

ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

Depressionen bei Kindern und Jugendlichen

Führt Psychotherapie im Vergleich zu anderen Therapien zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer: HT19-04
Version: 1.0
Stand: 08.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Depressionen bei Kindern und Jugendlichen: Führt Psychotherapie im Vergleich zu anderen Therapien zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer

HT19-04

Beginn der Bearbeitung

07.01.2020

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

Autorinnen und Autoren

- Barbara Nußbaumer-Streit, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Cochrane Österreich, Krems, Österreich
- Christina Kien, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Birgit Teufer, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Viktoria Titscher, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Andreea Dobrescu, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Ingrid Zechmeister-Koss, HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH, Wien, Österreich
- Michal Stanak, HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH, Wien, Österreich
- Christoph Strohmaier, HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH, Wien, Österreich
- Stephan Kallab, NÖ Landeskliniken Holding, Abteilung Recht und Personal, St. Pölten, Österreich

Klinische Beraterin

- Ursula Kogelbauer-Leichtfried, Universitätsklinikum Tulln, Klinische Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Tulln, Österreich

Schlagwörter: Psychotherapie, Depressive Störung, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – Biomedizinische

Keywords: Psychotherapy, Depressive Disorder, Child, Adolescent, 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 Ursachen und Verlauf.....	10
1.2.3 Diagnostik und Behandlung	10
1.3 Versorgungssituation.....	14
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden	15
2 Fragestellung.....	16
3 Projektverlauf.....	17
4 Methoden	18
4.1 Nutzenbewertung.....	18
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	18
4.1.1.1 Population.....	18
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	18
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	19
4.1.1.4 Studientypen.....	20
4.1.1.5 Interventionsdauer	20
4.1.1.6 Aktualität der systematischen Übersichten	20
4.1.1.7 Publikationssprache.....	20
4.1.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten.....	20
4.1.1.9 Einschluss von systematischen Übersichten, deren eingeschlossene RCTs die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	21
4.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	22
4.1.2.1 Informationsquellen	22
4.1.2.2 Selektion relevanter systematischer Übersichten.....	22
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese	23
4.1.3.1 Informationsbewertung.....	23
4.1.3.2 Informationssynthese	23
4.1.3.3 Metaanalysen	24

4.1.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	24
4.1.3.5	Aussagen zur Beleglage	25
4.2	Ökonomische Bewertung	26
4.2.1	Interventionskosten	26
4.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte	27
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	27
4.2.2.1.1	Studientypen	27
4.2.2.1.2	Publikationssprache	27
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	27
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien	27
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	28
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	28
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	29
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	29
4.3	Ethische Aspekte	29
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	29
4.3.2	Informationsbeschaffung	30
4.3.3	Informationsaufbereitung	31
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	31
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	31
4.4.2	Informationsbeschaffung	31
4.4.3	Informationsaufbereitung	32
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung	33
5	Literatur	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten in die Nutzenbewertung	21
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	26
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APT	analytische Psychotherapie
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DSM	Diagnostic Statistical Manual
DSMB	Data Safety Monitoring Boards
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IPT	interpersonelle Psychotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
PEDE	Paediatric Economic Database Evaluation
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TP	tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

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 Kriterien für die Diagnose einer depressiven Episode sind erfüllt, wenn zumindest 2 der 3 folgenden Kernsymptome über mindestens 2 Wochen vorliegen: eine deutliche und anhaltende depressive Verstimmung, ein eingeschränktes Empfinden von Freude, Lust und Interessen (Anhedonie) sowie Antriebslosigkeit (laut Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, German Modification; ICD-10-GM, Version 2020 [1]). Folgende weitere Symptome kennzeichnen das Krankheitsbild der Depression: geringes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl, Selbstvorwürfe und Schuldgefühle, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten, Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren und Entscheidungen zu treffen, psychomotorische

Unruhe oder Hemmungen, Schlafprobleme sowie eingeschränkter oder gesteigerter Appetit [2]. Die Erscheinungsform der depressiven Störung im Jugendalter ist bereits sehr gut erforscht; ihre Symptome entsprechen jenen, die für die Depression im Allgemeinen bereits angeführt wurden. Bei Kindern hingegen steht eine somatische Symptomatik, wie zum Beispiel Kopf- und Bauchschmerzen, im Vordergrund. Häufig kommt es auch zu Überschneidungen mit Angststörungen und sozialer Unsicherheit [3].

Die ICD-10-Klassifikation unterscheidet hinsichtlich des Schweregrades zwischen einer leichten, einer mittelgradigen und einer schweren depressiven Episode ohne oder mit psychotischen Symptomen. Bei einer leichten depressiven Episode (F32.0) sind mindestens 2 bis 3 der oben genannten Kernsymptome zu beobachten. Das Kind, die Jugendliche oder der Jugendliche kann jedoch seine alltäglichen Aktivitäten fortsetzen. Bei einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1) liegen zumindest 4 der zuvor angeführten Symptome vor. Die betroffene Person zeigt bereits große Einschränkungen im alltäglichen Leben. Wer von einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (F32.2) betroffen ist, erlebt typischerweise einen großen Verlust des Selbstwertgefühls und ein hohes Maß an Schuldgefühlen sowie Suizidgedanken, begleitet von somatischen Symptomen. Liegen zusätzlich Halluzinationen, Wahnideen und ausgeprägte psychomotorische Hemmungen oder ein Stupor vor (vollständiger Aktivitätsverlust bei wachem Bewusstseinszustand), spricht man von einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (F32.2). Eine rezidivierende depressive Störung (F33) ist durch wiederholt auftretende depressive Episoden gekennzeichnet, wobei die 1. Episode in jedem Alter auftreten und die Episoden von wenigen Wochen bis zu mehreren Monaten dauern können. Die jeweils gegenwärtige Episode lässt sich wiederum nach Schweregrad als leichte (F33.1), mittelgradige (F33.2) oder schwere Episode ohne (F33.2) oder mit psychotischen Symptomen (F33.3) klassifizieren [1].

