



**ThemenCheck
Medizin**

Generalisierte Angststörung

**Helfen Apps Betroffenen bei der Bewältigung
ihrer Erkrankung?**

VORLÄUFIGER THEMENCHECK-BERICHT

Projekt: HT22-02 Version: 1.0 Stand: 20.11.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Generalisierte Angststörung: Helfen Apps Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Erkrankung?

Projektnummer

HT22-02

Beginn der Bearbeitung

27.09.2022

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

Schlagwörter

Angststörungen, Mobile Applikationen, Internetbasierte Intervention, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords

Anxiety Disorders, Mobile Applications, Internet-Based Intervention, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Autorinnen und Autoren

Heidi Stürzlinger, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Magdalena Druml, State of Health, Imbach, Österreich und Fachhochschule St. Pölten
Department Gesundheit, Österreich

Robert Emprechtinger, State of Health, Imbach, Österreich

Anna Gruböck, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Richard Pentz, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Doris Pfabigan, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Anja Laschkolnig, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Isabel Soede, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Lukas Teufl, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater

Alexander Degelsegger-Márquez, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Rosemarie Felder-Puig, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Roman Winkler, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Inhaltliches Review

Alexandra Puhm, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichtserstellung wurden Betroffene konsultiert.

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

Dieser Bericht wurde durch externe Sachverständige erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin beziehungsweise des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A12 zusammenfassend dargestellt.

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

HTA-Kernaussagen

Fragestellungen des HTA-Berichts

- Wie ist der Nutzen von digitalen Anwendungen (inklusive Apps) zur Behandlung einer generalisierten Angststörung bei Jugendlichen und Erwachsenen jeglichen Geschlechts im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, einer anderen Behandlung oder einem Vorgehen ohne Behandlung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?
- Wie hoch sind die direkten Kosten der bewerteten Interventionen aus Perspektive der Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung?
- Wie ist die Kosteneffektivität der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention?
- Welche ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte ergeben sich in Zusammenhang mit der Auswahl und Durchführung der Interventionen?

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Die aktuelle Studienlage liefert Hinweise auf **einen Nutzen** von auf **kognitiver Verhaltenstherapie basierenden digitalen Interventionen** im Vergleich zu keiner Behandlung in Bezug auf Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Alltagsfunktionen. Allerdings weisen alle eingeschlossenen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wodurch die Ergebnissicherheit eingeschränkt ist. Für den Endpunkt GA-Diagnose (Remission) liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren oder geringeren) Nutzen vor, zu den Endpunkten Mortalität, Rückfallrisiko und Selbstwirksamkeit wurden keine Daten berichtet. Auch zum Schadenspotenzial liegen keine Anhaltspunkte vor, da **unerwünschte Ereignisse** in den Studien kaum erhoben wurden. Für eine weitere untersuchte Intervention – basierend auf einer Mischung aus kognitiver Verhaltenstherapie und Cognitive Bias Modification – wurde ein Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf GA-Diagnose (Remission), nicht jedoch in Bezug auf GA-Symptomatik gefunden (die weiteren Endpunkte wurden für diese Intervention nicht untersucht). Zu allen weiteren Vergleichen – auf kognitiver Verzerrungsmodifikation basierende digitale Interventionen im Vergleich zu Sham-Interventionen und Head-to-Head-Vergleichen zwischen digitalen Interventionen mit unterschiedlichen Ausgestaltungen – liegen keine Anhaltspunkte für einen (höheren oder geringeren) Nutzen in Bezug auf einen der untersuchten Endpunkte vor.

Digitale Interventionen ohne therapeutische Begleitung oder mit nur rudimentärer persönlicher Betreuung sind in Deutschland **kostengünstiger** als Psychotherapie im Einzelsetting, können aber je nach Produkt teurer als medikamentöse Therapie sein. Schlussfolgerungen zur **Kosteneffektivität** der digitalen Interventionen für das deutsche Gesundheitssystem erlauben die 2 identifizierten ökonomischen Studien nicht.

