Velibra

ZENTRALINSTITUT FÜR DIE KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG IN DEUTSCHLAND

Kurzbewertung

Velibra ist eine im DiGA-Verzeichnis dauerhaft gelistete webbasierte Applikation, deren Anwendung zu einer Verbesserung der Angstsymptomatik bei Patient:innen mit einer Angststörung führen soll. Die App basiert auf der Vermittlung verhaltenstherapeutischer Techniken, welche neben der im Rahmen von Richtlinientherapie erbrachten (ärztlichen/psychotherapeutischen) Leistungen auch in internetbasierter Form zu einer Reduktion der Angstsymptomatik führen können. Die Wirksamkeitsprüfung erfolgte im Vergleich zu einer gewöhnlich (rein hausärztlich) versorgten Kontrollgruppe, während die Interventionsgruppe zusätzlich zur gewöhnlichen Versorgung Zugang zu velibra erhielt. In der Interventionsgruppe zeigten sich niedrige bis mittelstarke Effekte auf die Angstsymptomatik im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Versorgungsbedarf wird bei Angstpatient:innen insgesamt hoch eingeschätzt. Eine Literaturrecherche zu der im Rahmen der Anwendung verwendeten Methodik (internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie - IKVT) resultierte in Meta-Analysen, die sich mit verschiedenen Varianten der IKVT (therapeutengestützter und nicht-therapeutengestützter IKVT [wie bei velibra]) befassen und die der IKVT im Vergleich zu einer Wartelistekontrollgruppe positive Effekte attestieren. Die Studienlage zu Vergleichen zwischen IKVT und persönlicher (face-to-face), aktiver KVT ist jedoch begrenzt und beobachtete Effektgrößen fallen geringer und ohne signifikanten Unterschied aus. Infolge einiger Studienschwächen bei der Wirksamkeitsstudie für velibra, sowie einer insgesamt uneindeutigen Evidenzlage wird die Verordnung derzeit nur eingeschränkt empfohlen.

Die Empfehlung des Zi setzt sich aus den Bereichen Versorgungsbedarf, Literaturreview und Wirksamkeitsstudie zusammen. Wissensstand ist April 2022.

☐ empfohlen

☒ eingeschränkt empfohlen

☐ nicht empfohlen

Stufe des Reviews:

☐ Stufe 1 (allgemeine Einschätzung)

☒ Stufe 2 (Evaluation der wissenschaftlichen Evidenz)

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
Rechtsfähige Stiftung

Salzufer 8
10587 Berlin
Tel. +49 30 4005 2450
Fax +49 30 4005 2490
zi@zi.de
www.zi.de

Vorstandsvorsitzender:
Dr. Dominik Graf von Stillfried
Stellv. Vorstandsvorsitzender:
Thomas Czihal

Vorsitzende des Kuratoriums:
Dr. med. Annette Rommel
Stv. Vorsitzender des Kuratoriums:
Mark Barjenbruch

Langbewertung

1 Hintergrund

Angsterkrankungen sind vielfältig und manifestieren sich unter anderem in Panikstörungen (mit oder ohne Agoraphobie [Platzangst]; ICD-10: F40.01, F41.0), einer Generalisierten Angststörung (ICD-10: F41.1), einer sozialen Phobie (ICD-10: F40.1) oder in spezifischen Phobien (Angst vor Höhe [Situative Phobie] oder Angst vor bestimmten Tieren etc.; ICD-10: F40.2) (1). Der Fokus im vorliegenden Gutachten liegt auf den drei erstgenannten Erkrankungsformen, da diese von der Digitalen Gesundheitsanwendung (DiGA) velibra adressiert werden. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfiehlt in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen (Stand: April 2021) bei allen drei genannten Angsterkrankungen als Therapieform der ersten Wahl eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) oder eine pharmakologische Therapie (2).

Auf Basis einer Querschnittsstudie des Robert-Koch-Instituts zur Gesundheit erwachsener Deutscher mit Zusatzumfrage zur mentalen Gesundheit (DEGS1-MH) wurden 12-Monatsprävalenzen bei Menschen mit Panikstörung (PS), Agoraphobie (AG), sozialer Phobie (SP) und generalisierter Angststörung (GAD) geschätzt. Diesen Schätzungen zufolge liegen die 12-Monatsprävalenzen bei Frauen zwischen 2,8% (PS) und 5,6% (AG) und bei Männern etwa halb so hoch zwischen 1,2% (PS) und 2,3% (AG). Bei der sozialen Phobie liegen die Schätzungen bei 3,6% für Frauen und 1,9% für Männer und bei der generalisierten Angststörung zwischen 3% (Frauen) und 1,5% (Männer) (3).

2 Einsatzbereich und Funktionalität

Velibra ist ein interaktives onlinebasiertes, CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt der Risikoklasse I nach Medical Device Regulation (MDR 2017/745, EU-Rechtsrahmen für Medizinprodukte). Die App richtet sich an Patient:innen mit Symptomen einer generalisierten Angststörung, einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie oder einer sozialen Phobie, die zwischen 18 und 65 Jahre alt sind. Neben der Bereitstellung von Informationen zu Angststörungen im Allgemeinen, unterstützt das interaktive Format von velibra durch gezielte Übungen bei der Umsetzung von vermittelten Methoden aus dem Bereich der KVT. Velibra besteht aus 6 Behandlungsmodulen, von denen die ersten 5 mit nachfolgenden Übungen zur Vertiefung des Gelernten aufgebaut sind. Die Anwendung ist laut Hersteller bei Patient:innen mit akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (ICD-10: F23), bei Schizophrenie (ICD-10: F20) oder schizoaffektiven Störungen (ICD-10: F25), beim Vorliegen einer bipolaren affektiven Störung (ICD-10: F31) oder bei Patient:innen mit sonstigen Symptomen, die die Stimmung betreffen (ICD-10: R45.8, inkludiert Suizidalität) kontraindiziert. Velibra kann ab der

Registrierung für 90 Tage genutzt werden und bedarf einer weiteren Verordnung, wenn die empfohlene Anwendungsdauer von 180 Tagen zur Stabilisierung der Effekte umgesetzt werden soll. Sie ist zur Eigenanwendung durch die Patient:innen als Ergänzung zur sonst üblichen, beispielsweise zur hausärztlichen, Versorgung entwickelt worden (4).

3 Testung

Zur Überprüfung der Bedienbarkeit, des Designs und der inhaltlichen Verständlichkeit wurde bei der GAIA AG ein Testzugang beantragt, der für die Version 28.1.532.1 bereitgestellt wurde.

Bei der Registrierung werden personenbezogene Daten (Name, Alter, Geschlecht und E-Mail-Adresse) erfasst. Der Hersteller erklärt jedoch auch die Möglichkeit zur anonymen Nutzung, indem eine E-Mail-Adresse angegeben wird, die den eigenen Namen nicht enthält und innerhalb des Programms eine andere Anrede gewählt wird. Eine Anmeldung ohne E-Mail-Adresse ist nicht möglich. Die Nutzung der Webseite funktionierte bei der Testung sowohl am Computer in aktuell gehaltenen Browsern (Firefox, Chrome) als auch auf dem Smartphone weitgehend problemlos. Nur in sehr seltenen Fällen war die Seitenladezeit verzögert.

Die Webanwendung velibra ist übersichtlich aufgebaut und intuitiv zu bedienen. Kurze Texte und Audios bieten Erklärungen zum Ablauf der Anwendung von velibra allgemein, zum Thema Angst und zu den Übungen. Die Inhalte werden häufig von Illustrationen und Bildern begleitet. Das Programm ist inhaltlich leicht verständlich, wenngleich vereinzelt englische Fachliteratur als weiterführende Informationsquelle zitiert ist und vermutlich nicht für alle Nutzenden gleichermaßen verfügbar und nutzbar ist.