Abzugrenzen ist die depressive Störung unter anderem von 2 weiteren Erkrankungen: Liegen zwischen den depressiven Episoden manische Episoden, handelt es sich um eine bipolare Störung (F31). Die Dysthymie (F34.1) charakterisiert sich durch eine chronische, über mehrere Jahre anhaltende leichte depressive Verstimmung, die weder schwer noch hinsichtlich einzelner Episoden anhaltend genug ist, um den Kriterien einer leichten rezidivierenden depressiven Störung (F33.1) zu entsprechen [1].

Weltweit tragen depressive Störungen bei Erwachsenen neben Kopf- und Nackenschmerzen und Schmerzen im unteren Rücken am häufigsten zum Verlust von Gesundheit und Lebensqualität bei [4]. Nach Schätzungen der Global Burden of Disease Study 2017 sind weltweit rund 264 Millionen Personen ab 15 Jahren von depressiven Störungen betroffen [4]. Laut Global Burden of Disease Study 2015 leiden weltweit 4,4 % der Bevölkerung ab 15 Jahren an einer depressiven Störung [5]. Frauen erkranken häufiger daran als Männer (5,1 % versus 3,6 %). Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren erleiden in einem geringeren Ausmaß

depressive Störungen als Menschen anderer Altersgruppen. Die Prävalenz dafür liegt bei Kindern und Jugendlichen international bei 2,6 % (95 %-Konfidenzintervall (KI): [1,7; 3,9]); diese Zahlen basieren auf einer systematischen Übersicht über 23 Studien mit 59 492 Kindern und Jugendlichen weltweit, deren psychische Gesundheit in repräsentativen Bevölkerungsbefragungen untersucht wurde [6]. Die Prävalenz einer depressiven Störung ist bei Kindern (< 1 % in den meisten Studien) niedriger als bei Jugendlichen (4 % bis 5 %) [7]. Geschlechterunterschiede zeigen sich im Kindesalter nicht, nach der Pubertät werden depressive Störungen jedoch doppelt so oft bei Mädchen wie bei Jungen diagnostiziert [7]. Basierend auf Daten der in Deutschland durchgeführten Befragung zum seelischen Wohlbefinden und Verhalten (BELLA-Studie) wiesen im Elternbericht (7- bis 11-Jährige) 11,2 % und im Selbstbericht (11- bis 19-Jährige) 16,1 % der Kinder und Jugendlichen klinisch bedeutsame Anzeichen einer Depression auf [8]. Die im Vergleich zur systematischen Übersichtsarbeit hohen Prävalenzwerte der deutschen Studie erklären sich aus den eingesetzten Messverfahren (Screening- versus diagnostische Verfahren).

1.2.2 Ursachen und Verlauf

Da individuelle, familiäre, soziale und biologische Risikofaktoren miteinander verwoben sind und einander beeinflussen, kann der spezifische Beitrag einzelner Risikofaktoren zur Entstehung einer Depression nicht bestimmt werden [3,7]. Verglichen mit Kindern nicht depressiver Eltern weisen Kinder, deren Eltern an einer depressiven Störung erkrankt sind, ein 3- bis 4-faches Risiko auf, ebenfalls an einer Depression zu erkranken. Neben einer genetischen Prädisposition spielt hier jedoch auch die durch die Depression hervorgerufene vulnerable Bindung zum Kind eine wesentliche Rolle [2]. Kritische Lebensereignisse wie der Tod eines nahen Angehörigen, Umweltkatastrophen, längerfristig wirksame Belastungen wie körperliche Erkrankungen oder psychosoziale Aspekte wie Vernachlässigung, Misshandlung oder Missbrauch erhöhen ebenfalls das Risiko, eine depressive Störung zu entwickeln [7].

Bis zu 90 % der an einer depressiven Episode erkrankten und behandelten Kinder und Jugendlichen erholen sich innerhalb von 1 bis 2 Jahren [3]. 45 % bis 75 % der Kinder und Jugendlichen, die sich von einer depressiven Episode erholen, erkranken jedoch neuerlich innerhalb von 5 Jahren [3,9]. Personen, die im Jugendalter an einer depressiven Störung litten, haben ein höheres Risiko, im Erwachsenenalter Angststörungen, Substanzmissbrauch und bipolare Störungen zu entwickeln [7].

1.2.3 Diagnostik und Behandlung

Die diagnostische Abklärung beinhaltet in der Regel eine Eigenanamnese, die auch die Bereiche Familie, Entwicklungsverlauf und Erleben in der Schule berücksichtigt, eine Außenanamnese, Familienanamnese und Analyse des sozialen Umfelds, ein klinisches Interview sowie eine Selbst- und Fremdeinschätzung, die oft mithilfe von standardisierten schriftlichen Fragebögen erfolgt. Für eine Differentialdiagnose werden in weiterer Folge

häufig eine körperlich-internistische Untersuchung sowie die Erhebung des Drogen- und Medikamentenkonsums empfohlen [10]. Im Zuge der diagnostischen Abklärung sind zudem Angststörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen, Ess- und Zwangsstörungen auszuschließen. Die diagnostische Abklärung sollte ausschließlich dafür ausgebildetes Fachpersonal vornehmen [11].

