SR, Wilson LG, Weyer M, Cox GB et al. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study. Am J Psychiatry 1993; 150(1): 113-117.

3. Avery DH, Bolte MA, Ries R. Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression. J Clin Psychiatry 1998; 59(1): 36-42; quiz 43-34.

4. Avery DH, Bolte MA, Wolfson JK, Kazaras AL. Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression. Biol Psychiatry 1994; 36(3): 180-188.

5. Avery DH, Kouri ME, Monaghan K, Bolte MA, Hellekson C, Eder D. Is dawn simulation effective in ameliorating the difficulty awakening in seasonal affective disorder associated with hypersomnia? J Affect Disord 2002; 69(1-3): 231-236.

6. Flory R, Ametepe J, Bowers B. A randomized, placebo-controlled trial of bright light and high-density negative air ions for treatment of Seasonal Affective Disorder. Psychiatry Res 2010; 177(1-2): 101-108.

7. Grota LJ, Yerevanian BI, Gupta K, Kruse J, Zborowski L. Phototherapy for seasonal major depressive disorder: effectiveness of bright light of high or low intensity. Psychiatry Res 1989; 29(1): 29-35.

8. Koorengevel KM. Erratum: Extraocular light therapy in winter depression: A double blind placebo-controlled study (Biological Psychiatry (2001) 50 (691-698)). Biol Psychiatry 2002; 51(2): 194.

9. Koorengevel KM, Gordijn MC, Beersma DG, Meesters Y, den Boer JA, van den Hoofdakker RH et al. Extraocular light therapy in winter depression: a double-blind placebo-controlled study.[Erratum appears in Biol Psychiatry 2002 Jan 15;51(2):194]. Biol Psychiatry 2001; 50(9): 691-698.

10. Magnusson A, Kristbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light. A phototherapy study with an Icelandic group of patients. J Affect Disord 1991; 21(2): 141-147.

11. Meesters Y, Duijzer WB, Hommes V. The effects of low-intensity narrow-band blue-light treatment compared to bright white-light treatment in seasonal affective disorder. J Affect Disord 2018; 232: 48-51.

12. New York State Psychiatric Institute. Clinical Trials of Three Non-Drug Treatments for Winter Depression (SAD) [online]. In: ClinicalTrials.gov. June 3, 2015 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006517.

13. Rastad C, Ulfberg J, Lindberg P. Light room therapy effective in mild forms of seasonal affective disorder--a randomised controlled study. J Affect Disord 2008; 108(3): 291-296.

14. Rastad C, Ulfberg J, Lindberg P. Improvement in Fatigue, Sleepiness, and Health-Related Quality of Life with Bright Light Treatment in Persons with Seasonal Affective Disorder and Subsyndromal SAD. Depression Research and Treatment 2011; 2011: 543906.

15. Reeves GM, Cabassa J, Kwan M, Lapidus M, Scrandis D, Nijjar GV et al. A dim red light controlled trial of mood improvement with one hour of light treatment in patients with seasonal affective disorder: A preliminary report. In: Alternative medicine yearbook, 2010. Hauppauge, NY: Nova Biomedical Books; US; 2012. S. 265-272. URL: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=psyc9&AN = 2013-16808-020.

16. Rosenthal NE, Moul DE, Hellekson CJ, Oren DA, Frank A, Brainard GC et al. A multicenter study of the light visor for seasonal affective disorder: no difference in efficacy found between two different intensities. Neuropsychopharmacology 1993; 8(2): 151-160.

17. Stewart KT, Gaddy JR, Byrne B, Miller S, Brainard GC. Effects of green or white light for treatment of seasonal depression. Psychiatry Res 1991; 38(3): 261-270.

18. Yale University. A Trial of Negative Ion Generation Versus Light-Emitting Diode Phototherapy for Seasonal Affective Disorder (SAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. March 6, 2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809523.

Nicht EN7 (Vollpublikation nicht verfügbar)

1. Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, Cockayne ES, Saxon L, King C. Can vitamin D supplementation prevent seasonal affective disorder? A randomised trial among older women. Osteoporos Int 2004; 15(Suppl 2): S42-s43.

2. Eastman CI, Young MA, Fogg LF. Does bright light treatment for winter depression work better than a placebo? Xxth collegium internationale neuro psychopharmacologicum, melbourne, australia 1996; (5).

3. Ecri. Light therapy for seasonal affective disorder. Plymouth Meeting, PA: Ecri; 2004. URL: http://www.ecri.org.uk/, http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32006000309.

4. Haffmans PM, Lucius SAP. One versus two weeks exposure to bright light in seasonal affective disorders. 11th european college of neuropsychopharmacology congress Paris, france 31st october 4th november 1998 1998.