Die Nutzenden interagieren mit dem Programm über die Auswahl von vorgegebenen Antwortmöglichkeiten. Eine einmal abgegebene Antwort ist in der Übung (genannt „Gespräch“[1]) nicht wieder rückgängig zu machen. Weiterhin besteht keine Möglichkeit einer individuellen Antwort bzw. anders als vorgegeben zu reagieren. Innerhalb der Methodenvermittlung und den Trainingsinhalten weist das Programm regelmäßig auf Pausen hin. Eine Wiederaufnahme kann jederzeit erfolgen. Erinnerungsmails sollen darüber hinaus zur Fortsetzung des Programms motivieren. Ein „Therapieplan“ sieht sechs Stufen mit jeweils einem „Gesprächsabschnitt“ und einem Training in den ersten sechs Wochen vor (Empfehlung des Herstellers zur Absolvierung einer Stufe pro Woche). Es werden jeweils neue Inhalte und Techniken vermittelt. Die sich anschließenden sechs Wochen (7 bis 12) sehen eine Wiederholung der vorherigen Übungen vor. Diese 12 Wochen beschreiben den ersten

[1] Die sogenannten „Gespräche“ finden ausschließlich in einer Interaktion mit dem Programm statt, ohne die physische Anwesenheit einer realen Person.

Verordnungszeitraum. Die Wochen 13 bis 24 sind „freie Trainingswochen“ bei denen Gespräche und Übungen frei gewählt und erneut durchlaufen werden können, deren nachhaltige Wirkung allerdings nicht durch die randomisierte klinische Studie zu velibra bestätigt ist (5).

Abweichend zu den Verordnungsinformationen im DiGA-Verzeichnis und der herunterzählenden verbleibenden Nutzungsdauer von 90 Tagen, die in der Anwendung angezeigt wird, wird in den FAQ von velibra auf eine Gültigkeit des Zugangs ab der Registrierung für 6 Monate hingewiesen. Über diese Inkonsistenz wird bisher nicht an geeigneter Stelle aufgeklärt.

Der Hersteller stellt eine Gebrauchsanweisung bereit, in der bspw. Zweckbestimmung, Funktionsweise, Nutzungsvoraussetzungen, Wechsel- und Nebenwirkungen sowie Angaben für Notfälle enthalten sind (4).

4 Technische Qualität und Datenschutz

Velibra ist eine rein webbasierte Anwendung, eine Installation ist nicht erforderlich. Jedoch werden für die Nutzung von velibra ein Internetzugang, ein aktueller Webbrowser sowie eine E-Mail-Adresse benötigt. Die Abfrage der Mobilfunknummer für einen SMS-Service erfolgt optional. Es ist nicht bekannt, inwiefern eine fortlaufende Weiterentwicklung seitens des Anbieters stattfindet. Für weitere Informationen wird auf die velibra-Website verwiesen (6). Neben der eigenen veröffentlichten Datenschutzerklärung ist der Hersteller vom BfArM aufgefordert, einen umfangreichen Fragenkatalog zum Thema Datenschutz und Datensicherheit in Selbstauskunft zu beantworten, welcher im DiGA-Verzeichnis des BfArM veröffentlicht ist (4). IT-Sicherheitsexperten entdeckten kurz nach der Zulassung von velibra einige Sicherheitslücken, welche den Angaben des Herstellers zufolge zeitnah behoben wurden (7). Der Hersteller merkt in einer Stellungnahme zum Gutachten an, dass „Patientendaten nie betroffen [waren]“. Weitere Sicherheitslücken sind seitdem nicht bekannt geworden. Zudem richtete sich die Kritik der IT-Sicherheitsexperten auch insbesondere an den Prüfprozess des BfArM und die gesetzlichen Rahmenbedingungen.[2]

[2] Zukünftig führt das BfArM im Einvernehmen mit dem Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI) Prüfungen zur Datensicherheit und zum Datenschutz durch (§139e SGB V). Die Prüfverfahren und Zertifikate zur Datensicherheit stehen ab Juni 2022 zur Verfügung. Der Hersteller hat die Erfüllung der Anforderungen bis spätestens Januar 2023 nachzuweisen. Die Anforderungen an den Datenschutz werden bis März 2022 festgelegt und sind vom Hersteller bis spätestens April 2023 anhand der Zertifikate zu belegen.

5 Inhaltliche Qualität (Evidenz)

5.1 Literaturreview

Um einen Überblick zu bestehender Literatur zu erhalten wurde im Januar 2021 ein Scoping Review in Medline und in Google Scholar durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt. Es wurde sich auf englisch- und deutschsprachige Literatur der letzten 15 Jahre beschränkt. Die Suchstrategie kombinierte die Erkrankungsbegriffe (social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, social phobia) mit verschiedenen Begrifflichkeiten passend zur internetbasierten kognitiven Verhaltenstherapie (IKVT) (guided or unguided internet-based or internet-delivered or computer-based cognitive behavioural therapy, ICBT, CCBT, web-based treatment, online treatment, computerized psychotherapy). Eine erneute Suche nach aktueller Literatur fand im April 2022 statt.

Es bestehen wissenschaftlich gesicherte medizinische Grundlagen, die die Effektivität von internet-basierter kognitiver Verhaltenstherapie zur unterstützenden Behandlung von Patient:innen mit Angststörungen belegen. Untersucht wurden sowohl IKVT-Ansätze ohne eine zusätzliche ärztliche/psychotherapeutische Begleitung (unguided ICBT) als auch IKVT-Ansätze, bei denen eine Begleitung durch Therapeut:innen vorgesehen ist, wobei in den durchgeführten Studien die Qualifikation der Therapeut:innen sehr unterschiedlich war (guided ICBT) und diese Einfluss auf den Therapieverlauf nehmen können (8). Dies ist beim Vergleich beider IKVT-Ansätze zu berücksichtigen.

Zum therapeutischen Ansatz der IKVT liegen diverse Meta-Analysen und randomisierte klinische Studien vor (8–22). Es gibt Hinweise, dass sich die IKVT nicht in gleichem Maße für alle Patient:innen mit Angstsymptomatik eignet. In Studiensettings außerhalb Deutschlands wurden höhere Abbruchraten bei männlichen Patienten, bei jüngeren Personen und bei schwerwiegenderen Symptomen beobachtet (23, 24). Es wird zwischen Therapie empfänglichen bzw. nicht Therapie empfänglichen Personen unterschieden (Responder und Non-Responder) (10, 13, 24).

In einem Cochrane Review von 2016 zum Thema Angststörungen bei Erwachsenen wird die Studienlage für den Vergleich zwischen therapeutengestützter IKVT (T-IKVT) und nichttherapeutengestützter IKVT (NT-IKVT) niedrig und von sehr geringer Qualität (nach GRADE[3]) eingeschätzt (8). Die wenigen verfügbaren Studien deuten darauf hin, dass sich T-IKVT und NT-IKVT in ihrer Wirksamkeit nicht unterscheiden (8, 21, 22). Zwei ebenfalls in 2016 veröffentlichte Studien, die noch nicht in dem Cochrane Review berücksichtigt wurden, unterstützen diese Vermutung (14, 18).

[3] „Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation“ dient der standardisierten Evidenzbewertung und Einstufung der Empfehlungsstärke (https://www.ebm-netzwerk.de/de/service-ressourcen/ebm-basics/arbeitsmaterialien).

Die Aussagekraft bleibt jedoch aufgrund der geringen Studienanzahl (8) und durch den möglichen Einfluss einer selektiven Auswahl von Studienteilnehmenden sowie einer regelmäßigen, automatisierten Nutzungserinnerung (die außerhalb des Studienkontextes möglicherweise nicht stattfindet) begrenzt (9, 14). Zudem beschreiben ältere Studien tendenziell größere Effekte und geringere Ausfallraten bei therapeutengestützter IKVT (25). Die zuvor genannten Studienergebnisse stehen dem entgegen und können u. a. in der ständigen Weiterentwicklung der digitalen, nichttherapeutengestützten Angebote begründet liegen (13, 14, 18).

Mehrere Übersichtsarbeiten weisen auf Unterschiede bei den beobachteten Effektgrößen in Abhängigkeit von der gewählten Kontrollgruppe hin. Wird die Internet-, Computer- oder Smartphone basierte Intervention mit einer passiven Kontrollgruppe verglichen (Warteliste oder gewöhnliche hausärztliche Behandlung [nicht KVT-bezogene Therapie]), zeigen sich niedrige bis moderate positive Effekte auf die Angstsymptomatik, mit größeren Effekten bei Warteliste-Kontrollgruppen (8, 9, 26).