Für die Behandlung depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren liegt eine S3-Leitlinie vor, herausgegeben im Jahr 2013 von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) [11]. Diese S3-Leitlinie verlor jedoch mit 01.07.2018 ihre Gültigkeit und befindet sich gerade in Überarbeitung. Mangels zurzeit aktuellerer Empfehlungen für Deutschland wird nachfolgend dennoch auf die Inhalte dieser S3-Leitlinie eingegangen.

Bei der Wahl der Behandlungsstrategie gilt es den Schweregrad der Episode, das Ausmaß der erhaltenen Alltagsfunktionen und die familiären wie individuellen Ressourcen zu berücksichtigen [10]. Im Falle leichter depressiver Episoden empfiehlt die S3-Leitlinie der DGKJP [11] aktiv abwartende Maßnahmen sowie Maßnahmen zur Förderung der psychischen Gesundheit, das heißt aktive Unterstützung, Beratung oder Psychoedukation über einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen. Erst bei Fortbestehen der Symptomatik sollten weitere Interventionen geplant werden. Voraussetzung für aktives Abwarten ist, dass keine bedeutsamen Belastungen oder Anzeichen für eine Verschlechterung vorliegen. Das Kind, die Jugendliche oder der Jugendliche muss vollständig und altersadäquat in der Lage sein, den Alltag zu bewältigen.

Für Kinder unter 8 Jahren wurde aufgrund fehlender Evidenz keine Empfehlung ausgesprochen. Als Behandlung der 1. Wahl bei älteren Kindern und Jugendlichen mit leichten depressiven Episoden und zusätzlichen Belastungen sowie mit mittelgradigen oder schweren depressiven Episoden empfiehlt sich laut S3-Leitlinie eine Psychotherapie (kognitiv-verhaltenstherapeutische oder interpersonelle Psychotherapie), das Medikament Fluoxetin oder eine Kombination aus beidem. Einer Psychotherapie ist Vorrang vor einer Psychopharmakotherapie zu geben, da Letztere das Risiko einer Verstärkung von Suizidgedanken und weiterer unerwünschter Wirkungen bergen kann. In einem Sondervotum wird festgehalten, dass Jugendliche mit depressiven Störungen eine Psychotherapie erhalten sollten und sich als Mittel 2. Wahl eine Pharmakotherapie empfiehlt. Bei einer schweren depressiven Episode sind die Vor- und Nachteile einer Kombinationstherapie gegenüber einer ausschließlichen Behandlung mit Psychotherapie abzuwiegen. Falls sich die 2 oben genannten Psychotherapieformen nicht anwenden lassen, empfiehlt die S3-Leitlinie alternativ als Behandlung der 1. Wahl eine psychodynamische oder eine systemische Psychotherapie. Eine Alternative zu Fluoxetin stellen laut S3-Leitlinie die Medikamente Escitalopram, Citalopram oder Sertralin dar, allerdings im „Off-Label-Use“, da sie in Deutschland für Kinder und

Jugendliche nicht zugelassen sind. Die Behandlung kann üblicherweise ambulant erfolgen. Eine teilstationäre oder stationäre Behandlung ist unter folgenden Gegebenheiten einzuleiten: Suizidalität ohne Unterstützung durch relevante Bezugspersonen, erhebliche psychosoziale Belastungen oder Funktionseinschränkungen [11].

Psychotherapie

Im Folgenden werden alle Psychotherapieformen kurz beschrieben, die in der S3-Leitlinie der DGKJP [11] als Mittel 1. Wahl oder als Alternative dazu aufgelistet sind. Die **kognitive Verhaltenstherapie** (KVT) fußt auf der empirischen Psychologie und integriert diverse Therapieelemente: Aufklärung über die Symptome und Ursachen der depressiven Störung, Förderung der sozialen Kompetenzen, Aufbau positiver Aktivitäten und kognitive Umstrukturierung. Sie zielt darauf ab, ungünstige Verhaltens- und Denkmuster zu verändern und Kindern und Jugendlichen Kontrolle über negative Gefühle zu ermöglichen [3]. Laut Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Durchführung der Psychotherapie übernehmen die Krankenkassen in Deutschland die Kosten für KVT [12].

Die **interpersonelle Psychotherapie** (IPT), eine Kurzzeittherapie, basiert auf der Annahme, dass dysfunktionale Beziehungen und zwischenmenschliche Probleme zur Entstehung und Aufrechterhaltung von depressiven Störungen bei Jugendlichen beitragen. Deswegen fokussiert die Therapie auf soziale Verluste sowie Rollenkonflikte und fördert das Sozialverhalten [3]. Die S3-Leitlinie der DGKJP empfiehlt die IPT, da internationale Studien deren Wirksamkeit belegen; allerdings wird darauf hingewiesen, dass die IPT nicht als Richtlinienverfahren des G-BA zugelassen ist und auch keine Standards für den Qualifikationserwerb vorliegen [11].

Zu den **psychodynamischen Psychotherapieformen** zählen die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (TP) und die analytische Psychotherapie (APT). Psychodynamische Psychotherapie hebt die Bedeutung des Unbewussten und der Triebe für individuelles Verhalten hervor und arbeitet mit dem Konzept der Übertragung: Vergangene Erfahrungen werden auf die Therapeutin oder den Therapeuten projiziert, wodurch sich die erlebten Konflikte in der Therapie bearbeiten lassen [13]. Hierbei handelt es sich um ein in Deutschland anerkanntes Verfahren; die Kosten werden von den Krankenkassen übernommen [12].