Aus **ethischer** Sicht steht auf der einen Seite die Erwartungshaltung, dass digitale Interventionen bei ausreichend erwiesener Wirksamkeit zu Verbesserungen beim Zugang zu Gesundheitsleistungen führen (etwa während der Wartezeit auf einen Therapieplatz) und Zugewinne an Autonomie und Selbstbestimmung generieren können. Auf der anderen Seite können diese positiven Effekte aber nur dann – über verschiedene Zielgruppen hinweg – eintreten, wenn die Implementierung von entsprechenden flankierenden Maßnahmen begleitet wird und digitale Interventionen zielgruppengerecht gestaltet sind. Hier ist begleitende (qualitative) Forschung wichtig. Darüber hinaus nimmt bei den **Patientenpräferenzen** nicht nur die Individualisierung des digitalen Angebots einen hohen Stellenwert ein, sondern auch die persönliche (also nicht digitale) Betreuung. Nicht alle Betroffenen sind also mit digitalen Interventionen überhaupt erreichbar, und der individuellen und gut beratenen Entscheidung (für oder gegen die Nutzung einer DI oder für die Auswahl einer bestimmten DI aus den verfügbaren) kommt – über verschiedene Altersgruppen und sozioökonomische Gruppen hinweg – eine besonders hohe Bedeutung zu. Damit wird die Notwendigkeit transparenter Information über die digitalen Behandlungsoptionen und ihre Rahmenbedingungen inklusive der **rechtlichen** Regelungen zu Datenschutz und Produktsicherheit zusätzlich unterstrichen, dies sowohl für Betroffene als auch für Gesundheitspersonal. Der unterschiedliche rechtliche Rahmen, je nachdem, ob eine digitale Intervention als Medizinprodukt deklariert ist oder nicht, ist dabei klarzustellen. Aus **organisatorischer** Sicht ist relevant, dass ein beträchtlicher Teil der Ärztinnen, Ärzte, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten das eigene Wissen bezüglich DiGA als unzureichend einstuft.

Fehlende Daten

Die meisten Studien hatten eine Dauer von 2 bis 3 Monaten, Daten zu **längerfristigen Effekten** liegen nicht vor. In keiner der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien wurde ein **Vergleich zu Face-to-Face-Psychotherapie** (Einzel- oder Gruppensetting) **oder zu Pharmakotherapie** untersucht, und keine der eingeschlossenen Studien untersuchte **Jugendliche im Alter ab 14 Jahre**. **Unerwünschte Ereignisse** wurden in sehr wenigen Studien erhoben und zudem oft nicht systematisch.

Forschungsbedarf

Qualitativ hochwertige Studien, die (1) **längerfristige** Follow-up-Erhebungen in Interventions- und Kontrollgruppen durchführen, (2) auch Lebensqualität und vor allem potenzielle **unerwünschte Ereignisse** systematisch erheben und (3) den direkten Vergleich von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden digitalen Interventionen und persönlicher kognitiver **Face-to-Face**-Verhaltenstherapie untersuchen, könnten wertvolle weitere Erkenntnisse liefern. Verblindung und subjektive Endpunkterhebung sind bei der vorliegenden Fragestellung nicht oder nur schwer möglich, daher ist auch bei zukünftigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Umso mehr sollten weitere **Verzerrungsrisiken** – in den

hier eingeschlossenen Studien unter anderem Abweichungen von Studienprotokollen und finanzielle Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren – vermieden werden.

Zudem sollte die Gruppe der **(Kinder und) Jugendlichen** aufgrund der Prävalenz und Inzidenz von generalisierter Angststörung und der eingeschränkten Möglichkeit medikamentöser Behandlung in Studien untersucht werden.

Eine hohe Zahl an derzeit noch laufenden Studien ist zu vermuten.

Fazit

Personen mit generalisierter Angststörung können von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden digitalen Interventionen zumindest kurzfristig profitieren (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 3 Monate). Metaanalysen mit bis zu 14 Studien liefern Hinweise auf einen Nutzen zur Reduktion der Krankheitssymptomatik im Vergleich zu keiner Behandlung sowie auf eine Verbesserung der Lebensqualität und Alltagsfunktionen. Allerdings lässt die aktuelle Studienlage keine Aussagen zu langfristigen Effekten oder zu möglichen unerwünschten Effekten von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden digitalen Interventionen zu. Eine zielgruppengerechte Gestaltung und der zielgruppengerechte Einsatz der DI sowie die Erstellung und Dissemination transparenter, ausreichender Informationen über die Behandlungsoptionen und deren Rahmenbedingungen (inklusive der Regelungen zu Datenschutz und Produktsicherheit) sind für Betroffene und Gesundheitspersonal wichtig.