Wird hingegen eine aktive Kontrollgruppe herangezogen, wie bspw. eine persönliche KVT (face-to-face in Gruppen- oder Einzelsitzungen), sind Unterschiede teilweise nicht mehr signifikant und die Effektgrößen fallen geringer aus (8, 9). Dass IKVT und vor Ort durchgeführte KVT vergleichbare Effekte erzielen können, lassen auch andere Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen erkennen (10–13, 17, 20, 21). In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass Umfang und Intensität persönlicher KVT unter Studienbedingungen durchaus vom realen Versorgungskontext abweichen können. Ein aktueller systematischer Review weist auch darauf hin, dass viele bisher veröffentlichte Studien nicht ausreichend aussagekräftig sind, um den Nachweis der Nichtunterlegenheit von IKVT gegenüber persönlicher KVT zu belegen (27).

Inkonsistente Ergebnisse zeigen sich darüber hinaus bei der Bewertung des Einflusses unterschiedlicher Rekrutierungsarten bei Studien mit IKVT. Eine aktuelle Meta-Analyse fand bei IKVT-Studien mit Warteliste-Kontrollgruppen niedrigere Effekte, wenn die Patient:innen aus klinischer/ärztlicher Routine rekrutiert wurden, als bei Studien, in denen die Patient:innen in der Öffentlichkeit rekrutierten wurden (12). Eine andere, kurz darauf erschienene Meta-Analyse kommt zwar zu ähnlichen Ergebnissen für Patient:innen mit Depressionen, aber nicht für Patient:innen mit Angststörungen und begründet dies mit heterogenen Patientencharakteristika in beiden Reviews (16).

5.2 Wirksamkeitsstudie

Die Wirksamkeitsprüfung von velibra für die Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis erfolgte im Rahmen eines RCT im Vergleich zu einer rein hausärztlich versorgten Kontrollgruppe (5, 28). Die

Forschungsergebnisse wurden 2017 in Psychological Medicine (IF 5,8) veröffentlicht. Nachfolgend sind die wesentlichen Aspekte der Studie zusammengefasst.

In die Studie wurden 139 Patient:innen eingeschlossen, die unter einer generalisierten Angststörung (n=36), einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie (n=63) oder einer sozialen Angststörung (n=40) litten und mindestens 18 Jahre alt waren. Die Teilnehmenden wurden zu jeweils 50% zufällig zwei Gruppen zugeordnet. Die *Interventionsgruppe* erhielt zusätzlich zur hausärztlichen Versorgung Zugang zum Programm velibra. Die *Kontrollgruppe* erhielt eine rein hausärztliche Versorgung und nach neun Wochen ebenfalls Zugang zu velibra (Warteliste). Primäre Studienendpunkte waren der Depression Anxiety Stress Scales – Short Form (DASS-21), Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Brief Symptom Inventory (BSI) und der Short-Form Health Survey-12 (SF-12). Als primärer Erhebungszeitraum wurden neun Wochen festgelegt. Für die Interventionsgruppe erfolgte eine weitere Follow-Up Erhebung sechs Monate nach Studienbeginn. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Intention-To-Treat (ITT) Prinzip mittels Gemischter Modelle (Mixed Models) mit ‚Zeit' (vorher – nachher) als gruppeninterner Faktor und ‚Behandlung' als Zwischengruppen-Faktor. Die Interventionsgruppe zeigte nach 9 Wochen in allen primären Studienendpunkten signifikant geringere Beschwerden als die Kontrollgruppe. Die Effektstärken bewegten sich dabei im niedrigen bis mittleren Bereich und waren auch nach sechs Monaten noch nachweisbar[4]. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht erfasst (28).

Die Studie weist einige Limitationen auf. So liegen keine Informationen zur Art und zum Ausmaß der hausärztlichen Versorgung vor. Da der Interventionsstatus der Teilnehmenden sowohl den Teilnehmenden selbst als auch den Interviewenden bekannt war (fehlende Verblindung), muss sowohl die Möglichkeit eines sozial-erwünschten Antwortverhaltens auf Seiten der Teilnehmer:innen bei der Fragebogenerhebung, als auch eine systematisch variierende Beurteilung der Interviewer:innen in der telefonischen Erhebung der Angstsystematik zum Follow-Up in Betracht gezogen werden. Auf die oben genannten primären/sekundären Endpunkte wirkte sich die mangelnde Verblindung der Interviewer:innen jedoch nicht aus, da die Erhebung der entsprechenden Skalen ohne ihre Beteiligung per Online-Fragebogen durchgeführt wurde.

[4] Cohen's d wurde als Maß zur Beurteilung der Effektstärke bestimmt. Effektstärken werden als gering (d>0,2), moderat (>0,5) und hoch (>0,8) interpretiert. Die Zwischengruppen-Effektstärken betrugen nach 9 Wochen: DASS-21 d = 0,47 (entspricht einer NNT von 3,85, p < 0,01), BAI d = 0,41 (entspricht einer NNT von 4,39, p < 0,001), BDI-II d = 0,61 (entspricht einer NNT von 2,99, p < 0,001), BSI d = 0,42 (entspricht einer NNT von 4,27, p < 0,001). Im Hinblick auf die Lebensqualität zeigte sich in der Subskala für die psychische Gesundheit (SF-12 MH) ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die Kombination (d = 0,49, entspricht einer NNT von 3,68, p < 0,001).

Die Umsetzung der Verblindung im Rahmen einer klinischen Studie unter Anwendung psychotherapeutischer Verfahren ist schwierig. Diese Einschätzung wird sowohl in Literaturquellen als auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschluss im Jahr 2018 zur systemischen Psychotherapie geteilt (9, 12, 29). Nichtsdestotrotz besteht bei digitalen Anwendungen die Möglichkeit gegenüber anderen digitalen Angeboten (Bspw. Websites) im Sinne eines „Attention Control Arm" zu vergleichen. Dabei kann ein digitales Informationsangebot zur Erkrankung plus eine interaktive Komponente, wie bspw. eine Abfrage mit Fragebögen als Kontrollgruppe herangezogen werden (30). In der S3-Leitlinie zu Angststörungen wird auf die Problematik der Verblindung bei psychotherapeutischen Studien ebenfalls eingegangen und der Einsatz von „blinder Ratern" vorgeschlagen (2). Hierbei befragt eine Person, ohne Kenntnis der Gruppenzuteilung, sämtliche Probanden mithilfe von Fremdbeurteilungsbögen. Schließlich ist die Übertragbarkeit der Wirksamkeit auf die allgemeine Bevölkerung unklar, da einerseits überdurchschnittlich gebildete Personen an der Studie teilnahmen und andererseits Adhärenz und Wirksamkeit in der Praxisroutine ggf. geringer ausfallen können (9, 31, 32).

Einschätzung des Verzerrungsrisikos

Unter Anwendung des Cochrane Risk-of-Bias-2-tools (RoB2) (33, 34) zur Abschätzung des Verzerrungsrisikos bei randomisierten klinischen Studien kommt das Zi in der Gesamtbeurteilung zum Ergebnis „einige Bedenken", jedoch führt keiner der Bereiche zur Einschätzung eines erhöhten Verzerrungsrisikos (siehe Tab. 1). Die Bewertung wurde von zwei Reviewenden unabhängig durchgeführt und anschließend diskutiert sowie konsentiert. Die Einschätzungen orientierten sich dabei überwiegend an den Empfehlungen des RoB2-Algorithmus. Unterschiedliche Bewertungen wurden durch heranziehen einer dritten Person gelöst. Die zugrundeliegenden Fragen (übersetzt ins Deutsche) inklusive ihrer Antworten und den einzelnen Begründungen sind dem Anhang zu entnehmen.

