

ThemenCheck Medizin



Berichtsprotokoll

Herbst-Winterdepression

Führen nichtmedikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer: HT18-04
Version: 1.0
Stand: 14.12.2018

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Herbst-Winterdepression: Führen nichtmedikamentöse 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

Autorinnen und Autoren

- Barbara Nußbaumer-Streit, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Cochrane Österreich, Krems, Österreich
- Viktoria Titscher, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Krems, Österreich
- Gernot Wagner, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Krems, Österreich
- Ingrid Zechmeister-Koss, Ludwig Boltzmann Institut für HTA, Wien, Österreich
- Michal Stanak, Ludwig Boltzmann Institut für HTA, Wien, Österreich
- Stephan Kallab, Recht und Personal Abteilung Landeskliniken Holding, St. Pölten, Österreich

Klinischer Berater

- Maximilian Huhn, Technische Universität, München, Deutschland

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

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

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund.....	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag	8
1.2 Medizinischer Hintergrund	8
1.2.1 Definition und Epidemiologie.....	8
1.2.2 Behandlung.....	9
1.3 Inanspruchnahme.....	11
2 Fragestellung.....	12
3 Projektverlauf.....	13
4 Methoden	14
4.1 Nutzenbewertung.....	14
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	14
4.1.1.1 Population.....	14
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	14
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	14
4.1.1.4 Studientypen.....	15
4.1.1.5 Studiendauer	15
4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	15
4.1.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf.....	16
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	17
4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung.....	17
4.1.2.1 Informationsquellen	17
4.1.2.2 Selektion relevanter Studien	18
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese	18
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	18
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	19
4.1.3.3 Metaanalysen	20
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen	20
4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	21
4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage	21
4.2 Ökonomische Bewertung.....	22

4.2.1	Interventionskosten	22
4.2.2	Kosteneffektivität	23
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	23
4.2.2.1.1	Studientypen	23
4.2.2.1.2	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	23
4.2.2.1.3	Tabellarische Darstellung der Kriterien	23
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	24
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	24
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	24
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	25
4.3	Ethische Aspekte	25
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	25
4.3.2	Informationsbeschaffung	25
4.3.3	Informationsaufbereitung	26
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	26
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	26
4.4.2	Informationsbeschaffung	26
4.4.3	Informationsaufbereitung	27
4.5	Domänenübergreifenden Zusammenführung.....	28
5	Literatur	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	22
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fünfte Auflage
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD-10	International Classification of Disease (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) – 10. Ausgabe
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAD	Saisonal abhängige Depression
SGB	Sozialgesetzbuch

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.

Einmal 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. 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 saisonal abhängige Depression (SAD) ist eine Form der Depression, die meist im Herbst/Winter beginnt und im Frühling/Sommer vollständig remittiert [1]. Laut der internationalen Klassifikation ICD-10 stellt die saisonal depressive Störung nach F33 einen Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung mit saisonalem Muster dar [2]. Laut der amerikanischen Klassifikation DSM-5 liegt eine SAD dann vor, wenn depressive Episoden in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren im gleichen Zeitraum auftreten und nicht durch andere Umstände, wie beispielsweise den Arbeitsplatzverlust bei Saisonarbeiterinnen und Saisonarbeitern erklärt werden können [3]. Die „Winterform“ ist die am häufigsten verbreitete Art der SAD, bei der Betroffene depressive Symptome im Herbst/Winter entwickeln und im Frühling/Sommer eine vollständige Remission erleben. Selten wird eine „Sommerform“ beschrieben, bei der depressive Symptome nur im Sommer vorliegen [3]. Der

geplante Bericht fokussiert auf die Winterform von SAD – auch als Herbst-Winterdepression bekannt.

Neben typischen Symptomen einer Depression wie depressive, gedrückte Stimmung, fehlender Antrieb oder Interessensverlust und Freudlosigkeit, leiden SAD Patientinnen und Patienten häufig auch an untypischen Symptomen, wie Heißhunger auf Kohlenhydrate, erhöhtes Schlafbedürfnis oder Gewichtszunahme [4]. Die meisten SAD Patientinnen und Patienten erleben milde bis moderate depressive Episoden und leiden seltener an Suizidgedanken als nicht-saisonal Depressive. Dennoch sind Betroffene im Winter eingeschränkt funktionsfähig und empfinden negative Auswirkungen der Erkrankung auf das Privat- und Berufsleben [5,6].