5. Jurvelin H, Jokelainen J, Nissil a J, Ras anen P, Takala T, Timonen M. Transcranial bright light treatment via ear canals in seasonal affective disorder (SAD) - A randomized controlled study. International journal of psychiatry in clinical practice [abstracts from the 11th international forum on mood and anxiety disorders 9 11 nov 2011; budapest hungary] 2011.

6. Lingjaerde O, Haggag A, Reichborn Kjennerud T, Berg E, Narud K, Gartner T. Treatment of winter depression: a comparative trial with bright light, moclobemide, and placebo. Clin Neuropharmacol 1992; 15(1 Pt B): 183.

7. Rohan KJ, Nillni YI. Thinking outside of the light box: Applications of cognitive-behavioral theory and therapy to seasonal affective disorder. International Journal of Child Health and Human Development 2008; 1(2): 155-164.

8. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T et al. Fluoxetine as a treatment alternative to light therapy in seasonal affective disorder (SAD). Pharmacopsychiatry 1993; 26: 193.

9. Swedish Council on Health Technology A. Swedish Council on Health Technology Assessment 2007; 186: 12.

A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A9.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Freed MC. Costs and Cost-Effectiveness of Seasonal Affective Disorder Treatment: Comparing Light Therapy, Group Cognitive-Behavioral Therapy, and their Combination. American University: American University, Washington, D.C.; 2005. (Band UMI Number: 3187213).

Ross LM. Cost-Benefit and Cost-Utility Analyses of Cognitive-Behavioral Therapy versus Light Therapy for Seasonal Affective Disorder. American University: American University, Washington, D.C.; 2017. URL: http://hdl.handle.net/1961/auislandora:68591.

A9.2.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichtsarbeiten

1. Brouwer A, Nguyen H, Snoek F, van Raalte D, Beekman A, Moll A et al. Light therapy: Is it safe for the eyes? Acta Psychiatr Scand 2017; 136(6): 534-548.

2. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. Am J Psychiatry 2005; 162(4): 656-662.

3. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition 2015; 31(3): 421-429.

4. Health Technology Advisory C. Light therapy for seasonal affective disorder (SAD). Minnesota: Health Technology Advisory Committee (HTAC); 2001. URL: http://www.health.state.mn.us/htac/sad.htm, http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32003000453.

5. Lee TMC. Phototherapy for SAD: A meta-analytic review. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 1996; 57(3-B): 1745.

6. Martensson B, Pettersson A, Berglund L, Ekselius L. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. J Affect Disord 2015; 182: 1-7.

7. Menculini G, Verdolini N, Murru A, Pacchiarotti I, Volpe U, Cervino A et al. Depressive mood and circadian rhythms disturbances as outcomes of seasonal affective disorder treatment: A systematic review. J Affect Disord 2018; 241: 608-626.

8. Parker G, Brotchie H. 'D' for depression: any role for vitamin D? 'Food for Thought' II. Acta Psychiatr Scand 2011; 124(4): 243-249.

9. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. J Affect Disord 2017; 208: 56-61.

10. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. Neuropsychopharmacology 1989; 2(1): 1-22.

11. Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane Database Syst Rev 2011; (12): CD008591.

12. Westrin A, Lam RW. Seasonal affective disorder: a clinical update. Ann Clin Psychiatry 2007; 19(4): 239-246.

A9.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht EÖ1 (falscher Studientyp)

1. Cheung A, Dewa C, Michalak EE, Browne G, Levitt A, Levitan RD et al. Direct health care costs of treating seasonal affective disorder: a comparison of light therapy and fluoxetine. Depress Res Treat 2012; 2012: 628434.

2. Freed MC, Rohan KJ, Yates BT. Estimating health utilities and quality adjusted life years in seasonal affective disorder research. J Affect Disord 2007; 100(1-3): 83-89.

3. Walbert H. Lichttherapie - Mit iGeL gegen den Winterblues. MMW - Fortschritte der Medizin 2009; Nr. 45(2009 (151. Jg.)).

A9.3 Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten

Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: Recent findings and future directions. Sports Med 2002; 32(12): 741-760.

Callaghan S, Ryan CJ. Refusing medical treatment after attempted suicide: rethinking capacity and coercive treatment in light of the Kerrie Wooltorton case. J Law Med 2011; 18(4): 811-819.

Cassell EJ. Recognizing Suffering. Hastings Cent Rep 1991; 21(3): 24-24.

Deegan P. Recovery and the conspiracy of hope. [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: http://www.bu.edu/resilience/examples/deegan-recovery-hope.pdf

Enns MW, Cox BJ, Levitt AJ, Levitan RD, Morehouse R, Michalak EE et al. Personality and seasonal affective disorder: Results from the CAN-SAD study. J Affect Disord 2006; 93(1-3): 35-42.

European Depression Association. Depression Manifesto [online]. [Zugriff: 09.04.2019]. URL: http://eddas.eu/wp-content/uploads/2016/04/DepressionManifesto_01_04.pdf.