Die Begutachtenden stellten in Bereich 1 „Verzerrungen beim Randomisierungsprozess" geringe bis keine Bedenken fest. Der Bereich 2 „Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen" wurde mit „einigen Bedenken" beurteilt, da in der Studie einerseits keine Verblindung durchgeführt wurde und andererseits unklar blieb („keine Angabe"), ob vom Studienprotokoll abgewichen wurde. In diesem Fall führt der RoB-2-Algorithmus zu „einigen Bedenken". In Bereich 3 „Verzerrungspotenzial aufgrund von fehlenden Outcome-Daten" folgten die Reviewenden erneut dem RoB-2-Algorithmus zur Einschätzung mit „einigen Bedenken". Zum einen überwog der Anteil fehlender Daten in der Interventionsgruppe deutlich derer in der Kontrollgruppe und zum anderen war nicht dokumentiert, ob die fehlenden Outcome-Daten mit mangelnder Adhärenz oder Unzufriedenheit assoziiert waren. Zudem bestanden zumindest marginal signifikante Effekte in den demographischen und anderen pre-

treatment-Daten zwischen Personen, die an der entscheidenden Nachbefragung teilnahmen und denen, die hieran nicht teilnahmen (p-Werte > 0,06). Detaillierte Informationen hierzu lagen nicht vor. In Bereich 4 „Verzerrungen bei der Messung des Outcomes“ wurde das Verzerrungsrisiko ebenfalls mit „einigen Bedenken“ eingeschätzt, da auch hier ein Einfluss durch das Wissen des Erhalts/Nichterhalts von velibra möglich ist. Dieses Urteil wurde jedoch entgegen der RoB-2-Algorithmuslogik („erheblichen Verzerrungsrisiko“) abgemildert, da die Umsetzung einer Verblindung im Rahmen einer klinischen Studie unter Anwendung psychotherapeutischer Verfahren in der Praxis oftmals nur schwierig umsetzbar ist und diese Einschränkung nahezu alle Studien mit psychotherapeutischen Interventionen betreffen würde. Zuletzt kam es in Bereich 5 „Verzerrungen bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse“ zur Beurteilung „einige Bedenken“, da der Analyseplan erst kurz vor Abschluss der Studie - retrospektiv - und nicht vorab veröffentlicht wurde. Eine Veränderung des Analyseplans war demnach möglich.

Studie: Berger et al. 2017, Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ("velibra") for anxiety disorders in primary care: Results of a randomised controlled trial **N:** 139 Studienteilnehmer **Kontrollgruppe**: Hausärztliche Versorgung („Care as usual“), Warteliste für velibra **Ergebnis:** Signifikanter Interventionseffekt.					
Bereich 1 **Verzerrung aufgrund des Randomisierungs-prozesses**	**Bereich 2** **Verzerrung aufgrund von Abweichungen von beabsichtigten Interventionen**	**Bereich 3** **Verzerrung aufgrund von fehlenden Outcome-Daten**	**Bereich 4** **Verzerrung bei der Messung des Outcomes**	**Bereich 5** **Verzerrung bei der Auswahl berichteter Ergebnisse**	***Gesamt-beurteilung***
+	!	!	!	!	!

Tabelle 1: ***Studienübersicht mit Einschätzung zum Verzerrungsrisiko;*** *Basierend auf dem „Revised cochrane risk of bias tool – RoB-2“ von Sterne et al. 2019 (33).*

\+ *geringe Bedenken,* ! *einige Bedenken,* - *erhebliche Bedenken*

6 Analyse des Versorgungsbedarfes

In einer weiteren Veröffentlichung zu dem eingangs erwähnten Datensatz DEGS1-MH des RKI wurde der Anteil der Personen bestimmt, die Gesundheitsleistungen[5] in Anspruch genommen hatten, nachdem sie innerhalb von 12 Monaten eine von vier Angstdiagnosen erhielten (Panikstörung: 42%, Agoraphobie: 33%, Soziale Phobie: 48%, Generalisierte Angststörung: 43%) (35). Der relativ geringe Anteil erweckt den Eindruck, dass nicht alle Personen mit entsprechender Diagnose adäquat versorgt werden. Darüber hinaus haben einer Studie der Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK) zufolge, die Wartezeiten im Jahr 2017 für eine Sprechstunde bei Psychotherapeuten und Psychotherapeutinnen durchschnittlich bei 5,7 Wochen, für eine Akutbehandlung bei 3,1 Wochen und für eine Richtlinienpsychotherapie bei 19,9 Wochen gelegen (36). In der S3-Leitlinie zu Angststörungen wird beschrieben, dass KVT-basierte Internetinterventionen zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als begleitende Maßnahme, jedoch nicht als alleinige Behandlungsform, angeboten werden können (2).

In einer Analyse der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten hat das Zi die Anzahl der inzidenten Angstpatient:innen für das Jahr 2019 und die in Anspruch genommenen psychotherapeutischen Leistungen untersucht. Es sollte geprüft werden, ob sich eine potenzielle Patient:innenzahl abschätzen lässt, die für velibra in Frage kommen könnte. Für inzidente Angstpatient:innen musste in 2019 mindestens einer der ausgewählten Diagnosecodes (F40.01, F40.1, F41.0 und F41.1) vorliegen. Weitere zugrunde gelegte Kriterien waren die Einschränkung auf die Altersgruppe zwischen 18 und 65 Jahren und der Ausschluss von Patient:innen mit Kontraindikationen, die über Abrechnungsdaten abgebildet werden können. Dabei wurde ein/e Patient:in im Jahr 2019 als inzident gezählt, wenn diese/r in drei Jahren zuvor nicht bereits eine der ausgewählten Angstdiagnosen gestellt bekommen hat. Diese Ein- und Ausschlusskriterien trafen bei insgesamt 442.375 Patient:innen zu. Von diesen Patient:innen blieben innerhalb eines Jahres nach erstmaliger Diagnosestellung 51% (228.571 Pat.) ohne ambulante psychotherapeutische Beratung respektive Therapie (keine psychotherapeutische Sprechstunde, keine psychotherapeutische Akutbehandlung und kein psychotherapeutisches, psychosomatisches, psychiatrisches Gespräch, keine probatorische Sitzung und keine psychotherapeutische Richtlinientherapie [KVT oder psychodynamische Psychotherapie oder Systemische Therapie]).

Ein Teil dieser Patient:innenpopulation könnte für die Nutzung von velibra in Frage kommen. Unklar bleiben allerdings die Hintergründe für die fehlende Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen.

[5]Jegliche Form einer medizinischen/psychotherapeutischen Gesundheitsversorgung unabhängig ob ambulant oder stationär

Vorstellbar ist, dass sich einige der Personen in medikamentöser Therapie befinden, dass sie adäquat in hausärztlicher Versorgung behandelt werden und damit nur eine geringe Therapiebedürftigkeit besteht, sie eine spontane Verbesserung erfahren haben oder die Patient:innen von sich aus eine psychotherapeutische Behandlung ablehnen. Solche Details lassen sich mit den vorliegenden Abrechnungsdaten jedoch nicht abschließend klären.

Einen genaueren Annäherungsversuch an die Zahl der Patient:innen mit möglichem Versorgungsbedarf kann durch die Betrachtung einer Subgruppe unternommen werden – Patient:innen, die den vollständigen Weg von der Teilnahme an einer psychotherapeutischen Sprechstunde bis zur Richtlinientherapie durchlaufen haben. Im Jahr 2019 nahmen 126.431 Personen mit erstmalig gestellter Angstdiagnose an einer psychotherapeutischen Sprechstunde teil. Bei etwas mehr als der Hälfte (56%; 71.172 Pat.) wurde eine probatorische Sitzung durchgeführt, welche auf eine Sprechstunde folgen kann und Voraussetzung für eine psychotherapeutische Richtlinientherapie ist (Ausnahmen nach §11 Absatz 7 Psychotherapie-Richtlinie). Die psychotherapeutische Richtlinientherapie wurde anschließend bei 77% (54.701) der Personen aufgenommen. Bei dem Anteil der Personen, bei denen auf diesem Weg keine psychotherapeutische Richtlinienbehandlung eingeleitet wurde, können die zuvor aufgezählten Gründe gegen eine Therapie ebenfalls zutreffen.