Die **systemische Therapie**, die auch die Familientherapie einschließt, fokussiert auf den sozialen Kontext psychischer Störungen. In die therapeutische Arbeit werden neben den betroffenen Kindern und Jugendlichen wichtige Personen des relevanten sozialen Systems miteinbezogen. Die Therapie fokussiert auf kognitiv-emotionale, körperliche sowie interpersonelle Probleme und Ressourcen [11]. Der HTA-Bericht geht auf die systemische Therapie nicht ein, da sie in einem anderen IQWiG-Bericht, dessen Beauftragung bevorsteht

und der absehbar randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) inkludieren wird, behandelt wird [14].

Der S3-Leitlinie der DGKJP [11] sind keine Empfehlungen zur Häufigkeit der Behandlung mittels unterschiedlicher Psychotherapieverfahren zu entnehmen. Eine Behandlung kann enden, wenn Kinder und Jugendliche zumindest 2 Monate lang keine klinisch relevanten Symptome aufweisen. Über einen Zeitraum von 12 Monaten sollen einer offenen Empfehlung gemäß jedoch Kontrolltermine angeboten werden.

Antidepressiva

Fluoxetin ist aktuell das einzige Arzneimittel, das zur Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern ab 8 Jahren in Deutschland zugelassen ist [15]. Es zählt zur Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI). Diese blockieren Serotonin-Transportproteine im Gehirn und verhindern die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt, wodurch sich die Konzentration von Serotonin im Gehirn erhöht. Die DGKJP-Leitlinie [11] empfiehlt zu Beginn der Behandlung eine Dosis von 10 mg/Tag; wenn klinisch erforderlich, könne diese nach 1 Woche auf 20 mg/Tag erhöht werden. Da mit der antriebssteigernden Wirkung des Arzneimittels auch das Risiko für selbstverletzendes Verhalten und suizidale Gedanken steigt, sind eine morgendliche Einnahme und eine einschleichende Dosierung anzuraten [15]. Aus einer Netzwerk-Metaanalyse [16] ergibt sich basierend auf 10 Studien, dass Fluoxetin wirksamer in der Reduktion von depressiven Symptomen war (SMD -0,51; 95 %-KI: [-0,99; -0,03]) als ein Placebo. Kopfschmerzen, Diarrhoe, Somnolenz, Schlaflosigkeit, emotionale Labilität, Manie und Hypomanie sind Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Fluoxetin im Vergleich mit Placebo häufiger auftraten [17].

Wenn das Kind, die Jugendliche oder der Jugendliche zumindest 2 Monate ohne klinisch relevante Symptome ist, soll die Behandlung laut S3-Leitlinie der DGKJP [11] für mindestens 6 weitere Monate fortgesetzt werden. Danach kann erwogen werden, die psychopharmakologische Behandlung abzusetzen.

Die SSRIs der 2. Generation, Escitalopram, Citalopram oder Sertralin, sind in Deutschland nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeit und der dadurch erzielten leichteren Steuerbarkeit werden diese Wirkstoffe im klinischen Alltag jedoch im „Off-Label-Use“ eingesetzt [15].

Aktiv abwartende Maßnahmen und Maßnahmen zur Förderung der psychischen Gesundheit

Aktiv abwartende Maßnahmen beinhalten **Beratung und Aufklärung** über die depressive Störung. Die S3-Leitlinie der DGKJP [11] besagt, dass bei leichten depressiven Störungen ohne zusätzliche Belastungen aktives Abwarten über einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen ausreichen

kann – vorausgesetzt, die Betroffenen sind in der Lage, ihren Alltag altersadäquat zu bewältigen. Zusätzlich sollten **Maßnahmen zur Förderung der psychischen Gesundheit** angeboten werden, wie etwa Einzelinterventionen, Entspannungs- und Achtsamkeitsübungen, die Teilnahme an strukturierten sportlichen Aktivitäten wie Lauf-, Aerobic- oder Krafttraining. Auch computergestützte Therapie bietet sich an.

1.3 Versorgungssituation

In Deutschland nehmen Kinder und Jugendliche mit psychischen Problemen selten psychologische Hilfe in Anspruch. Daten aus der Basiserhebung der KiGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Erhebungszeitpunkt 2003 bis 2006, Alter zwischen 7 und 17 Jahren) zeigen, dass nur 11,8 % der als grenzwertig symptomatisch klassifizierten und 18,6 % der als symptomatisch klassifizierten Kinder und Jugendlichen Hilfe im Bereich der mentalen Gesundheit (bei Psychiaterinnen und Psychiatern, Psychologinnen und Psychologen, Jugendhilfe) suchten [18]. Selbst wenn Eltern explizit angaben, dass eine psychische Erkrankung ihres Kindes diagnostiziert wurde, wurde nur in rund der Hälfte der Fälle psychologische, psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung in Anspruch genommen [19]. In der 2. Befragungswelle 2014 bis 2017 gaben 3,8 % beziehungsweise 2,5 % der Eltern von Kindern zwischen 0 und 17 Jahren an, in den vergangenen 12 Monaten mit ihren Kindern eine Praxis für Psychiatrie oder Kinder- und Jugendpsychiatrie aufgesucht zu haben beziehungsweise Psychotherapie für ihre Kinder in Anspruch genommen zu haben. Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status suchen 2 Mal häufiger Unterstützung als Personen mit höherem sozioökonomischen Status [20]. Kinder und Jugendliche aus den westlichen Bundesländern Deutschlands begeben sich weniger häufig in Behandlung als Personen aus den östlichen Bundesländern. Je mehr Einwohnerinnen und Einwohner der eigene Wohnort hat, desto eher werden außerdem psychosoziale Dienste in Anspruch genommen [21].