Freed MC. Costs and Cost-Effectiveness of Seasonal Affective Disorder Treatment: Comparing Light Therapy, Group Cognitive-Behavioral Therapy, and their Combination. American University: American University, Washington, D.C.; 2005. (Band UMI Number: 3187213).

Guajardo VD, Souza BPF, Henriques SG, Lucia MCS, Menezes PR, Martins MA et al. Loss of interest, depressed mood and impact on the quality of life: Cross-sectional survey. BMC Public Health 2011; 11(1): 826.

Hodge DR, Bonifas RP. Using spiritually modified cognitive behavioral therapy to help clients wrestling with depression: A promising intervention for some older adults. Journal of Religion & Spirituality in Social Work: Social Thought 2010; 29(3): 185-206.

Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30(1): 3-9.

Hsin H, Torous J. Ethical Issues in the Treatment of Depression. FOCUS 2016; 14(2): 214-218.

Kemp DE, Malhotra S, Franco KN, Tesar G, Bronson DL. Heart disease and depression: don't ignore the relationship. Cleve Clin J Med 2003; 70(9): 745-746. 749-750, 752-744.

Kramer P. Listening to Prozac. New York: Penguin; 1997.

Lidz CW, Parker LS. Issues of ethics and identity in diagnosis of late life depression. Ethics Behav 2003; 13(3): 249-262.

Magnusson A, Partonen T. The Diagnosis, Symptomatology, and Epidemiology of Seasonal Affective Disorder. CNS Spectr 2005; 10(8): 625-634.

Martin MW. Depression and Identity. In: From Morality to Mental Health. New York: Oxford University Press; 2006. URL: http://www.oxfordscholarship.com/10.1093/0195304713.001.0001/acprof-9780195304718-chapter-12.

Meesters Y, Gordijn MC. Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. Psychol Res Behav Manag 2016; 9: 317-327.

Michalak EE, Murray G, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R et al. Quality of life as an outcome indicator in patients with seasonal affective disorder: Results from the Can-SAD study. Psychol Med 2007; 37(5): 727-736.

Nussbaumer-Streit B, Pjrek E, Kien C, Gartlehner G, Bartova L, Friedrich M-E et al. Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - a qualitative study. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 372-372.

Österreich, ASVG - Allgemeines Sozialversicherungsgesetz. § 133 ASVG Umfang der Krankenbehandlung [online]. URL: https://www.jusline.at/gesetz/asvg/paragraf/133.

Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Bright-Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders. Neuropsychobiology 2011; 64(3): 152-162.

Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M, Papageorgiou K, Kasper S, Winkler D. Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria. Eur Psychiatry 2016; 32: 28-33.

Preston J. Pharmacologie Treatment of Depression. J Fam Psychother 2007; 17(3-4): 35-52.

Riba M. Can A Split-Treatment Model Work? Psychiatric Times 2002; 19(7).

Rastad C, Wetterberg L, Martin C. Patient's Experience of Winter Depression and Light Room Treatment. Psychiatry Journal 2017; 2017: 11.

Ross LM. Cost-Benefit and Cost-Utility Analyses of Cognitive-Behavioral Therapy versus Light Therapy for Seasonal Affective Disorder. American University: American University, Washington, D.C.; 2017. URL: http://hdl.handle.net/1961/auislandora:68591.

Sheehan AM, McGee H. Screening for depression in medical research: ethical challenges and recommendations. BMC Med Ethics 2013; 14: 4-4.

Sher L. Antidepressants and side-effects [1]. QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians 2001; 94(10): 567.

Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. [Review]. CNS Spectr 2005; 10(8): 647-663; quiz 672.

Thaler K, Delivuk M, Chapman A, Gaynes BN, Kaminski A, Gartlehner G. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2011; 12.

Wallin MS, Rissanen AM. Food and mood: Relationship between food, serotonin and affective disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement 1994; 89(377): 36-40.

Warren R, Burrow J, Conroy D, Lukela J, Kahn DA. "I Didn't know cognitive therapy was deep": A case study of sudden and lasting gains in cognitive-supportive therapy of depression. J Psychiatr Pract 2014; 20(5): 379-388.

Winkler D, Praschak-Rieder N, Willeit M, Lucht MJ, Hilger E, Konstantinidis A et al. Saisonal abhängige Depression in zwei deutschsprachigen Universitätszentren: Bonn, Wien Klinische und demographische Charakteristika. Nervenarzt 2002; 73(7): 637-643.

A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

BKK Arzneimittelberatung. Vitamin D - wann bezahlt das die Kasse? [online]. URL: http://www.bkk-arzneimittelberatung.de/ccm/info/themen/vitamin-d---wann-bezahlt-das-die-kasse;jsessionid=B59B9F15388D200B54E966ADD72017B9/.

Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e.V. Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland 2018 [online]. URL: https://www.bll.de/de/der-bll/organisatiok. A.rbeitskreise/arbeitskreis-nahrungsergaenzungsmittel-ak-nem/20181029-zahlen-nahrungsergaenzungsmittel-markt-2018.

IGeLMonitor. Lichttherapie bei saisonal depressiver Störung ("Winterdepression") [online]. URL: https://www.igel-monitor.de/igel-a-z/igel/show/lichttherapie-bei-saisonal-depressiver-stoerung-winterdepression.html.

Levitan RD. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. Dialogues Clin Neurosci 2007; 9(3): 315-324.

Nussbaumer-Streit B, Pjrek E, Kien C, Gartlehner G, Bartova L, Friedrich M-E et al. Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - a qualitative study. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 372-372.

Nussbaumer-Streit B, Winkler D, Spies M, Kasper S, Pjrek E. Prevention of seasonal affective disorder in daily clinical practice: results of a survey in German-speaking countries. BMC Psychiatry 2017; 17(1): 247.

Partonen T, Rosenthal N. Diagnostic assessment. In: Partonen TP-P, S.R. (Ed). Seasonal Affective Disorder Practice and Research (2 ed.). Oxford, New York: Oxford University Press; 2010. S. 247-254.

Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M, Papageorgiou K, Kasper S, Winkler D. Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria. Eur Psychiatry 2016; 32: 28-33.

Rastad C, Wetterberg L, Martin C. Patients' Experience of Winter Depression and Light Room Treatment. Psychiatry Journal 2017; 2017: 11.

Roecklein KA, Schumacher JA, Miller MA, Ernecoff NC. Cognitive and Behavioral Predictors of Light Therapy Use. PLoS One 2012; 7(6): e39275.

Schwartz PJ, Brown C, Wehr TA, Rosenthal NE. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. Am J Psychiatry 1996; 153(8): 1028-1036.

Wagner CJ, Metzger FG, Sievers C, Marschall U, L'Hoest H, Stollenwerk B et al. Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis. J Affect Disord 2016; 193: 257-266.

Winkler D, Pjrek E, Spies M, Willeit M, Dorffner G, Lanzenberger R et al. Has the existence of seasonal affective disorder been disproven? J Affect Disord 2017; 208(C): 54-55.

Wirz-Justice A, Ajdacic V, Rössler W, Steinhausen H-C, Angst J. Prevalence of seasonal depression in a prospective cohort study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.

Yokoya S, Maeno T, Sakamoto N, Goto R, Maeno T. A Brief Survey of Public Knowledge and Stigma Towards Depression. J Clin Med Res 2018; 10(3): 202-209.

A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

BGH 15.03.2005, VI ZR 313/03.

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Kapitel 3 Therapie; S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression, 2. Auflage, 2015. Version 5 [online]. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.leitlinien.de/nvl/html/depression/kapitel-3#e3-59.

Becker U, Kingreen T (Ed). SGB V: Gesetzliche Krankenversicherung; Kommentar. München: Beck; 2018.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016): Revision 1.1 (2017) [online]. 16.02.2017 [Zugriff: 01.07.2019]. URL: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/expertenkommission/Zweite_Stellungnahme_VitaminD_Revision1.1.pdf;jsessionid=6ED031A6CDEF9AD1F83883275912EF15.2_cid340?__blob=publicationFile&v=2.

Deutsch E, Lippert HD, Ratzel R, Tag B, Gassner UM (Ed). Kommentar zum Medizinproduktegesetz (MPG). Berlin: Springer; 2018.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Medizinprodukte in der Arzneimittelversorgung [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/medizinprodukte/.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie; Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen [online]. [Zugriff: 14.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. [Zugriff: 14.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1878/AM-RL_2019-05-16_iK_2019-07-05_AT-04-07-2019-B2.pdf.

Kallab S. Zur Aufklärungspflicht über "Außenseitermethoden". Recht der Medizin 2013; (4): 133-136.

Kallab S, Wozniak T. Datenschutzrechtliche Neuerungen und deren Auswirkungen im Gesundheitsbereich: ein kurzer Überblick. ZfG 2018; (2): 54.

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Verordnung Aktuell Arzneimittel, Stand: 27. September 2018 [online]. [Zugriff: 14.07.2019]. URL: https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/VO-aktuell/2018/KVB-VA-180927-WIS-Vitamin-D.pdf.

Landesnetzwerk Selbsthilfe seelische Gesundheit in Rheinland-Pfalz. Aufklärungsbögen Antidepressiva [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.netzg-rlp.de/fileadmin/downloads/lvpe-rlp_-_Aufklaerungsbogen_Antidepressiva_-_normale_Sprache.pdf.

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkasse e.V. (MDS). Lichttherapie bei saisonal depressiver Störung "Winterdepression" [online]. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.igel-monitor.de/igel-a-z/igel/show/lichttherapie-bei-saisonal-depressiver-stoerung-winterdepression.html?no_cache=1.