Nur etwa 20% der Patient:innen der Subgruppe begannen direkt im Inzidenzquartal mit einer kognitiven Verhaltenstherapie oder einer Psychodynamischen Psychotherapie. Bei ca. zwei Drittel der Personen, die eine Richtlinientherapie erhalten sollten, startete die Therapie innerhalb des ersten Halbjahres. Für den Anteil der Patient:innen, die eine mehrwöchige bzw. mehrmonatige Wartezeit bis zur Richtlinientherapie haben (80%, 44.089 Pat.) könnte eine digitale Gesundheitsanwendung wie velibra, ein sinnvolles Angebot zur Überbrückung darstellen und ggf. anschließend auch therapiebegleitend eingesetzt werden.

7 Preismodell

Für die Beurteilung der DiGA ist es wichtig zu prüfen, wie das Verhältnis des Preismodells der Anwendung zu alternativen Versorgungsformen ist. Bei der Verordnung von velibra fällt eine Lizenzgebühr von 230 € pro Lizenz (inkl. Mehrwertsteuer) an[6]. Die Lizenz erlaubt die Nutzung von velibra für die Mindestverordnungsdauer von 90 Tagen. Bei einer weiteren Nutzung der DiGA für zusätzliche 90 Tage ist eine erneute Verordnung plus Lizenzgebühr notwendig. Unter der Annahme, dass alle o. g. 44.089 Patient:innen zur Überbrückung bis zur regulären psychotherapeutischen

[6] Mit Wirkung zum 12.04.2022 wurden die Erstverordnungskosten von ursprünglich 476 Euro (brutto) auf 230 Euro (brutto), vmtl. aufgrund von Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband, gesenkt.

Richtlinientherapie für ein bis zwei Quartale Zugang zu velibra erhielten, müsste mit Kosten für das gesetzliche Krankenversicherungssystem in Höhe von 10 bis 20 Mio. Euro gerechnet werden. Hinzu käme ein unbestimmter Anteil von Patient:innen, die keine psychotherapeutische Richtlinientherapie bzw. keine psychotherapeutische Beratung (Sprechstunden etc.) in Anspruch nehmen und für die velibra ebenfalls ein niedrigschwelliges Angebot darstellen könnte. Für diese Patient:innengruppe mit niedrigem bzw. unklaren Therapiebedarf erscheint die Höhe der Lizenzgebühren jedoch schwer nachvollziehbar. Hierfür wäre eine Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analyse hilfreich.

8 Fazit

Das Zi kommt in seiner abschließenden Beurteilung zu der Verschreibung von velibra zu einer eingeschränkten Empfehlung. In die Gesamtbeurteilung fließen gleichgewichtet die drei Gutachtenteilbereiche Versorgungsbedarf, Literaturreview und Wirksamkeitsstudie entsprechend einer vorab festgelegten Entscheidungsmatrix ein (siehe Anhang 2.1 und 2.2).

Laut einer Studie der BPtK lag die Wartezeit auf eine psychotherapeutische Richtlinientherapie in 2017 im Durchschnitt bei 19,9 Wochen. Weiterhin nimmt ein großer Teil der Personen mit diagnostizierter Angst nur in geringem Maße Gesundheitsleistungen in Anspruch. Eine Analyse des Zi auf Basis der bundesweiten Abrechnungsdaten stützt diese Beobachtungen und kommt zu dem Schluss, dass etwa 80% der Patient:innen (44.089) länger als ein Quartal auf den Beginn einer psychotherapeutischen Richtlinientherapie warten und velibra potenziell, neben der psychotherapeutischen Akutbehandlung, eine ergänzende Methode zur Überbrückung der Wartezeit auf einen regulären Psychotherapieplatz darstellen könnte. Hinzu käme eine unbekannte Personenanzahl, die aus nicht eindeutigen Gründen in keine Richtlinientherapie eintreten. Insgesamt wird der Versorgungsbedarf für Patient:innen mit Angststörungen mit „hoch“ bewertet.

Als therapieersetzende Maßnahme ist velibra nicht vorgesehen und würde vom Zi auch grundsätzlich abgelehnt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der derzeitigen Lizenzgebühren wäre die Vorlage einer anwendungsspezifischen Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analyse hilfreich.

Für die IKVT als Methode zur Reduktion von Angstsymptomen liegen mehrere Literaturquellen höchster Evidenzgrade nach Eccles und Mason (37) vor (Meta-Analysen [Ia] und RCTs [Ib]), die sich allerdings zum überwiegenden Teil auf Vergleiche mit Wartelisten-Kontrollgruppen sowie auf die therapeutengestützte IKVT beziehen. Insgesamt weniger Literatur steht für den Vergleich zwischen nichttherapeutengestützter IKVT und persönlicher KVT zur Verfügung, sodass auch in der S3-Leitlinie zu Angststörungen ausreichende teststarke Vergleiche und methodologische Studienprobleme bemängelt werden (2). Aktuelle Studien legen nahe, dass zwischen T-IKVT und NT-IKVT keine

Unterschiede in der Wirksamkeit bestehen. Der IKVT im Allgemeinen wird in mehreren Übersichtsarbeiten eine niedrige bis moderate Wirksamkeit attestiert. Einfluss auf die Größe des gemessenen Effekts hat die Auswahl der Vergleichsgruppe (aktive oder passive Kontrollgruppe) sowie der Anteil an Therapie empfänglichen bzw. nicht-empfänglichen Patient:innen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Rekrutierungsart (aus der klinischen Praxis oder aus der Öffentlichkeit) auf Effektgrößen einwirken kann. Die Nichtunterlegenheit von T-IKVT gegenüber persönlicher KVT wird in mehreren Studien angedeutet, bleibt allerdings umstritten. Aufgrund der derzeit nicht eindeutig bewertbaren Studienlage wird der Abschnitt Literaturreview in der Entscheidungsmatrix mit „mäßig“ eingeschätzt (2).

Die Webanwendung velibra zeigte in Kombination mit einer hausärztlichen Behandlung in einer randomisierten klinischen Studie eine höhere Wirksamkeit bei der Reduktion der Angstsymptomatik als eine rein hausärztliche Behandlung. Es liegen bislang keine Belege vor, die entsprechend der breiten Zweckbestimmung (Ergänzung der üblichen Therapie) einen Nutzen für Patient:innen ergänzend zur persönlichen KVT erwarten lässt. Aus der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der velibra-Studie ergaben sich insgesamt einige Bedenken, allerdings keine die ein erhöhtes Verzerrungsrisiko vermuten lassen. Darüber hinaus gibt es weitere limitierende Faktoren, wie die fehlende Klarheit über die Art der begleitenden hausärztlichen Versorgung, der kurze Untersuchungszeitraum zwischen den Vergleichsgruppen von neun Wochen und die eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den realen Versorgungskontext. Aufgrund der dargestellten Schwächen wird der Teilbereich Wirksamkeitsstudie mit „mäßig“ anhand der Entscheidungsmatrix beurteilt.

Literatur

1. Bandelow B, Rufer M. Was sind Angsterkrankungen bzw. Angststörungen?; o.D. [Zuletzt geprüft am: 04.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/erkrankungen/angsterkrankungen/was-sind-angsterkrankungen/.

2. AWMF. S3-Leitlinie Angststörungen; 2021 [Zuletzt geprüft am: 23.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-028.html.

3. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). Nervenarzt 2014; 85(1):77–87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y.

4. DiGA-Verzeichnis: velibra; 2022 [Zuletzt geprüft am: 14.04.2022]. Verfügbar unter: https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/316.

5. Berger T, Urech A, Krieger T, Stolz T, Schulz A, Vincent A et al. Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ('velibra') for anxiety disorders in primary care: results of a randomized controlled trial. Psychol Med 2017; 47(1):67–80. doi: 10.1017/S0033291716002270.

6. GAIA AG. velibra; o.D. [Zuletzt geprüft am: 22.02.2021]. Verfügbar unter: https://de.velibra.com/.

7. Olk J. Die erste deutsche „App auf Rezept“ weist Sicherheitsmängel auf: IT-Experten haben Sicherheitsmängel bei einer neuen Gesundheits-App festgestellt. Sie sehen das Problem vor allem bei der prüfenden Behörde. Handelsblatt 12.10.2020 [Zuletzt geprüft am: 22.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.handelsblatt.com/politik/deutschland/trotz-behoerdlicher-pruefung-die-erste-deutsche-app-auf-rezept-weist-sicherheitsmaengel-auf/26261522.html?ticket=ST-2639486-l9LkAZuHsccHPXMa2rnq-ap4.