Inhaltsverzeichnis

HTA-Kernaussagen	6
Tabellenverzeichnis	15
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis.....	18
HTA-Überblick.....	20
1 Hintergrund	20
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	20
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	20
1.2.1 Die generalisierte Angststörung	20
1.2.2 Diagnose	21
1.2.3 Therapie.....	23
1.3 Versorgungssituation	25
1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden	26
2 Fragestellungen	27
3 Methoden.....	28
3.1 Methoden Nutzenbewertung.....	28
3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....	31
3.3 Methoden ethische Aspekte	31
3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	32
3.5 Interviews mit Betroffenen	33
4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....	34
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	34
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	34
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	36
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	38
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	38
4.5.1 Ergebnisse zu GA-Symptomatik.....	39
4.5.2 Ergebnisse zu Lebensqualität	41

4.5.3	Ergebnisse zu Alltagsfunktionen.....	42
4.5.4	Ergebnisse zu GA-Diagnose (Remission)	42
4.5.5	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	43
4.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	44
5	Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung	48
5.1	Interventionskosten.....	48
5.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	49
5.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	49
5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	49
5.2.3	Ergebnisse und Limitationen der gesundheitsökonomischen Evaluationen	49
6	Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	52
6.1	Ergebnisse zu ethischen Aspekten	52
6.2	Ergebnisse zu sozialen Aspekten	54
6.3	Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....	57
6.4	Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten	58
7	Diskussion.....	59
7.1	HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen	59
7.2	HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien	59
7.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	59
7.4	Charakteristika der Intervention und der Vergleichsinterventionen.....	60
7.5	Implementierung im Gesundheitswesen	61
8	Schlussfolgerung.....	63
HTA-Details		66
A1	Projektverlauf.....	66
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	66
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	67
A2	Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll	68
A2.1	Nutzenbewertung.....	68
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	68
A2.1.1.1	Population	68
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	68
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	70
A2.1.1.4	Studientypen	70

A2.1.1.5	Studiendauer.....	70
A2.1.1.6	Publikationssprache	71
A2.1.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	71
A2.1.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	71
A2.1.2	Informationsbeschaffung	72
A2.1.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	72
A2.1.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	72
A2.1.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	73
A2.1.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	74
A2.1.3	Informationsbewertung und -synthese.....	74
A2.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien	74
A2.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	75
A2.1.3.3	Metaanalysen.....	76
A2.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	77
A2.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	77
A2.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	78
A2.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	79
A2.2.1	Interventionskosten.....	79
A2.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	79
A2.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	79
A2.2.2.1.1	Studientypen	79
A2.2.2.1.2	Publikationssprache	79
A2.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug	79
A2.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	80
A2.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	80
A2.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen	81
A2.2.2.3	Informationsbewertung.....	81
A2.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	81
A2.3	Ethische Aspekte.....	82
A2.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	82
A2.3.2	Informationsbeschaffung	82
A2.3.3	Informationsaufbereitung	83
A2.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	83

A2.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	83
A2.4.2	Informationsbeschaffung	84
A2.4.3	Informationsaufbereitung	85
A2.5	Domänenübergreifende Zusammenführung.....	85
A3	Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung	86
A3.1	Informationsbeschaffung	86
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	86
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	86
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	86
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	86
A3.1.2.1.2	Studienregister	87
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	88
A3.1.2.2.1	Zulassungsbehörden.....	88
A3.1.2.2.2	Autorinnen- und Autorenanfragen	88
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	89
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	90
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	91
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	91
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	134
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	136
A3.3.1	GA-Symptomatik.....	137
A3.3.2	Lebensqualität	153
A3.3.3	Alltagsfunktionen.....	157
A3.3.4	GA-Diagnose (Remission)	160
A3.3.5	Unerwünschte Ereignisse	161
A4	Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....	162
A4.1	Bestimmung der Interventionskosten	162
A4.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	167
A4.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	167
A4.2.1.1	Primäre Informationsquellen.....	167
A4.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	168
A4.2.1.3	Resultierender Studienpool	169
A4.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	170
A4.2.2.1	Studiendesign.....	170
A4.2.2.2	Inputparameter.....	172