Pachinger MM, Beham G (Ed). Datenschutz-Audit: Recht, Organisation, Prozess, IT; der Praxisleitfaden zur Datenschutz-Grundverordnung. Wien: LexisNexis; 2017.

Sekera E, Archinard H, Stalder H. Depression. Strategien für die ambulante Medizin. PrimaryCare 2004; 4(15): 314-318.

Spickhoff A (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.

Wybitul T. Handbuch EU-Datenschutz-Grundverordnung. Frankfurt am Main: Fachmedien Recht und Wirtschaft 2017.

A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

BVL / BfArM. Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen. 2017. (Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten).

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. [online] 2015; 2. Auflage, Version 5. 2015. URL: www.depression.versorgungsleitlinien.de.

Nussbaumer-Streit B, Pjrek E, Kien C, Gartlehner G, Bartova L, Friedrich M-E et al. Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - a qualitative study. BMC Psychiatry 2018; 18(1): 372-372.

Nussbaumer-Streit B, Winkler D, Spies M, Kasper S, Pjrek E. Prevention of seasonal affective disorder in daily clinical practice: results of a survey in German-speaking countries. BMC Psychiatry 2017; 17(1): 247.

Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. Neuropsychobiology 2011; 64(3): 152-162.

Rastad C, Wetterberg L, Martin C. Patients' Experience of Winter Depression and Light Room Treatment. Psychiatry Journal 2017; 2017: 11.

Wagner CJ, Metzger FG, Sievers C, Marschall U, L'Hoest H, Stollenwerk B et al. Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis. J Affect Disord 2016; 193: 257-266.

A10 Suchstrategien

A10.1 Suchstrategien Nutzenbewertung und gesundheitsökonomische Bewertung

A10.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 1 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 09, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersichtsarbeit: Wong [199] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [200] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [201] – Emory University (Grady) filter

#	Searches
1	seasonal affective disorder/
2	seasons/
3	depressive disorder/
4	depression/
5	mood disorders/
6	or/3-5
7	and/2,6
8	((seasonal* or winter*) adj5 (disorder* or mood* or depress*)).ti,ab.
9	(winter* and (wellbeing* or (well* adj1 being*))).ti,ab.
10	or/1,7-9
11	phototherapy/
12	light/
13	light*.ti,ab.
14	phototherap*.ti,ab.
15	exp vitamin d/
16	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
17	or/11-16
18	randomized controlled trial.pt.
19	controlled clinical trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21

#	Searches
23	22 not (exp animals/ not humans.sh.)
24	cochrane database of systematic reviews.jn.
25	(search or medline or systematic review).tw.
26	meta analysis.pt.
27	or/24-26
28	(economic$ or cost$).ti.
29	cost benefit analysis/
30	treatment outcome/ and ec.fs.
31	or/28-30
32	31 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
33	or/23,27,32
34	and/10,17,33
35	34 not (comment or editorial).pt.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 08, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 09, 2019

#	Searches
1	((seasonal* or winter*) and (disorder* or mood* or depress*)).ti,ab.
2	(winter* and (wellbeing* or (well* and being*))).ti,ab.
3	or/1-2
4	light*.ti,ab.
5	phototherap*.ti,ab.
6	(vitamin* and (d or d3)).ti,ab.
7	or/4-6
8	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
9	trial.ti.
10	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
11	(economic$ or cost$).ti,ab.
12	or/8-11
13	and/3,7,12

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 January 09

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersichtsarbeit: Wong [199] – High specificity strategy
- RCT: Wong [199] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [201] – Embase G

#	Searches
1	seasonal affective disorder/
2	exp season/
3	circannual rhythm/
4	or/2-3
5	affective neurosis/
6	depression/
7	or/5-6
8	and/4,7
9	((seasonal* or winter*) adj5 (disorder* or mood* or depress*)).ti,ab.
10	(winter* and (wellbeing* or (well* adj1 being*))).ti,ab.
11	or/1,8-10
12	phototherapy/
13	exp light/
14	simulation*.hw.
15	light*.ti,ab.
16	phototherap*.ti,ab.
17	exp vitamin d/
18	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
19	or/12-18
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	(meta analysis or systematic review or medline).tw.
23	(cost adj effectiveness).ab.
24	(cost adj effectiveness).ti.
25	(life adj years).ab.
26	(life adj year).ab.
27	qaly.ab.
28	(cost or costs).ab. and controlled study/

#	Searches
29	(cost and costs).ab.
30	or/20-29
31	and/11,19,30
32	31 not medline.cr.
33	32 not (exp animal/ not exp human/)
34	33 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1 of 12, January 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 1 of 12, January 2019