Nach der Richtlinie des G-BA über die Durchführung der Psychotherapie [12] haben versicherte Kinder und Jugendliche Anspruch unter anderem auf tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (TP), analytische Psychotherapie (APT) oder Verhaltenstherapie auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen zur Behandlung von depressiven Episoden sowie rezidivierenden depressiven Störungen. Die Kosten für systemische Therapie übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen nur im Falle von Erwachsenen. IPT ist gemäß G-BA-Richtlinienverfahren nicht vorgesehen [12]. Bei TP oder APT können Kinder bis zu 150 Stunden Einzeltherapie (Jugendliche bis zu 180 Stunden) oder 90 Doppelstunden Gruppentherapie bewilligt bekommen, bei Verhaltenstherapie liegt die Höchstgrenze bei Kindern und Jugendlichen bei 80 Stunden Einzel- oder Gruppentherapie. Durchführen dürfen diese Therapieformen nach der Vereinbarung über die Anwendung von Psychotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Psychotherapie-Vereinbarung [22]) ärztliche Psychotherapeutinnen und -therapeuten, ärztliche Kinder- und Jugendpsychotherapeutinnen

und -therapeuten, Psychologische Psychotherapeutinnen und -therapeuten sowie Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeutinnen und -therapeuten mit entsprechenden Qualifikationen.

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Eine Bürgerin stellte die Frage, welchen Nutzen psychotherapeutische Verfahren bei Kindern und Jugendlichen mit Depressionen hätten. Insbesondere im Hinblick auf die steigende Zahl von Diagnosen einer depressiven Episode bei Kindern und Jugendlichen sowie auf die Schwierigkeit, diese von (prä-)pubertären Symptomen zu unterscheiden, interessierte die Bürgerin der Vergleich von Psychotherapie und keiner Therapie.

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

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Psychotherapie (Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch fundierte Therapie, analytische Psychotherapie, interpersonelle Psychotherapie) im Vergleich zu aktiv abwartender Begleitung, zu einer Behandlung mit Antidepressiva, zu einer Behandlung mit anderen nicht medikamentösen Interventionen (zum Beispiel Entspannungsübungen) beziehungsweise im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Behandlung (zum Beispiel Warteliste) jeweils bei Kindern und Jugendlichen mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Behandlung mit Psychotherapie im Vergleich zu aktiv abwartender Begleitung, zu einer Behandlung mit Antidepressiva, zu einer Behandlung mit anderen nicht medikamentösen Interventionen (zum Beispiel Entspannungsübungen) beziehungsweise im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Behandlung (zum Beispiel Warteliste) bei Kindern und Jugendlichen mit Depression entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität von Psychotherapie im Vergleich zu aktiv abwartender Begleitung, zu einer Behandlung mit Antidepressiva, zu einer Behandlung mit anderen nicht medikamentösen Interventionen (zum Beispiel Entspannungsübungen) beziehungsweise im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Behandlung (zum Beispiel Warteliste) bei Kindern und Jugendlichen mit Depression sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention 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 HT19-04 „Depressionen bei Kindern und Jugendlichen: Führt Psychotherapie im Vergleich zu anderen Therapien zu besseren Ergebnissen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in folgende Schritte:

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

Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls konsultierten die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen einen vorläufigen HTA-Bericht. Dieser wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht und eine allgemein verständliche Version des HTA-Berichts („HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“).

Der HTA-Bericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

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

4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG [23] erstellt. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis von systematischen Übersichten. Unter bestimmten Umständen (zum Beispiel Suche in der systematischen Übersicht ist nicht mehr aktuell) kann eine fokussierte oder orientierende Suche nach RCTs erfolgen. Besonders wichtige RCTs werden dann deskriptiv dargestellt.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden systematische Übersichten über randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) aufgenommen, die Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre) mit einer Depression gemäß ICD-10 (F32 und F33) untersuchen. Für den Einschluss einer systematischen Übersicht ist es ausreichend, wenn die Autorinnen und Autoren der systematischen Übersicht angeben, dass die eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen an einer Depression litten und wie diese definiert wurde – auch wenn die eingeschlossenen RCTs nicht die Klassifikation nach ICD-10, sondern unter anderem nach dem Diagnostic Statistical Manual (DSM) verwendeten.

Ausgeschlossen werden systematische Übersichten über RCTs, die an Dysthymie, anderen affektiven Störungen (zum Beispiel bipolare Störung) oder psychischen Erkrankungen leidende Kinder und Jugendliche untersuchen, beziehungsweise solche, die auf Kinder und Jugendliche mit einer behandlungsresistenten Depression oder auf Fälle fokussieren, in denen die Depression eine Komorbidität einer anderen Grunderkrankung darstellt. Nicht integriert werden zudem systematische Übersichten, die ausschließlich Studien zu Erwachsenen mit Depression beinhalten. Umfasst eine systematische Übersicht sowohl Studien zu Erwachsenen als auch solche zu Kindern und Jugendlichen, wird sie unter der Voraussetzung eingeschlossen, dass über die Ergebnisse zu Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) gesondert berichtet wird.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit Psychotherapie dar. Basierend auf den gesetzlichen Bestimmungen in Deutschland liegt der Fokus auf folgenden Psychotherapieformen: tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie, analytische Psychotherapie, Verhaltenstherapie, Interpersonelle Psychotherapie. Die systemische Therapie soll nicht untersucht werden, da ein gesonderter IQWiG-Bericht vor der Beauftragung steht, der absehbar RCTs zu dieser Therapieform einschließen wird.