Die Prävalenz von Herbst-Winterdepression liegt in Europa und den USA zwischen 1 % und 10 %, mit einem häufigeren Vorkommen in nördlicheren Ländern. Während in Deutschland keine Prävalenzdaten vorliegen, zeigen Erhebungen aus Österreich und der Schweiz, dass rund 2,5 % der Bevölkerung pro Jahr von SAD betroffen sind [7,8].

Eine Studie aus Deutschland zeigte, dass rund 80 % der Personen, bei denen SAD diagnostiziert wurde, auch im darauffolgenden Winter eine depressive Episode erleiden [9]. Langzeitstudien ermittelten, dass innerhalb von 5 bis 11 Jahren nach der Diagnose 22 % bis 42 % noch immer an SAD litten, die SAD sich bei 33 % bis 44 % zu einer nicht-saisonal abhängigen Depression entwickelte, 14 % bis 18 % vollständig remittierten und 6 % an einer milden Vorstufe der SAD litten [10,11].

1.2.2 Behandlung

Da die depressiven Episoden im Herbst-Winter einsetzen, wird ein Zusammenhang mit dem Rückgang der Sonnenstunden und der Entstehung einer SAD vermutet. Das fehlende Sonnenlicht könnte Auswirkungen auf den zirkadianen Rhythmus sowie den Hormon- und Neurotransmitterhaushalt haben [12]. Da im Winter ab dem 40. Breitengrad die durch die Sonne verursachte Vitamin D Synthese aufhört, wird auch ein Vitamin D Mangel als mögliche Ursache für die Entwicklung von SAD in Erwägung gezogen [13].

Lichttherapie

Lichttherapie gilt laut der Deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie zur Behandlung Unipolarer Depression als Therapie der ersten Wahl bei SAD Patientinnen und Patienten [14]. In der Regel wird weißes fluoreszierendes Licht verwendet, das dem natürlichen Tageslicht ähnlich ist, bei dem allerdings die ultraviolette Strahlung herausgefiltert wird. Personen wird empfohlen für ca. 30 bis 45 Minuten täglich eine Lichttherapie mit einer Beleuchtungsstärke von 10.000 Lux durchzuführen [15], idealerweise am Morgen so bald wie möglich nach dem Aufstehen [16]. Typischerweise wird Lichttherapie mittels Lichtlampen, die in einer

Entfernung von 50 bis 80 cm aufgestellt werden, durchgeführt. Es gibt auch Licht-Vorrichtungen, die direkt am Kopf angebracht werden [17], 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 die Nervenbahn „Tractus retinohypothalamicus“ verarbeitet wird [17].

Die Simulation eines Sonnenaufgangs (Dawn Simulation) ist eine weitere Form der Lichttherapie. Hierbei wird der Raum früh morgens nach und nach von 0 bis 300 Lux erhellt während die Person noch schläft [18,19]. Diese Form ist für Betroffene leichter in den Alltag zu integrieren, war jedoch im Vergleich zu Therapie mit weißem Licht in Studien weniger wirksam [20,21].

Lichttherapie kann erst nach ein paar Tagen bis Wochen wirken und sollte in den Wintermonaten kontinuierlich durchgeführt werden, da nach Absetzen der Lichttherapie rasch depressive Symptome wiederkehren [5].

Aus Sicht von Bürgerinnen und Bürgern ist die Frage, wie wirksam Lichttherapie zur Behandlung von SAD ist, relevant. Der geplante Bericht wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Lichttherapie im Vergleich zu keiner bzw. anderen Interventionen untersuchen und dazu auch die aktuellsten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) berücksichtigen, die in vorliegende systematische Übersichtsarbeiten noch nicht einbezogen werden konnten.

Vitamin D Therapie

Vitamin D wird teilweise über die Nahrung aufgenommen, aber zum größten Teil in der Haut unter Einwirkung von Sonnenlicht (UV-B-Strahlung) gebildet. Eine kleine Studie mit 15 Teilnehmerinnen und Teilnehmern zeigte vorläufig bessere Ergebnisse einer Vitamin D Einnahme bei SAD im Vergleich zu Lichttherapie [22]. In der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Behandlung unipolarer Depression gibt es keine Empfehlungen dazu, ob Vitamin D bei SAD eingenommen werden soll [14]. Da diese Frage aber aus Sicht von Bürgerinnen und Bürgern in Deutschland von Bedeutung ist, kann eine systematische Übersicht über RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin D Therapie bei SAD Erkenntnis darüber bringen. Im geplanten Bericht soll eine Vitamin D Therapie mittels Vitamin D₃ (Cholecalciferol), der wichtigsten physiologischen Form des Vitamin D, in unterschiedlichen Darreichungsformen (Tabletten, Tropfen) und Dosierungen untersucht werden.