ID	Search
#1	[mh ^"seasonal affective disorder"]
#2	[mh ^"seasons"]
#3	[mh ^"depressive disorder"]
#4	[mh ^"depression"]
#5	[mh ^"mood disorders"]
#6	#3 or #4 or #5
#7	#2 and #6
#8	((seasonal* or winter*) near/5 (disorder* or mood* or depress*)):ti,ab
#9	(winter* and (wellbeing* or (well* near/1 being*))):ti,ab
#10	#1 or #7 or #8 or #9
#11	[mh ^"phototherapy"]
#12	[mh ^"light"]
#13	light*:ti,ab
#14	phototherap*:ti,ab
#15	[mh "vitamin d"]
#16	(vitamin* near/1 (d or d3)):ti,ab
#17	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#10 and #17 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#19	#10 and #17 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Seasonal Affective Disorder
2	MeSH DESCRIPTOR Seasons
3	((seasonal* OR winter*) AND (disorder* OR mood* OR depress*))
4	(winter* AND (wellbeing* OR (well* NEXT being*)))
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	MeSH DESCRIPTOR Phototherapy
7	MeSH DESCRIPTOR Light
8	(light*)
9	(phototherap*)
10	MeSH DESCRIPTOR Vitamin D EXPLODE ALL TREES
11	((vitamin* NEXT (d OR d3)))
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#5 AND #12) IN HTA

5. PsycINFO

Suchoberfläche: Ovid

- PsycINFO 1806 to December Week 5 2018

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersichtsarbeit: Eady [202] – Combination of terms for detecting systematic reviews: best specificity
- RCT: Eady [202] – Combination of terms for detecting studies of treatment: small drop in specificity with a substantive gain in sensitivity

#	Searches
1	seasonal affective disorder/
2	exp season/
3	circannual rhythm/
4	or/2-3
5	affective neurosis/
6	depression/
7	or/5-6
8	and/4,7
9	((seasonal* or winter*) adj5 (disorder* or mood* or depress*)).ti,ab.

#	Searches
10	(winter* and (wellbeing* or (well* adj1 being*))).ti,ab.
11	or/1,8-10
12	phototherapy/
13	exp light/
14	simulation*.hw.
15	light*.ti,ab.
16	phototherap*.ti,ab.
17	exp vitamin d/
18	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
19	or/12-18
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	(meta analysis or systematic review or medline).tw.
23	(cost adj effectiveness).ab.
24	(cost adj effectiveness).ti.
25	(life adj years).ab.
26	(life adj year).ab.
27	qaly.ab.
28	(cost or costs).ab. and controlled study/
29	(cost and costs).ab.
30	or/20-29
31	and/11,19,30
32	31 not medline.cr.
33	32 not (exp animal/ not exp human/)
34	33 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.

A10.1.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(seasonal affective disorder OR seasonal mood OR seasonal depression OR winter depression) OR (winter AND (wellbeing OR well being OR well-being)) [DISEASE]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(seasonal affective disorder) OR (seasonal mood) OR (seasonal depression) OR (winter depression) OR (winter AND (wellbeing OR (well being) OR well-being))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
seasonal affective disorder OR seasonal mood OR seasonal depression OR winter depression OR winter AND wellbeing OR winter AND well being OR winter AND well-being

A10.2 Suchstrategie Ethische Aspekte

Tabelle 42: Suchbegriff Datenbank BELIT

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 12.02.2019	
BELIT Suchbegriff:	(Season* OR Winter* OR depress* OR SAD OR blues) AND (Licht* OR Light* OR Vitamin* OR Photo* OR cholecalciferol)
Eingeschlossene Treffer: 35	

Tabelle 43: Suchbegriffe Datenbank CINAHL

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 13.02.2019	
ID	**Search**
#1	(MH "Seasonal Affective Disorder"+)
#2	TX "Seasonal Affective Disorder*"
#3	TX (season* OR winter*) N (disorder* OR depress* OR blues)
#4	TI SAD
#5	AB SAD

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Suchbegriffe Datenbank CINAHL (Fortsetzung)

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 13.02.2019	
ID	**Search**
#6	(MH "Depression+")
#7	TX depress*
#8	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7
#9	(MH "Phototherapy+")
#10	(MH "Vitamin D+/TU)
#11	TX Vitamin D3
#12	TX Vitamin D 3
#13	TX Vitamin D*
#14	(MH "Light+/TU")
#15	13 and 14 (22647)
#16	TX (light* OR photo* OR vitamin d* OR vitamind* OR cholecalciferol) N (therap* OR treat* OR program* OR regimen*)
#17	S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15
#18	S8 AND S16
#19	(MH "Morals+")
#20	TX ethic*
#21	TX moral*
#22	(MH "Patient Autonomy+")
#23	TX Autonomy
#24	TX independen*
#25	(MH "Substance Withdrawal Syndrome+")
#26	TX withdrawal symptom*
#27	(MH "Self-Injurious Behavior+")
#28	TX self-harm*
#29	TX Medicalization*
#20	TX Medicalisation*
#31	TX patient information
#32	TX patient* N inform*
#33	(MH "Fluoxetine+/LJ")
#34	TX Prozac
#35	TX (Prozac OR Fluoxetine) N defen*
#36	TX harm*
#37	S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Suchbegriffe Datenbank CINAHL (Fortsetzung)