Inkludiert werden auch systematische Übersichten, die Psychotherapie als „Add-on“ untersuchen: zum Beispiel Antidepressiva mit Psychotherapie im Vergleich zu alleiniger

Antidepressiva-Therapie. Psychotherapieformen, die ausschließlich auf die Eltern beziehungsweise auf Betreuungspersonen abzielen, finden in diesem HTA-Bericht keine Aufnahme. Sehr wohl schließt er aber Therapien ein, die Kinder gemeinsam mit Eltern oder Bezugspersonen durchführen. Berücksichtigt werden generell sowohl Einzel- als auch Gruppentherapien.

Als Vergleichsintervention gelten aktiv abwartende Begleitung, eine Behandlung mit Antidepressiva oder durch andere nicht medikamentöse Interventionen (zum Beispiel Entspannungsübungen) sowie ein Vorgehen ohne Behandlung (zum Beispiel Warteliste). Ausgeschlossen werden systematische Übersichten über Studien, in denen unterschiedliche Psychotherapieformen miteinander verglichen werden.

Um als Vergleichsintervention herangezogen werden zu können, müssen nicht medikamentöse Interventionen wie Sportprogramme oder Entspannungsübungen in der systematischen Übersicht klar definiert sein (zum Beispiel Dauer, Umfang der Intervention).

Im Zuge des Berichts wird geprüft, ob die in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet, die aufgrund der Erkenntnisse aus den Gesprächen mit Betroffenen noch modifiziert oder ergänzt werden können:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Suizidmortalität
- Morbidität
 - Suizidgedanken und -verhalten
 - Ansprechen auf die Therapie (Response)
 - Remission
 - Veränderung des Schweregrades der Depression
 - Funktionsfähigkeit (sozial, kognitiv, psychisch, körperlich)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- unerwünschte Ereignisse
 - Art und Anzahl unerwünschter Ereignisse

Bei den Endpunkten ist, sofern die Informationen der systematischen Übersichten das zulassen, eine Unterteilung in kurz-, mittel- und langfristig vorgesehen.

Subjektive Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit oder depressive Symptome finden nur dann Berücksichtigung, wenn sie mit validen Messinstrumenten erfasst wurden, zum Beispiel validierten Skalen.

Zusätzlich zu den oben angeführten patientenrelevanten Endpunkten soll die Patientenzufriedenheit (Akzeptanz) betrachtet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunktes jedoch nicht ergeben.

4.1.1.4 Studientypen

Als Basis für Aussagen zu den Vor- und Nachteilen von Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Depression werden systematische Übersichten von RCTs herangezogen, sofern diese Publikationen methodisch adäquat (siehe Abschnitt 4.1.3.1) und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Eingeschlossen werden systematische Übersichten, die als Vollpublikation verfügbar sind. Sofern unter bestimmten Umständen (zum Beispiel Suche in der systematischen Übersicht ist nicht mehr aktuell) eine fokussierte oder orientierende Suche nach RCTs erfolgt, werden diese ebenso ergänzend für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.1.1.5 Interventionsdauer

Eingeschlossen werden systematische Übersichten unabhängig von der Interventionsdauer in den eingeschlossenen Studien.

4.1.1.6 Aktualität der systematischen Übersichten

Vor 2010 veröffentlichte systematische Übersichten werden nicht für diesen HTA-Bericht herangezogen, da sich ihre Ergebnisse nicht mehr als aktuell ansehen lassen.

4.1.1.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten

Die folgende Tabelle listet die Kriterien auf, die systematische Übersichten erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre) mit Depression (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): (1) Behandlung mit Psychotherapie (2) Behandlung mit Psychotherapie als „Add-on“
EN3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): (3) aktiv abwartende Begleitung (4) Behandlung mit Antidepressiva (5) Behandlung mit anderer nicht medikamentöser Therapie (6) keine Behandlung (zum Beispiel Warteliste)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	systematische Übersichten von RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation der systematischen Übersicht verfügbar
EN8	Publikationszeitpunkt: 2010 oder später
Ausschlusskriterien	
AN1	Psychotherapie zielt nur auf Erwachsene (Eltern, Betreuungspersonen) ab
AN2	systemische Therapie
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.1.9 Einschluss von systematischen Übersichten, deren eingeschlossene RCTs die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Systematische Übersichten werden eingeschlossen, wenn mindestens ein RCT die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) erfüllt. Dabei reicht es aus, wenn die Kriterien 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. Gepoolte Effektschätzer von Metaanalysen werden übernommen, wenn 80 % der darin eingeschlossenen Patientinnen und Patienten den vorgenannten Einschlusskriterien entsprechen. Ansonsten werden die Ergebnisse der passenden Einzelstudien narrativ extrahiert.