8. Olthuis JV, Watt MC, Bailey K, Hayden JA, Stewart SH. Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3:CD011565. doi: 10.1002/14651858.CD011565.pub2.

9. Mehta S, Peynenburg VA, Hadjistavropoulos HD. Internet-delivered cognitive behaviour therapy for chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis. J Behav Med 2019; 42(2):169–87. doi: 10.1007/s10865-018-9984-x.

10. Andersson G. Internet-Delivered Psychological Treatments. Annu Rev Clin Psychol 2016; 12:157–79. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093006.

11. Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P, Riper H, Hedman E. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2014; 13(3):288–95. doi: 10.1002/wps.20151.

12. Romijn G, Batelaan N, Kok R, Koning J, van Balkom A, Titov N et al. Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders in Open Community Versus Clinical Service Recruitment: Meta-Analysis. J Med Internet Res 2019; 21(4):e11706. doi: 10.2196/11706.

13. Polak M, Tanzer NK, Bauernhofer K, Andersson G. Disorder-specific internet-based cognitive-behavioral therapy in treating panic disorder, comorbid symptoms and improving quality of life: A meta-analytic evaluation of randomized controlled trials. Internet Interventions 2021; 24:100364. doi: 10.1016/j.invent.2021.100364.

14. Dear BF, Staples LG, Terides MD, Karin E, Zou J, Johnston L et al. Transdiagnostic versus disorder-specific and clinician-guided versus self-guided internet-delivered treatment for generalized anxiety disorder and comorbid disorders: A randomized controlled trial. J Anxiety Disord 2015; 36:63–77. doi: 10.1016/j.janxdis.2015.09.003.

15. Andrews G, Davies M, Titov N. Effectiveness randomized controlled trial of face to face versus Internet cognitive behaviour therapy for social phobia. Aust N Z J Psychiatry 2011; 45(4):337–40. doi: 10.3109/00048674.2010.538840.

16. Etzelmueller A, Vis C, Karyotaki E, Baumeister H, Titov N, Berking M et al. Effects of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Routine Care for Adults in Treatment for Depression and Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Internet Res 2020; 22(8):e18100. doi: 10.2196/18100.

17. Kampmann IL, Emmelkamp PMG, Morina N. Meta-analysis of technology-assisted interventions for social anxiety disorder. J Anxiety Disord 2016; 42:71–84. doi: 10.1016/j.janxdis.2016.06.007.

18. Fogliati VJ, Dear BF, Staples LG, Terides MD, Sheehan J, Johnston L et al. Disorder-specific versus transdiagnostic and clinician-guided versus self-guided internet-delivered treatment for panic disorder and comorbid disorders: A randomized controlled trial. J Anxiety Disord 2016; 39:88–102. doi: 10.1016/j.janxdis.2016.03.005.

19. Eilert N, Enrique A, Wogan R, Mooney O, Timulak L, Richards D. The effectiveness of Internet-delivered treatment for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety 2021; 38(2):196–219. doi: 10.1002/da.23115.

20. Guo S, Deng W, Wang H, Liu J, Liu X, Yang X et al. The efficacy of internet-based cognitive behavioural therapy for social anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Psychother 2021; 28(3):656–68. doi: 10.1002/cpp.2528.

21. Pauley D, Cuijpers P, Papola D, Miguel C, Karyotaki E. Two decades of digital interventions for anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment effectiveness. Psychol Med 2021:1–13. doi: 10.1017/S0033291721001999.

22. Saramago P, Gega L, Marshall D, Nikolaidis GF, Jankovic D, Melton H et al. Digital Interventions for Generalized Anxiety Disorder (GAD): Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Psychiatry 2021; 12:726222. doi: 10.3389/fpsyt.2021.726222.

23. Edmonds M, Hadjistavropoulos HD, Schneider LH, Dear BF, Titov N. Who benefits most from therapist-assisted internet-delivered cognitive behaviour therapy in clinical practice? Predictors of symptom change and dropout. J Anxiety Disord 2018; 54:24–32. doi: 10.1016/j.janxdis.2018.01.003.

24. Rozental A, Andersson G, Carlbring P. In the Absence of Effects: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Non-response and Its Predictors in Internet-Based Cognitive Behavior Therapy. Front Psychol 2019; 10:589. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00589.

25. Baumeister H, Reichler L, Munzinger M, Lin J. The impact of guidance on Internet-based mental health interventions — A systematic review. Internet Interventions 2014; 1(4):205–15. doi: 10.1016/j.invent.2014.08.003.

26. Firth J, Torous J, Nicholas J, Carney R, Rosenbaum S, Sarris J. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Affect Disord 2017; 218:15–22. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.046.

27. O'Kearney R, Kim S, Dawson RL, Calear AL. Are claims of non-inferiority of Internet and computer-based cognitive-behavioural therapy compared with in-person cognitive-behavioural therapy for adults with anxiety disorders supported by the evidence from head-to-head randomised controlled trials? A systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2019; 53(9):851–65. doi: 10.1177/0004867419864433.

28. Mayer J, Meyer B, Bültmann O. Klinischer Studienbericht "velibra"; 19.6.2020 [Zuletzt geprüft am: 23.06.2021]. Verfügbar unter: https://de.velibra.com/downloads/Studienbericht_velibra_Berger_2017_inkl_Append_2020-06-26.pdf.

29. G-BA. Beschluss: Psychotherapie-Richtlinie: Systemische Therapie bei Erwachsenen; 2019 [Zuletzt geprüft am: 10.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/beschluesse/4028/.

30. Glozier N, Christensen H, Naismith S, Cockayne N, Donkin L, Neal B et al. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. PLoS One 2013; 8(3):e59139. doi: 10.1371/journal.pone.0059139.

31. Klein JP, Gerlinger G, Knaevelsrud C, Bohus M, Meisenzahl E, Kersting A et al. Internetbasierte Interventionen in der Behandlung psychischer Störungen: Überblick, Qualitätskriterien, Perspektiven. Nervenarzt 2016; 87(11):1185–93. doi: 10.1007/s00115-016-0217-7.

32. Gilbody S, Littlewood E, Hewitt C, Brierley G, Tharmanathan P, Araya R et al. Computerised cognitive behaviour therapy (cCBT) as treatment for depression in primary care (REEACT trial): large scale pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2015; 351:h5627. doi: 10.1136/bmj.h5627.

33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

34. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Current version of RoB 2 (Documents for Download): Cochrane Collaboration; 2019 [Zuletzt geprüft am: 25.03.2021]. Verfügbar unter: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2.

35. Mack S, Jacobi F, Gerschler A, Strehle J, Höfler M, Busch MA et al. Self-reported utilization of mental health services in the adult German population--evidence for unmet needs? Results of the DEGS1-Mental Health Module (DEGS1-MH). Int J Methods Psychiatr Res 2014; 23(3):289–303. doi: 10.1002/mpr.1438.

36. BPtK. Ein Jahr nach der Reform der Psychotherapie-Richtlinie: Wartezeiten 2018; 2018 [Zuletzt geprüft am: 03.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2019/01/20180411_bptk_studie_wartezeiten_2018.pdf.

37. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. Health Technol Assess 2001; 5(16):1–69. doi: 10.3310/hta5160.

Anhang 1

Übersichtstabelle – Bewertung des Verzerrungsrisikos:

Intervention	Gewöhnliche Therapie + velibra	**Kontrolle**	Gewöhnliche Therapie (+ Warteliste für velibra)	**Ziel**	Zuordnung zur Intervention (der "Intention-to-Treat" - Effekt)
Endpunkte (Outcomes)	Alle primären (DASS-21, BAI, BDI-II, BSI, SF-12-PH & SF12-MH) und sekundären Endpunkte (SPS, SIAS, ACQ, BSQ, MIA, MIB, PSWQ, CSQ-8)	**Ergebnisse**	Primäre Endpunkte (Cohen's d=0.41-0.47) und sekundäre Endpunkte (Cohen's 0.16-0.61)	**Quellen**	Publikation; Studien-/Analyseplan; Klinischer Studienbericht
Antwortoptionen: Ja = J, wahrscheinlich Ja = wJ, wahrscheinlich Nein = wN, Nein = N, Keine Angabe = KA, NA = nicht zutreffend					
Beurteilung des Verzerrungsrisikos insgesamt		**Einige Bedenken**	Die Studie weist in 4 der 5 Bereiche einige Bedenken zu Verzerrungsrisiken auf. Es gibt allerdings keinen Bereich, in dem das Verzerrungspotenzial mit erheblichen Bedenken eingestuft wird.		