A4.2.3	Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen	174
A4.2.4	Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit	177
A4.2.4.1	Bewertung der Berichtsqualität.....	177
A4.2.4.2	Übertragbarkeit.....	180
A5	Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.	181
A5.1	Ethische Aspekte.....	181
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	181
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte.....	181
A5.2	Soziale Aspekte.....	188
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	188
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte	188
A5.3	Rechtliche Aspekte	191
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	191
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte	192
A5.4	Organisatorische Aspekte	194
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	194
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte.....	194
A6	Literatur.....	196
A7	Topics des EUnetHTA Core Model.....	210
A8	Studienlisten.....	211
A8.1	Studienlisten Nutzenbewertung.....	211
A8.1.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	211
A8.1.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung	214
A8.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche	215
A8.2	Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....	238
A8.2.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	238
A8.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema	239
A8.3	Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten	242
A8.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen und sozialen Aspekten	242
A8.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	245
A8.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten....	247
A9	Bewertung der Qualität der Basis-SÜ.....	249

A10	Suchstrategien	250
A10.1	Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....	250
A10.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	250
A10.1.2	Studienregister	254
A10.1.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	255
A10.2	Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....	255
A11	Zentrale Ergebnisse aus den Betroffeneninterviews	259
A12	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin beziehungsweise des Reviewers.....	269

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	37
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	45
Tabelle 3: Anforderungen bei Auswahl der Prüfintervention.....	68
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	71
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	78
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	80
Tabelle 7: Berücksichtigte systematische Übersichten.....	86
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente.....	88
Tabelle 9: In Zulassungsdokumenten identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente.....	88
Tabelle 10: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen	89
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	89
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	90
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	91
Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden.....	96
Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	97
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden	116
Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	120
Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden	126
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	127
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden	133
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	134
Tabelle 22: Beschreibung der identifizierten Messinstrumente.....	136
Tabelle 23: Ergebnisse – GA-Symptomatik kontinuierlich	137
Tabelle 24: Ergebnisse – GA-Symptomatik Schwellenwert	144

Tabelle 25: Überblick über berichtete Prä-Post-Effekte in Interventionsgruppen in Studien zum Vergleich KVT-DI versus keine Behandlung	151
Tabelle 26: Ergebnisse – Lebensqualität	153
Tabelle 27: Ergebnisse – Alltagsfunktionen	157
Tabelle 28: Ergebnisse – GA-Diagnose (Remission)	160
Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse	161
Tabelle 30: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen	164
Tabelle 31: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen.....	165
Tabelle 32: Zuzahlungen	165
Tabelle 33: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen.....	166
Tabelle 34: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr.....	166
Tabelle 35: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente	169
Tabelle 36: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen	169
Tabelle 37: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung.....	169
Tabelle 38: Studiencharakteristika.....	170
Tabelle 39: Modell.....	171
Tabelle 40: Daten zum Nutzen	172
Tabelle 41: Daten zu Nutzwerten.....	172
Tabelle 42: Daten zu Kosten.....	173
Tabelle 43: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität	175
Tabelle 44: Bewertung der Berichtsqualität	177
Tabelle 45: Bewertung der Übertragbarkeit.....	180
Tabelle 46: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten.....	182
Tabelle 47: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten.....	188
Tabelle 48: Einbezogene Dokumente	191
Tabelle 49: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten	192
Tabelle 50: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten..	194
Tabelle 51: Domänen des EUnetHTA Core Model	210
Tabelle 52: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Saramago 2021.....	249
Tabelle 53: Wesentliche Ergebnisse aus den Betroffeneninterviews.....	260

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Nutzenbewertung	87
Abbildung 2: Metaanalyse – GA-Symptomatik, KVT-DI versus keine Behandlung.....	145
Abbildung 3: Funnel-Plot-Analyse zur oben dargestellten Metaanalyse.....	146
Abbildung 4: Meta-Regression zum Altersdurchschnitt der untersuchten Personen.....	147
Abbildung 5: Subgruppenanalyse zum Faktor Kontrollgruppe	148
Abbildung 6: Subgruppenanalyse zum Faktor GA-Status	149
Abbildung 7: Subgruppenanalyse zum Faktor inhaltliche Ausrichtung	150
Abbildung 8: Metaanalyse zu GA-Symptomatik, Vergleich CBM versus Sham	152
Abbildung 9: Metaanalyse – Lebensqualität, KVT-DI versus keine Behandlung	156
Abbildung 10: Metaanalyse – Alltagsfunktionen, KVT-DI versus keine Behandlung.....	159
Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – gesundheitsökonomische Evaluationen	168