4.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Informationsquellen

Für die fokussierte Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten systematischen Übersichten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews)
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten und identifizierter Overviews of Reviews
 - Suche in PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) nach unveröffentlichten systematischen Übersichten
 - Suche auf den Webseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Anfragen von Autorinnen und Autoren von relevanten systematischen Übersichten, die auf PROSPERO registriert, aber nicht veröffentlicht sind

4.1.2.2 Selektion relevanter systematischer Übersichten

Selektion relevanter systematischer Übersichten 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, ihres Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz betreffend die spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. In einem 2. Schritt werden für potenziell relevant erachtete Dokumente anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter systematischer Übersichten beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Unabhängig voneinander bewerten 2 Personen Rechercheergebnisse aus der folgenden Informationsquelle in Bezug auf ihre Relevanz:

- PROSPERO

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen (zum Beispiel Referenzlisten von Overviews of Reviews) sichtet 1 Person auf systematische Übersichten, um diese dann auf ihre Relevanz zu bewerten. Eine 2. Person überprüft anschließend den gesamten Prozess. Sofern bei 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 Informationsbewertung

Die im Volltext-Screening als potenziell relevant eingestuften systematischen Übersichten bewerten 2 Reviewerinnen unabhängig voneinander mittels des Oxman- Guyatt-Index auf ihre Qualität. Sollten sich dabei Diskrepanzen ergeben, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung nach Oxman-Guyatt werden im Bericht dargestellt. Nur systematische Übersichten mit einem Oxman-Guyatt-Index von ≥ 5 fließen in die Nutzenbewertung ein.

Eine eigene Qualitätsbewertung der in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien erfolgt nicht. Es werden die Qualitätsbewertungen der Autorinnen und Autoren der jeweiligen systematischen Übersicht übernommen.

Für die Beschreibung der Vor- und Nachteile je Interventionsvergleich werden in der Regel die für den Endpunkt verfügbaren systematischen Übersichten mit der besten Qualität herangezogen. Weitere Kriterien sind Aktualität der Suche und Adressierung von eventuell vorhandenem Verzerrungspotenzial.

4.1.3.2 Informationssynthese

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt strukturiert nach Endpunkten und innerhalb derselben nach Interventionsvergleichen. Je Endpunkt und Interventionsvergleich werden die Ergebnisse aus den systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 4.1.1.4) in standardisierte Tabellen extrahiert und zusätzlich narrativ zusammengefasst. Wenn vorhanden, werden auch die Ergebnisse von Metaanalysen berichtet (gepoolte Effektschätzer mit zugehörigem Streuungsparameter). Andernfalls werden die Ergebnisse der in der systematischen Übersicht eingeschlossenen Studien narrativ dargestellt. Falls mehrere systematische Übersichten zum

gleichen Interventionsvergleich in der gleichen Population zum gleichen Endpunkt berichten, werden die Ergebnisse dahingehend analysiert, ob sie ähnlich oder widersprüchlich sind, und mögliche Gründe für etwaige widersprüchliche Ergebnisse erörtert. Angegeben wird auch, wie groß die Überlappung von RCTs zwischen vergleichbaren systematischen Übersichten ist. Darüber hinaus können, falls inhaltlich und methodisch sinnvoll, eigene Metaanalysen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.1.3.3).

Ergebnisse der RCTs aus systematischen Übersichten 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 der RCTs werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn sich die Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Interventions- und der Vergleichsgruppe um mehr als 15 Prozentpunkte unterscheiden.

4.1.3.3 Metaanalysen

Die Durchführung von Metaanalysen setzt zunächst voraus, dass die Studien hinsichtlich der Fragestellung und der relevanten Charakteristika vergleichbar sind. Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Einzelstudien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Dabei ist darauf zu achten, dass Studien, die in mehreren systematischen Übersichten eingeschlossen wurden, nur einmal in die Metaanalyse einfließen. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [24] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [25]. 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.

4.1.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Voraussetzung für einen

Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz. In die Untersuchung fließen die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen ein. Daten aus Subgruppenanalysen werden nur extrahiert, wenn 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:

- Alter
- Geschlecht
- Art der Psychotherapie
- Psychotherapie mit Kindern / Jugendlichen alleine oder unter Einbindung der Eltern
- Schweregrad der Depression zu Behandlungsbeginn
- psychosoziale Aspekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, lassen sich diese ebenfalls begründet einbeziehen.

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.

4.1.3.5 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig, die qualitative Ergebnissicherheit vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige und Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien 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 die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei finden neben der Prüf- und Vergleichsintervention 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) – oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Im Falle von Leistungen, die keiner klaren Regulierung oder Preisverhandlung unterliegen und die sich nicht mittels Recherchen in Datenbanken eruieren lassen, erfolgen Anfragen bei Leistungsanbieterinnen und Leistungsanbietern. Bei Unklarheiten im Behandlungsplan und -ablauf wird die klinische Expertin konsultiert, die an diesem HTA mitarbeitet. Falls eine Therapie länger als 1 Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen. Betreffen erhobene Preise und Kosten nicht das Betrachtungsjahr (2020), werden sie mittels Harmonisierten Verbraucherpreisindex des deutschen Statistischen Bundesamts inflationsangepasst [26].

4.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [27], das heißt Kosten-Effektivitäts-/Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht über gesundheitsökonomische Studien erfolgt eine Einschränkung auf Studien aus folgenden Ländern:

- Deutschland
- (i) Länder mit hohem Einkommen (high-income economies) nach der Definition der Weltbank (Bruttonationaleinkommen pro Kopf über 12 376 US-Dollar beziehungsweise zirka 11 255 Euro) [28] als auch (ii) Länder mit einem dem deutschen ähnlichen Gesundheitssystem (jedenfalls unter anderem Belgien, Frankreich, Österreich, Schweiz), wenn eine ausreichend große Anzahl (≥ 5) an gesundheitsökonomischen Studien zu erwarten ist. Gesundheitsökonomische Studienergebnisse aus diesen Ländern lassen eine größere Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten. Sollte keine ausreichend große Anzahl an gesundheitsökonomischen Studien zu identifizieren sein, entfällt Einschränkung (ii). Unabhängig davon erfolgt für alle eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien eine Bewertung der Übertragbarkeit (siehe Abschnitt 4.2.2.3).