Detailtabellen – Bewertung des Verzerrungsrisikos:

Bereich 1: Verzerrung aufgrund des Randomisierungsprozesses

Fragen	Antwortoption	Kommentar
1.1 Erfolgte die Zuteilung zu den Studienarmen randomisiert? *(Was the allocation sequence random?)*	J	- Stratifizierte Randomisierung, um Art der Angststörung, bestehende Psychotherapie und Medikation gleichmäßig auf die Gruppen zu verteilen - Die Zuteilungslisten wurden randomisiert erstellt und blieben vor Einteilung vertraulich ggü. Teilnehmenden und Prüfärzt:innen.
1.2 Blieb die Zuteilungsreihenfolge in der Interventions- und Kontrollgruppe vertraulich, bis die Studienteilnehmenden eingeschlossen und zugewiesen wurden? *(Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?)*	J	
1.3 Deuten Baseline-Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen auf Probleme mit dem Randomisierungsprozess hin? *(Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?)*	wN	- Alle gruppenvergleichenden Teststatistiken sind nicht signifikant, es gibt allerdings auch nur relativ kleine Fallzahlen
Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos für Bereich 1	**geringe** **Bedenken**	

Bereich 2: Verzerrung aufgrund von Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen

Fragen	Antwortoption	Kommentar
2.1. Waren sich die Studienteilnehmenden während der Studie über die Ihnen zugewiesene Intervention bewusst? *(Were participants aware of their assigned intervention during the trial?)*	J	- Das Wissen über den Erhalt des Zugangs zu Velibra in der Interventionsgruppe, sowie den „Nichterhalt“ von Velibra in der Kontrollgruppe, kann in beiden Gruppen das Antwortverhalten beim Ausfüllen der Fragebögen zu den primären + sekundären Outcomes beeinflusst haben. - Mildernd: Verblindung im Kontext psychotherapeutischer Verfahren schwer umsetzbar, die Möglichkeit zur Verzerrung bleibt allerdings gegeben. - Mildernd: Die Betreuenden wussten von einer Zuordnung der Proband:innen, waren allerdings nicht in die Fragebogenerhebung involviert, da diese via Internet, direkt von den Studienteilnehmer:innen ohne Interviewerbeteiligung beantwortet wurden.
2.2. Wussten die Betreuenden und die Personen, die die Interventionen durchführen, während der Studie von der zugewiesenen Intervention der Teilnehmer:innen? *(Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?)*	J	
2.3. Falls J/wJ/KA bei 2.1 oder 2.2: **Gab es Abweichungen von der beabsichtigten Intervention, die aufgrund des Studienkontext entstanden sind?** *(If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?)*	**KA**	- Es liegen keine Informationen über Abweichungen vom Studienprotokoll vor.

2.4 Falls J/wJ bei 2.3: **Hätten diese Abweichungen das Outcome beeinflussen können?** *(If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?*	**NA**	Nicht zutreffend
2.5. Falls J/wJ/KA bei 2.4: **Waren diese Abweichungen von der beabsichtigten Intervention zwischen den Gruppen ausgeglichen?** *(If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?)*	**NA**	Nicht zutreffend
2.6 Wurde eine geeignete Analyse (‚ITT', ‚mITT') verwendet, um den Effekt der Intervention zu schätzen? *(Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?)*	J	- Die statistische Auswertung erfolgte nach dem „Intention-To-Treat" (ITT) Prinzip mittels einer mixed-model repeated-measures Varianzanalyse mit ‚Zeit' (vorher – nachher) als gruppeninterner Faktor und ‚Behandlung' als Zwischengruppen-Faktor.
2.7 Falls N/wN/KA bei 2.6: Ist von einem erheblichen Einfluss auf das Outcome auszugehen, wenn die Studienteilnehmenden nicht in der Gruppe analysiert wurden, in die sie randomisiert wurden? *(If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?)*	**NA**	Nicht zutreffend
Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos für Bereich 2	**Einige Bedenken**	

Bereich 3: Verzerrung aufgrund von fehlenden Outcome-Daten

Fragen	Antwortoption	Kommentar
3.1 Sind die Daten für die Outcomes für alle oder fast alle randomisierten Studienteilnehmenden vorhanden? *(Were data for this outcome available for all or nearly all, participants randomized?)*	**N**	- Von 70 Pat. in der Interventionsgruppe haben nur 57 (81%) die Fragebögen nach 9 Wochen ausgefüllt. In der Vergleichsgruppe waren es 63/69 (91%). - Beim Follow-Up (nach 6 Monaten) der I-Gruppe lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen nur noch bei 63% (44/70). [Cochrane empfiehlt von einer ausreichenden Datenverfügbarkeit bei kontinuierlichen Variablen ab 95% der Teilnehmenden auszugehen]
3.2 Falls N / wN / KA bei 3.1: Gibt es Hinweise, dass das Ergebnis nicht durch fehlende Outcome-Daten verzerrt wurde? *(If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?)*	**wN**	- Drop-Outs wurden als Non-Responder behandelt - Es wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede bei den demographischen Daten und den pre-treatment Scores zwischen den Drop-Outs und den anderen Studienteilnehmern vorlagen. Hierbei zeigten sich laut Autoren keine signifikanten Verzerrungen bei demographischen Merkmalen und unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankungen. Die Testergebnisse waren dabei knapp nicht signifikant (p>.06). Das tatsächliche Ausmaß und die Richtung der Differenzen wird nicht berichtet und lassen sich aufgrund der dargestellten Informationen nicht bewerten.
3.3 Falls N / wN bei 3.2: Könnten fehlende Outcome-Daten von ihren echten Werten abhängen? *(If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?)*	**wJ**	

<u>3.4 Falls J/wJ/KA bei 3.3:</u> Ist es wahrscheinlich, dass die fehlenden Outcome-Daten von ihren echten Werten abhängen? *(If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?)*	**wN**	
Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos für Bereich 3	**Einige Bedenken**	Ob Drop-Outs mit mangelnder Adhärenz oder mit Unzufriedenheit assoziiert sind, ist nicht dokumentiert. Es haben allerdings mehr Personen in der Interventionsgruppe, als in der Kontrollgruppe die Studie abgebrochen. Zudem waren die p-Werte knapp nicht signifikant, bei größerer Stichprobe könnten sich Effekte nachweisen lassen.

Bereich 4: Verzerrung bei der Messung des Outcomes

Fragen	Antwortoption	Kommentar
4.1 War die Methode zur Messung des Outcomes ungeeignet? *(Was the method of measuring the outcome inappropriate?)*	N	- Einsatz validierter Fragebögen mittels internetgestützter Umfragesoftware (und telefonische Interviews) - Zur Messung der primären Studienendpunkte wurden krankheitsunspezifische Fragebögen (Bspw. DASS-21, SF-12 etc.) eingesetzt. Die Studienautoren begründen die Auswahl krankheitsunspezifischer Fragebögen damit, dass die Intervention krankheitsübergreifend (transdiagnostisch) zwischen den verschiedenen Angsterkrankungen verwendet werden soll. - Als sekundäre Studienendpunkte wurden krankheitsspezifische Fragebögen verwendet (Bspw. SPS, ACQ etc.).
4.2 Könnte sich die Messung oder Erfassung der Studienendpunkte zwischen den Vergleichsgruppen unterschieden haben? *(Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?)*	N	- Anwendung derselben Messinstrumente in vergleichbarem Umfang und Zeitrahmen.
4.3 Waren sich die Outcome-Einschätzenden (i. d. F. Studienteilnehmenden) während der Studie über die Ihnen zugewiesene Intervention bewusst? *(Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?)*	J	- Selbstbeantwortete online-Fragebögen, mit dem Wissen über den Erhalt/ nicht Erhalt der Intervention. [Cochrane beschreibt, dass bei patientenbeantworteten Fragebögen (patient-reported Outcomes), die Studienteilnehmenden selber als Outcome-Einschätzende (Outcome assessor) gelten.]