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 13.02.2019	
ID	**Search**
#38	S17 AND S36
Eingeschlossene Treffer: 27	

Tabelle 44: Suchbegriff Datenbank ETHICSWEB

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 12.02.2019	
ETHICSWEB Suchbegriff:	(Season* OR Winter* OR depress* OR SAD OR blues) AND (Licht* OR Light* OR Vitamin* OR Photo* OR cholecalciferol)
Eingeschlossene Treffer: 61	

Tabelle 45: Suchbegriff Datenbank EthxWeb

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 12.02.2019	
EhtxWeb Suchbegriff:	(Season* OR Winter* OR depress* OR SAD OR blues) AND (Licht* OR Light* OR Vitamin* OR Photo* OR cholecalciferol)
Eingeschlossene Treffer: 48	

Tabelle 46: Suchbegriffe Datenbank MEDLINE

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 14.02.2019	
ID	**Search**
#1	exp Seasonal Affective Disorder/ (1184)
#2	(season* adj3 (disorder* or depress*)).mp. (1877)
#3	SAD.ti,ab. (7830)
#4	exp Depression/ (106309)
#5	exp Depressive Disorder/ (101810)
#6	depress*.mp. (460904)
#7	1 or 2 or 4 or 5 or 6 (461730)
#8	exp Phototherapy/ (37656)
#9	exp *Vitamin D/tu, th [Therapeutic Use, Therapy] (5560)
#10	Vitamin D*.mp. (66288)
#11	VitaminD*.mp. (28)

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Suchbegriffe Datenbank MEDLINE (Fortsetzung)

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 14.02.2019	
ID	**Search**
#12	exp Light/ (270883)
#13	10 or 11 or 12 (334306)
#14	"Therapeutic Use".fs. (2100513)
#15	13 and 14 (22647)
#16	((light* or photo* or vitamin d* or vitamind* or cholecalciferol) adj3 (therap* or treat* or program* or regimen*)).mp. (46307)
#17	8 or 9 or 15 or 16 (80472)
#18	7 and 17 (1940)
#19	exp Morals/ (160944)
#20	ethic*.mp. (182439)
#21	moral*.mp. (39878)
#22	exp Personal Autonomy/ (16038)
#23	autonom*.mp. (151250)
#24	independen*.mp. (919974)
#25	exp Substance Withdrawal Syndrome/ (22419)
#26	withdrawal symptom*.mp. (4623)
#27	exp Self-Injurious Behavior/ (65522)
#28	self-harm*.mp. (4213)
#29	exp Medicalization/ (314)
#20	medicali#ation*.mp. (1684)
#31	patient information.mp. (6318)
#32	(patient* adj inform*).mp. (8380)
#33	exp Fluoxetine/ (8701)
#34	Prozac.mp. (386)
#35	33 or 34 (8787)
#36	Legislation & Jurisprudence.fs. (243293)
#37	35 and 36 (28)
#38	((Prozac or Fluoxetine) adj5 defen*).mp. (4)
#39	exp Patient Harm/ (123)
#40	harm*.mp. (130666)
#41	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 37 or 38 or 39 or 40 (1482846)
#42	18 and 41 (132)
#43	remove duplicates from 42 (132)
Eingeschlossene Treffer: 132	

Tabelle 47: Suchbegriffe Datenbank PsycINFO

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 14.02.2019	
ID	**Search**
#1	exp Seasonal Affective Disorder/ (1041)
#2	((season* or winter*) adj3 (disorder* or depress* or blues)).mp. (1726)
#3	SAD.ti,ab. (8091)
#4	exp "DEPRESSION (EMOTION)"/ (24766)
#5	exp MAJOR DEPRESSION/ (121078)
#6	depress*.mp. (331949)
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (337731)
#8	exp Phototherapy/ (907)
#9	exp Vitamin Therapy/ (461)
#10	Vitamin D*.mp. (2555)
#11	VitaminD*.mp. (4)
#12	exp Illumination/ (8644)
#13	((light* or photo* or vitamin d* or vitamind* or cholecalciferol) adj3 (therap* or treat* or program* or regimen*)).mp. (2820)
#14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (14082)
#15	7 and 14 (1752)
#16	exp Morality/ (21160)
#17	moral*.mp. (63878)
#18	exp ETHICS/ (42058)
#19	ethic*.mp. (79338)
#20	exp AUTONOMY/ (8796)
#21	autonom*.mp. (56289)
#21	independen*.mp. (206978)
#22	exp Drug Withdrawal/ (7639)
#23	withdrawal symptom*.mp. (3489)
#24	exp Self-Injurious Behavior/ (5167)
#25	self-harm*.mp. (5636)
#26	Medicali#ation*.mp. (1606)
#27	patient information.mp. (1124)
#28	(patient* adj inform*).mp. (1646)
#29	exp Fluoxetine/ (3679)
#30	Prozac.mp. (311)
#31	((Prozac or Fluoxetine) adj5 defen*).mp. (2)
#32	harm*.mp. (59286)