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CBM	Cognitive Bias Modification
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DI	digitale Intervention(en)
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung(en)
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
GA	generalisierte Angststörung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
KVT-DI	digitale Interventionen (DI), die auf Prinzipien und Inhalten der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) und / oder Mindfulness basieren
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
PDT	psychodynamische Psychotherapie
RNT	Repetitive Negative Thinking (im Kontext der im Bericht beschriebenen Interventionen ist eine Induktion von RNT gemeint)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
SÜ	systematische Übersicht

HTA-Überblick

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal jährlich wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (www.iqwig.de) 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 Die generalisierte Angststörung

Die generalisierte Angststörung (GA) (ICD-10: F41.1, DSM-5: 300.02) ist ein Störungsbild aus dem Spektrum der Angststörungen. Ihr zentrales Element sind starke Ängste und Sorgen, deren Auslöser mannigfaltig sind. Betroffene leiden darunter, dass sie ihre Ängste und Sorgen nicht kontrollieren können, und ihre Funktionsfähigkeit im alltäglichen Leben erfährt dadurch wesentliche Beeinträchtigungen.

Die 12-Monats-Prävalenz der GA variiert zwischen 0,2 und 2,9 % und die Lebenszeitprävalenz zwischen 2,8 und 6,2 %. Frauen sind in etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Während andere Angststörungen (z. B. Phobien) bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, liegt der Beginn bei der GA im Mittel bei 31 Jahren [1]. Bei Patientinnen und Patienten mit GA liegen üblicherweise noch weitere psychische Störungen vor, oft sogar mehr als 2. Zu diesen zählen spezifische Phobien, Sozialphobie, Depression und Dysthymie [2].

Die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt. Laut aktuellen Forschungsergebnissen scheint bei der GA die genetische Veranlagung nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, denn eine spezifische Vererbung dieser Störung konnte bislang nicht gefunden werden. Allerdings wird eine gewisse Disposition zur Ängstlichkeit vererbt, sodass diese gemeinsam mit sozialen Lernerfahrungen (z. B. Modellverhalten wichtiger Bezugspersonen, Umgang mit Herausforderungen) und belastenden Lebensereignissen (z. B. Jobverlust, Trennung, andauernde Überforderung) eine GA auslösen kann [2].

Die Erkrankung verläuft chronisch, allerdings mit Fluktuationen in der Intensität. Sorgen und Ängste stehen im Mittelpunkt des Störungsbilds. Diese werden durch äußere (z. B. ein Konflikt mit einer Arbeitskollegin) oder innere Reize (z. B. Gedanken an die Herausforderungen des nächsten Tages) ausgelöst. Dabei kommt es zu einem sich aufrechterhaltenden Teufelskreis: Betroffene versuchen, diese Sorgen zu unterdrücken, was zwar kurzfristig eine Erleichterung verschafft, jedoch auf lange Sicht die Frequenz und Intensität der Sorgen verstärkt. Dadurch erleben Betroffene ihre Sorgen als unkontrollierbar [2]. Als Reaktion auf Ängste und Sorgen werden zudem Stresshormone produziert, die sich auf unterschiedliche Körperfunktionen auswirken. So erleben Patientinnen und Patienten beispielsweise Herzklopfen, Muskelverspannungen, Atembeschwerden, Nervosität, Benommenheit, Konzentrationsprobleme oder Schlafstörungen [3,4].

1.2.2 Diagnose

Die AWMF-S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen [5] empfiehlt einen Diagnoseprozess, der eine ausführliche Anamnese sowie ein offenes und ein strukturiertes Interview beinhaltet. Außerdem können Fragebögen zu spezifischen Inhalten eingesetzt werden (z. B. Beck-Angst-Inventar [6]; Worry Domains Questionnaire [7]; Meta-Kognitions-Fragebogen [8]).