Antidepressiva der zweiten Generation

Da eine mögliche Ursache für SAD in Störungen des Neurotransmittersystems vermutet wird [23], werden häufig Antidepressiva der zweiten Generation, zum Beispiel Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), Noradrenerge-Spezifisch-Serotonerge-Antidepressiva (NaSSA), Selektive-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI) oder Selektiv-Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-

Hemmer (NDRI) zur Behandlung von SAD eingesetzt. Ein Cochrane Review zur Wirksamkeit von Antidepressiva der zweiten Generation konnte drei RCTs zu Fluoxetin identifizieren, die bei Patientinnen und Patienten mit SAD einen kleinen aber statistisch nicht signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo zeigten [24]. Antidepressiva der ersten Generation (Tryzyklika, Tetrazyklika, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer) stehen aufgrund des schlechteren Nebenwirkungsprofils verglichen mit Antidepressiva der zweiten Generation nicht im Fokus dieser Arbeit.

Psychotherapie

Da auch psychische Vulnerabilität in der Entstehung von SAD eine Rolle spielen kann, werden Psychotherapieverfahren als mögliche Behandlung bei SAD in Betracht gezogen [25]. Der Fokus in der SAD Forschung lag hier insbesondere auf dem Einsatz von Kognitiven Verhaltenstherapien [26].

Laut Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Durchführung der Psychotherapie werden Kosten für folgende psychotherapeutischen Leistungen in Deutschland von den Krankenkassen übernommen, da ihnen ein umfassendes Theoriesystem sowie Wirknachweise aus Studien zugrunde liegen: Psychoanalytisch begründete Verfahren, Verhaltenstherapie und Systemische Therapie [27,28].

1.3 Inanspruchnahme

Eine Befragung von psychiatrischen Abteilungen und Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz ergab, dass 99 % der 86 antwortenden Institutionen ihren SAD Patientinnen und Patienten zur Behandlung akuter depressiver Episoden Antidepressiva verschreiben, 87 % Lichttherapie und 85 % Psychotherapie. Vereinzelt wurde angegeben die Einnahme von Vitamin D zu empfehlen [29]. Ob und in welchem Ausmaß Lichttherapie, Vitamin D Therapie, Antidepressiva oder Psychotherapie im niedergelassenen Bereich SAD Patientinnen und Patienten verschrieben wird, ist nicht bekannt.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

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

3 Projektverlauf

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 Auswahlbeirats das Thema HT18-04: Herbst-Winterdepression: Führen nichtmedikamentöse Verfahren wie Licht- und Vitamintherapie zu besseren Ergebnissen? für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

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

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

Während des Projektverlaufs werden die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zu patientenrelevanten Aspekten befragen.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen dann einen vorläufigen Basisbericht.

Der vorläufige Basisbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des ThemenCheck Medizin (www.themencheck-medizin.iqwig.de) und auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind auf der Website des ThemenCheck Medizin dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen der Ergebnisse des vorläufigen Basisberichts führen.

Im Anschluss an die Anhörung zum vorläufigen Basisbericht erstellen die externen Sachverständigen den Basisbericht und eine allgemein verständliche Version des Basisberichts.

Der Basisbericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht, bestehend aus dem Basisbericht, dem Herausgeberkommentar und der allgemeinverständlichen Version, wird an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre Jahre), die an Herbst-Winterdepression (saisonal abhängige Depression, SAD, Winterform) gemäß DSM-V bzw. ICD-10 leiden, aufgenommen. SAD liegt vor, wenn depressive Episoden zumindest in zwei 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 Studienautoren anführen, dass die eingeschlossenen Personen an SAD litten, auch wenn keine konkrete Definition angeführt wird.

Ausgeschlossen werden Studien mit Personen, die an einer saisonal abhängigen Depression des Sommertyps leiden, sowie Personen mit nicht-saisonalen 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.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Interventionen stellen (1) die Behandlung mit Lichttherapie aus künstlichen Lichtquellen oder (2) die Behandlung mit Vitamin D₃ in Tropfen- oder Tablettenform dar. Nicht berücksichtigt werden Vitaminpräparate, die zusätzlich zu Vitamin D₃ noch andere Vitamine enthalten sowie Vitamin D reiche Diäten.

Als Vergleichsinterventionen kann die jeweils andere Prüfindervention dienen oder eine Behandlung mit Antidepressiva der zweiten Generation oder eine Psychotherapie entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA zuzüglich systemischer Therapie, eine Scheinbehandlung, z.B. Placebo, oder keine aktive Behandlung, z.B. Warteliste.