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Suchbegriffe Datenbank PsycINFO (Fortsetzung)

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 14.02.2019	
ID	**Search**
#33	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 (445945)
#34	15 and 34 (145)
Eingeschlossene Treffer: 145	

Tabelle 48: Suchbegriff Datenbank Scopus

Suchname: Light and Vitamin D therapy for SAD_Ethics	
Datum der Recherche: 14.02.2019	
Scopus Suchbegriff:	(((TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Seasonal Affective Disorder*")) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH ((season* W/3 (disorder* OR depress*)))) OR (TITLE (sad)) OR (ABS (sad)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (depress*))) AND ((TITLE-ABS-KEY-AUTH (phototherapy)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Vitamin D*")) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (vitamind*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Light Therap*")) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH ((light* OR photo* OR "vitamin d*" OR vitamind* OR cholecalciferol) W/3 (therap* OR treat* OR program* OR regimen*))))) AND ((TITLE-ABS-KEY-AUTH (moral*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (ethic*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (autonom*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (independen*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH ("withdrawal symptom*")) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (self-harm*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (medicalization)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH ("patient information")) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (patient* W/3 inform*)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (fluoxetine)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (prozac)) OR (TITLE-ABS-KEY-AUTH (harm*))) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PSYC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "SOCI")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "German") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Czech")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))
Eingeschlossene Treffer: 615	

A11 E-Mail-Anfragen zur ökonomischen Bewertung

Anfrage-E-Mail für Informationen zu einer Lichttherapie und Erinnerungsbenachrichtigung:

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich melde mich bei Ihnen im Auftrag des Ludwig Boltzmann Instituts für HTA, Wien, und des IQWiGs, Köln.

Im Zuge eines HTA-Berichts für die Reihe ThemenCheck Medizin über nicht medikamentöse Behandlungsmethoden einer saisonal abhängigen Depression (Herbst-Winter-Typ) benötigen wir Informationen über Behandlungsabläufe und -kosten einer Lichttherapie. Da bis dato keine Empfehlungen bzw. Leitlinien über Behandlungsabläufe oder Komponenten für SAD-Episoden existieren und der einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung keine Vergütungssätze zur Lichttherapie listet, möchte ich anfragen, ob Sie uns Informationen zu Ihrer Lichttherapie bereitstellen können. Speziell bräuchten wir Informationen über Behandlungsabläufe, Kosten – beispielsweise (Anschaffungs-)Kosten des Lichttherapiegerätes – und Abrechnungssätze.

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. Unter folgenden Links können Sie weitere Informationen über die IQWiG-Reihe ThemenCheck Medizin und das Thema des Berichts erhalten. Im Anhang befindet sich zusätzlich das Berichtsprotokoll des HTA-Berichts HT18-04: „Herbst-Winter-Depression: Führen nicht medikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen?“

https://www.themencheck-medizin.iqwig.de/

https://www.themencheck-medizin.iqwig.de/de/hta-berichte/38-ht18-04-herbst-winter-depression-fuehren-nichtmedikamentoese-verfahren-wie-licht-und-vitamintherapie-zu-besseren-ergebnissen.155.html

Falls Sie noch Fragen haben oder weiter Informationen benötigen, können Sie mich gerne kontaktieren.

Mit freundlichen Grüßen

Christoph Strohmaier

Sehr geehrte Damen und Herren,

es ist schon ein bisschen her, dass ich mich bei Ihnen bzgl. Informationen zur Lichttherapie bei saisonal abhängiger Depression gemeldet habe. Mir ist bewusst, dass der klinische Alltag sehr zeit- und arbeitsintensiv ist. Da ich aber von Ihnen noch gar keine Rückmeldung erhalten habe, wollte ich nachfragen, ob meine Anfrage vielleicht untergegangen ist.

Ich würde mich über eine Antwort freuen und sende Ihnen noch einmal die ursprüngliche E-Mail mit den Eckdaten der Anfrage zu dem Projekt ThemenCheck Medizin des IQWIG.

Ich danke Ihnen für Ihr Verständnis und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

Christoph Strohmaier

A12 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Nußbaumer-Streit, Barbara	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Titscher, Viktoria	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kaminski-Hartenthaler, Angela	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Zechmeister-Koss, Ingrid	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Strohmaier, Christoph	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Stanak, Michal	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kallab, Stephan	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Nitschke, Kai	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Huhn, Maximilian	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Griebler, Ursula	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?