Die gesammelten Informationen werden schließlich integriert und genutzt, um die Erfüllung der Kriterienliste des ICD-10 zu prüfen. Es müssen alle 4 Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose einer GA stellen zu dürfen [4]:

- 1) Gefühle von vorherrschender Anspannung, Besorgnis und Ängste in Bezug auf alltägliche Ereignisse müssen über 6 Monate an den meisten Tagen bestehen.

- 2) Zumindest 4 der folgenden Symptomgruppen müssen vorliegen (davon mindestens 1 vegetatives Symptom):
- Vegetative Symptome: Tachykardie/Tachypnoe, Schwitzen, Zittern, trockener Mund
 - Symptome im Thorax oder Abdomen: Atembeschwerden, Beklemmung, Brustschmerz, Übelkeit oder Kribbeln im Magen
 - Psychische Symptome: Schwindel, Derealisation oder Depersonalisation, Angst vor Kontrollverlust, Angst zu sterben
 - Allgemeine Symptome: Hitzewallungen oder Kälteschauer, Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle
 - Anspannungssymptome: Muskelverspannung, Ruhelosigkeit, Nervosität, Kloß im Hals oder Schluckbeschwerden
 - Unspezifische Symptome: erhöhte Schreckhaftigkeit, Konzentrationsprobleme, Reizbarkeit, Einschlafstörungen
- 3) Die Kriterien einer Panikstörung, einer phobischen Störung, einer Zwangsstörung und einer Hypochondrie dürfen nicht erfüllt sein.
- 4) Die Symptome wurden nicht durch eine organische Erkrankung und / oder nicht durch den Konsum von psychotropen Substanzen hervorgerufen.

Alternativ können auch die 6 Kriterien des DSM-5 herangezogen werden [3]:

- 1) exzessive Ängste und Sorgen um verschiedene Aktivitäten und Ereignisse, die in den letzten 6 Monaten an den meisten Tagen auftraten
- 2) Diese Sorgen können nur sehr schwer von den Betroffenen kontrolliert werden.
- 3) Die Ängste und Sorgen sind mit mindestens 3 weiteren Symptomen assoziiert, wobei einige dieser Symptome in den letzten 6 Monaten an den meisten Tagen auftraten:
 - Ruhelosigkeit, Nervosität oder Aufregung
 - schnell eintretende Erschöpfung
 - Konzentrationsschwierigkeiten oder Gedankenlosigkeit
 - Reizbarkeit
 - erhöhte Muskelanspannung
 - Schlafstörungen (Einschlafstörungen oder Schwierigkeiten, aufzustehen, unruhiger und unzufriedenstellender Schlaf)

- 4) Die Ängste, Sorgen oder Symptome verursachen signifikante Belastung beziehungsweise Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen.
- 5) Die Störung kann nicht auf die physiologische Wirkung einer Substanz (z. B. Drogenmissbrauch, Medikation) oder auf andere medizinische Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenüberfunktion) zurückgeführt werden.
- 6) Die Störung lässt sich nicht durch eine andere psychische Störung besser erklären (z. B. Panikattacken, Sozialphobie, Zwangsstörungen, Trennung von Bezugspersonen bei Trennungsängsten).

1.2.3 Therapie

Betroffene begeben sich meist spät in psychologische beziehungsweise therapeutische Behandlung, im Schnitt erst 10 Jahre nach Beginn der Störung. Gemäß der AWMF-S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen soll Patientinnen und Patienten mit einer GA Psychotherapie (allen voran die kognitive Verhaltenstherapie [KVT]) oder Pharmakotherapie angeboten werden, wobei die „Präferenz des informierten Patienten“ berücksichtigt werden soll [5]. Wenn eine der beiden Therapien nicht ausreichend wirksam war, kann die jeweils andere oder eine Kombination angeboten werden [5]. Aufgrund von Komorbidität und individueller Compliance ist es schwierig, vorherzusagen, wie viele Therapieeinheiten benötigt werden.