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

4.1.1.3 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, werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten, zum Beispiel validierten Skalen, erfasst wurden.

4.1.1.4 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 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

4.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 2 Wochen.

4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle (Tabelle 1) sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: 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 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): (1) Behandlung mit Lichttherapie durch künstliche Lichtquellen (2) Behandlung mit Vitamin D ₃ Therapie in unterschiedlicher Darreichungsform, wie Tropfen, Tabletten
EN3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): Behandlung mit (1) Einander (künstliches Licht vs. Vitamin D ₃) (2) Antidepressiva der zweiten Generation (3) Psychotherapie (entsprechend der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA zuzüglich systemischer Therapie) (4) Scheintherapie/Placebo (5) Keiner aktiven Intervention (z. B. Warteliste)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Randomisiert kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Studiendauer: mindestens 2 Wochen
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a
AN1	Ausgeschlossen werden Studien, die andere Vitamine als Vitamin D bzw. Vitaminpräparate, die zusätzlich zu Vitamin D noch weitere Vitamine enthalten, verwenden oder eine vitaminreiche Diät untersuchen (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT-Statements- [30] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>AN: Ausschlusskriterien Nutzenbewertung, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung</p>	

4.1.1.7 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 Basisbericht explizit vermerkt.

4.1.1.8 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 bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise 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 Übersichten werden hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet
- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

4.1.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien beziehungsweise 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 1) 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 [31]. Dabei erfolgen beide Schritte durch 3 Personen (2 externe Sachverständige, 1 Mitarbeiterin/Mitarbeiter vom IQWiG) unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst [31].

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister

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

4.1.3 Informationsbewertung und Synthese

4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen 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 4.1.3.2 bis 4.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese 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 größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.3.2 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 beziehungsweise des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [32] 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 [33]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien 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 qualitative 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 qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [34] angewendet werden.

4.1.3.4 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, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen,

dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird. Potentielle Sensitivitätsanalysen könnten der Ausschluss von Studien mit hohem Biasrisiko oder der Ausschluss von Studien ohne Angabe konkreter SAD Diagnose-Kriterien ein.

4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Schwere der Erkrankung zu Beginn der Studie

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

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.

4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 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 2: 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.						

4.2 Ökonomische Bewertung

4.2.1 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 anfallen - die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich und zugänglich 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 (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Kosteneffektivität

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

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

4.2.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht 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 US-Dollar) [36], da die gesundheitsökonomischen Studienergebnisse aus diesen Ländern eine größere Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten lassen. Unabhängig davon erfolgt für alle eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien eine Bewertung der Übertragbarkeit.

4.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

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

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Gesundheitssysteme, die für darauf bezogene gesundheitsökonomische Studienergebnisse eine teilweise Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten lassen (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.2)
EÖ: Einschlusskriterien Ökonomie	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

Primäre Informationsquellen

- bibliografischen Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

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

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [37] für die Bewertung der Berichtsqualität der Studien und an der ISPOR-checklist (assessing the evidence for health care decision makers) für die Bewertung der methodischen Qualität von gesundheitsökonomischen Studien, die auf entscheidungsanalytischen Modellen basieren [38].

Bewertung der Übertragbarkeit

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

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

In der ökonomischen Bewertung werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zu den Kosten, Outcomes und zur Kosteneffektivität der Technologie 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.

4.3 Ethische Aspekte

4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

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

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

4.3.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [40]. Anschließend wird eine orientierende Recherche durchgeführt.

Die orientierende Recherche wird in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- EthxWeb

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

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.

4.3.3 Informationsaufbereitung

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

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [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.

4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

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

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

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

4.4.2 Informationsbeschaffung

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

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

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

Gegebenenfalls werden Expertinnen und Experten hinzugezogen, sollten die orientierenden Recherchen nur unzureichend 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 Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise 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 2016 [41] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise 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 den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [42] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

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

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

4.5 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 Berichtstellerinnen und Berichtstellern, die für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

5 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. 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.
10. 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.
11. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr* 2005; 10(8): 625-634; quiz 621-614.
12. Levitan RD. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9(3): 315-324.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Terman M, Schlager D, Fairhurst S, Perlman B. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention. *Biol Psychiatry* 1989; 25(7): 966-970.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Systematische 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/>.
29. 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.
30. 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.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienelektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
32. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10(1): 101-129.
33. 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.
34. 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.
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.eunetha.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. 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, ethical 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.
42. 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, ethical 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.