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

Die folgende Tabelle listet die Kriterien auf, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 für die ökonomische Bewertung erfüllen müssen.

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	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ4	Gesundheitssysteme, die für darauf bezogene gesundheitsökonomische Studienergebnisse eine teilweise Übertragbarkeit auf Deutschland vermuten lassen (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.2)
Abkürzungen: 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 finden dabei Berücksichtigung:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die mittels 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. 1 Person extrahiert die Daten, eine 2. Person überprüft sie.

Bewertung der Berichtsqualität und der methodischen Studienqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität und der methodischen Studienqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [29]. 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“) [30].

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 [31].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

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

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

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem 1. Schritt eine Orientierung hinsichtlich möglicher ethisch relevanter Argumente und Aspekte durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [32]. Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- EthxWeb
- ETHICSWEB
- MEDLINE
- CINAHL
- nationale oder regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

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

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

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

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

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

Zusätzlich lässt sich die Methode „reflective thoughts“ – also das reflektierte, auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte – als Informationsquelle nutzen [33].

4.3.3 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 [32]. 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 Monografien, in 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 beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

- MEDLINE
- Leitliniendatenbanken
- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien

- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

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 organisatorischen Argumenten sowie zu Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

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

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene systematische Übersichten
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

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

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

Zusätzlich lässt sich die Methode „reflective thoughts“ – also das reflektierte, auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte – als Informationsquelle nutzen [33].

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 auf (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien,

Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen).

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [34] vorgeschlagenen 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 Implementierung 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 2016 [35] entwickelten Leitfaden zur Identifikation rechtlicher Aspekte.

Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [36] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

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

5 Literatur

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-GM Version 2020) [online]. [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>.
2. Petermann F. Depressive Kinder und Jugendliche. Monatsschr Kinderheilkd 2011; 159(10): 985-994.
3. Petermann F. Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter. Gesundheitswesen 2012; 74(08/09): 533-540. 533.
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet 2018; 392(10159): 1789-1858.
5. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [online]. 03.01.2017 [Zugriff: 08.04.2020]. URL: <https://www.who.int/publications-detail/depression-global-health-estimates>.
6. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2015; 56(3): 345-365.
7. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. Lancet (London, England) 2012; 379(9820): 1056-1067.
8. Klasen F, Petermann F, Meyrose A-K, Barkmann C, Otto C, Haller A-C et al. Verlauf psychischer Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen. Kindheit und Entwicklung 2016; 25(1): 10-20.
9. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN, Gotlib IH. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults. Am J Psychiatry 2000; 157(10): 1584-1591.
10. Schulte-Körne G. Affektive Störungen. In: Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. Renschmidt u.a., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2020. S. 252-265.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinie Depressive Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Behandlung von ... [online]. [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/028-043.html>.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie - in Kraft getreten am 24. Januar 2020 [online]. [Zugriff: 31.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/20/>.
13. Quaschner K, Matzejat F. Psychotherapie mit Kindern und Jugendlichen. In: Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. Remschmidt u.a., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2020. S. 435-477.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung - Arbeitsprogramme 2020: Systemische Therapie bei Kindern und Jugendlichen [online]. [Zugriff: 31.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/841/#systemische-therapie-bei-kindern-und-jugendlichen>.
15. Theisen FM, Fleischhaker C. Medikamentöse Behandlung. In: Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. Remschmidt u.a., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2020. S. 486-503.
16. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. Lancet 2016; 388(10047): 881-890.
17. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2012; (11).
18. Wölfle S, Jost D, Oades R, Schlack R, Hölling H, Hebebrand J. Somatic and mental health service use of children and adolescents in Germany (KiGGS-study). European Child & Adolescent Psychiatry 2014; 23(9): 753-764.
19. Ravens-Sieberer U, Wille N, Bettge S, Erhart M. Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2007; 50(5): 871-878.
20. Journal of Health Monitoring. KiGGS Welle 2 - Inanspruchnahme medizinischer Leistungen durch Kinder und Jugendliche in Deutschland [online]. 30.01.2020 [Zugriff: 08.04.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/JoHM_04_2018_KiGGS-Welle2_Inanspruchnahme_medizinischer_Leistungen.pdf?blob=publicationFile.
21. Hintzpeter B, Klasen F, Schön G, Voss C, Hölling H, Ravens-Sieberer U et al. Mental health care use among children and adolescents in Germany: results of the longitudinal BELLA study. European Child & Adolescent Psychiatry 2015; 24(6): 705-713.

22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KdÖR). Bundesmantelvertrag: Vereinbarung über die Anwendung von Psychotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Psychotherapie-Vereinbarung), Fassung vom 2.2.2017, in Kraft ab 15.4.2019 [online]. [Zugriff: 30.01.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/01_Psychotherapie_Aerzte.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0 [online]. 10.07.2017 [Zugriff: 08.04.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
24. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
25. 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.
26. Statistisches Bundesamt (DE-Statist). Harmonisierter Verbraucherpreisindex (inkl. Veränderungsraten) [online]. [Zugriff: 06.02.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online/data?operation=table&code=61121-0001&levelindex=0&levelid=1580977447721>.
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
28. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [online]. [Zugriff: 06.02.2020]. URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
29. 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.
30. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers [online]. [Zugriff: 06.02.2020]. URL: <https://www.healthstudyassessment.org/>.
31. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adaptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
32. 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.

33. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
34. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
35. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
36. 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.