<u>4.4 Falls J/wJ/KA bei 4.3:</u> Könnte die Bewertung des Outcomes durch die Kenntnis der erhaltenen Intervention beeinflusst worden sein? *(4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?)*	**J**	- Es handelt sich um selbstbeantwortete online Fragebögen (PRO, s.o). - Es kann sein, dass einige Probanden mit dem Wissen das sie velibra erhalten die Fragebögen positiver beantworten als Personen, die Wissen, dass sie auf die Intervention zunächst verzichten müssen.
<u>4.5 Falls J/wJ/KA bei 4.4:</u> Ist es wahrscheinlich, dass die Bewertung des Outcomes durch die Kenntnis der erhaltenen Intervention beeinflusst worden ist? *(4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?)*	**wJ**	
Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos für Bereich 4	**Einige Bedenken**	Die Umsetzung der Verblindung im Rahmen einer klinischen Studie unter Anwendung psychotherapeutischer Verfahren ist schwierig. Diese Einschätzung wird sowohl in Literaturquellen als auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschluss im Jahr 2018 zur systemischen Psychotherapie geteilt (13, 16, 27). Die Kritik an der fehlenden Verblindung betrifft dementsprechend nahezu alle Studien mit psychotherapeutischen Interventionen, weshalb sich das Zi gegen eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials mit „hohem Risiko“ entschieden hat und stattdessen "einige Bedenken" äußert.

Bereich 5: Verzerrungen bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse

Fragen	Antwortoption	Kommentar
5.1 Wurden die Daten, die zu diesem Outcome führten, in Übereinstimmung mit einem vorab festgelegten Analyseplan analysiert, der abgeschlossen wurde, bevor die unverblindeten Outcome-Daten für die Analyse verfügbar waren? *(Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?)*	wN	Ethikvotum: 28.10.2013 Studienbeginn: 01.05.2014 Studienende: 01.05.2016 Veröffentlichung des Analyseplans: 26.02.2016 (www.controlled-trials.com; ISRCTN81412545) Der Analyseplan wurde dementsprechend erst kurz vor Abschluss der Studie – retrospektiv – veröffentlicht. Es ist also möglich, dass Zwischenauswertungen durchgeführt und der Analyseplan daraufhin angepasst wurde.
Ist es wahrscheinlich, dass das zu beurteilende numerische Ergebnis auf der Grundlage der Ergebnisse aus… *(Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...)*		
5.2 …mehreren geeigneten Outcome-Messungen (z. B. Skalen, Definitionen, Zeitpunkte) innerhalb des Outcome-Bereichs ausgewählt worden ist? *(... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?)*	wN	Obwohl die Ergebnisse nahezu aller Fragebögen in Tabelle 3 und 4 berichtet werden, fehlen in Tabelle 3 die Ergebnisse der Kontrollgruppe zum ACQ-Fragebogen sowie zum BSQ-Fragebogen. Es wirkt allerdings, als seien die Informationen in der Tabelle versehentlich abgeschnitten. Eine Absicht ist nicht erkennbar.
5.3 … mehreren in Frage kommenden Analysen der Daten ausgewählt worden ist? *(... multiple eligible analyses of the data?)*	wN	Alle beabsichtigten Outcomes wurden, mit zuvor genannter Ausnahme, berichtet.

Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos für Bereich 5	**Einige Bedenken**	

Anhang 2.1 Entscheidungsmatrix

Versorgungsbedarf	Literaturreview	Wirksamkeitsstudie	Gutachtenergebnis
niedrig	schlecht	schlecht	Keine Empfehlung
mäßig	schlecht	schlecht	Keine Empfehlung
hoch	schlecht	schlecht	Keine Empfehlung
niedrig	mäßig	schlecht	Keine Empfehlung
mäßig	mäßig	schlecht	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	mäßig	schlecht	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	gut	schlecht	Keine Empfehlung
mäßig	gut	schlecht	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	gut	schlecht	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	schlecht	mäßig	Keine Empfehlung
mäßig	schlecht	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	schlecht	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	mäßig	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
mäßig	mäßig	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	mäßig	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	gut	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
mäßig	gut	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	gut	mäßig	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	schlecht	gut	Keine Empfehlung
mäßig	schlecht	gut	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	schlecht	gut	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	mäßig	gut	Eingeschränkte Empfehlung
mäßig	mäßig	gut	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	mäßig	gut	Eingeschränkte Empfehlung
niedrig	gut	gut	Eingeschränkte Empfehlung
mäßig	gut	gut	Eingeschränkte Empfehlung
hoch	gut	gut	Uneingeschränkte Empfehlung

(Quelle: Eigene Darstellung)

Keine Empfehlung: Schlecht oder niedrig in mind. 2 Bereichen
Eingeschränkte Empfehlung: In allen Fällen, in denen nicht "Keine Empfehlung" oder "uneingeschränkte Empfehlung" zutrifft.
Uneingeschränkte Empfehlung: Gut oder hoch in allen drei Bereichen

Anhang 2.2 Entscheidungskriterien

Gutachten-teilbereich	Einschätzungs-ergebnis	Kriterien
Versorgungsbedarf	hoch	lange Wartezeit; fehlversorgte Patientenpopulation.
	mäßig	Ausreichende bzw. zweckmäßige ärztliche/psychotherapeutische Behandlung vorhanden, aber Anwendung wirkt sich optimierend auf den Versorgungsprozess aus.
	niedrig	Etabliertes, gut funktionierendes Versorgungsangebot für Patient:innen existiert; App-Anwendung zielt auf keine anerkannte Diagnose ab; Keine Optimierung des Versorgungsprozesses.
Evidenz: Literaturreview	gut	Die recherchierte Literatur erfüllt die Anforderungen an die Evidenzgrade Ia oder Ib nach Eccles & Mason (2001): Evidenzgrad Ia: Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien Evidenzgrad Ib: Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse von weniger als drei RCTs; Zusätzlich: Die Literatur ist von guter methodischer Qualität (vergleichbarer Versorgungskontext, ausreichende Teststärke, Berücksichtigung aktiver Kontrollgruppen bzw. Referenzgruppen zur Messung eines spezifischen Effekts) und deutet zusammengenommen auf einen positiven Effekt der Intervention hin.
	mäßig	Die recherchierte Literatur erfüllt die Anforderungen an die Evidenzgrade IIa, IIb oder III nach Eccles & Mason (2001): Evidenzgrad IIa: Evidenz aus zumindest einer methodisch gut kontrollierten Studie ohne Randomisierung Evidenzgrad IIb: Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie Evidenzgrad III: Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien; Zusätzlich: Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Effekt der Intervention hin; Alternativ: Die Literatur der Evidenzgrade Ia oder Ib erfüllt nicht die zusätzlichen Anforderungen an „gute“ methodische Qualität.
	schlecht	Die recherchierte Literatur erfüllt die Anforderungen an die Evidenzgrade IV nach Eccles & Mason (2001): Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten; Alternativ: Die Literatur ist von schlechter methodischer Qualität; Alternativ: Die Ergebnisse deuten keinen positiven, evtl. auf einen schädlichen Effekt der Intervention hin.
Evidenz: Wirksamkeits-studie	gut	Die Beurteilung des Verzerrungsrisikos anhand des Cochrane risk of bias tools für randomisierte klinische Studien kommt im Ergebnis zu geringen Bedenken; Zusätzlich: Die Studienergebnisse deuten auf signifikante Verbesserungen der Intervention hin.
	mäßig	Die Beurteilung des Verzerrungsrisikos anhand des Cochrane risk of bias tools für randomisierte klinische Studien kommt im Ergebnis zu einigen Bedenken; Alternativ: Die Studienergebnisse deuten auf keine signifikanten Verbesserungen durch die Intervention hin.
	schlecht	Die Beurteilung des Verzerrungsrisikos anhand des Cochrane risk of bias tools für randomisierte klinische Studien kommt im Ergebnis zu erheblichen Bedenken; Es wurde keine randomisierte klinische Studie durchgeführt.

(Quelle: Eigene Darstellung)