Die typischen und Erfolg versprechenden Therapiebausteine der **KVT** bei GA sind [2]:

- Allgemeine Informationsvermittlung: Informationen über Angst und die GA, Bedingungsmodell der Störung (auslösende und aufrechterhaltende Faktoren), Selbstbeobachtung über Sorgetagebücher
- Sorgenkonfrontation in sensu: Veränderung der eingesetzten Strategien der Patientinnen und Patienten zur Verringerung der Sorgen
- Sorgenkonfrontation in vivo: Abbau von Vermeidungs- und Rückversicherungsverhalten
- Kognitive Therapie: Erlernen kognitiver Techniken wie Realitätsprüfung, Entkatastrophisierung oder Umgang mit Metasorgen (Sorgen über die Sorgen)
- Angewandte Entspannung: Vermittlung von Entspannungstechniken, die zur Angstreduktion eingesetzt werden können

Hat sich die KVT als unwirksam erwiesen, ist diese nicht verfügbar oder hat die Patientin beziehungsweise der Patient eine diesbezügliche Präferenz, soll eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden [5].

Im Rahmen der **Pharmakotherapie** werden folgende Medikamente empfohlen [5]:

- selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI): Angebot von Escitalopram und Paroxetin
- Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI): Angebot von Duloxetin und Venlafaxin
- Kalziummodulator: Angebot von Pregabalin
- trizyklisches Anxiolytikum: Angebot von Opipramol, sofern SSRI, SSNRI und Kalziummodulator unwirksam waren oder nicht vertragen wurden
- Azapiron: Angebot von Buspiron, sofern SSRI, SSNRI und Kalziummodulator unwirksam waren oder nicht vertragen wurden

Mittlerweile werden auch **digitale Interventionen (DI)** (in Form von Apps oder browserbasierten Anwendungen) angeboten, die das Ziel verfolgen, die Betroffenen in der Behandlung ihrer (generalisierten) Angststörung zu unterstützen. Dazu werden verschiedene Inhalte und Techniken in Form von Text oder Audio-/Videodateien vermittelt. Häufig sind die Inhalte an die Prinzipien der KVT angelehnt. Weitere Prinzipien, auf denen DI gegen Angststörungen basieren können, sind zum Beispiel:

- Cognitive Bias Modification (CBM): Personen mit Angststörungen tendieren dazu, ihre Aufmerksamkeit auf potenziell bedrohliche Reize in ihrer Umgebung zu lenken. Unterschiedliche Prozeduren der CBM zielen deshalb darauf ab, diese (fehlerhafte) Informationsverarbeitung von bedrohlichen oder ambivalenten Reizen zu korrigieren. Dabei werden computerbasierte Trainingsaufgaben verwendet, die bei Wiederholung eine gesundheitsförderliche Verarbeitung begünstigen sollen [9].
- Teilweise wird CBM mit einer RNT-Induktion kombiniert: Repetitive Negative Thinking (RNT; Rumination) beschreibt eine starke Fokussierung der Aufmerksamkeit auf Stress und Unbehagen sowie deren Ursachen und Konsequenzen und macht eine Beschäftigung mit Lösungen und Coping-Strategien nur sehr schwer möglich [10]. Eine vorangehende RNT-Induktion soll in der Theorie den Effekt von CBM verstärken.
- Mindfulness (Achtsamkeit) ist eine bestimmte Form der Aufmerksamkeit, die absichtsvoll ist, sich auf den gegenwärtigen Moment bezieht und nicht wertend ist. Da sich Sorgen auf Inhalte in der Zukunft beziehen, helfen Übungen zur Mindfulness, sich auf die Gegenwart zu konzentrieren und sich von Sorgen zu befreien. Zusätzlich etablieren diese Übungen eine beobachtende und nicht wertende Grundhaltung, die ebenfalls den Umgang mit Sorgen erleichtern sollen [11].

Darüber hinaus können Apps auch weitere Funktionen beinhalten. Dazu zählen Erinnerungen an Übungszeiten, Konfrontationsübungen, Selbsteinschätzungen, die in Form von Tagebüchern abrufbar sind, oder bedarfsorientierte Kontaktmöglichkeiten zu einer

Therapeutin oder einem Therapeuten. Die Apps können dabei als alleinstehende oder therapiebegleitende Intervention genutzt werden. Zur Unterstützung bei einer GA können auch andere DI zum Einsatz kommen. Hier reicht das Spektrum von Apps, die Reminder für die Medikamenteneinnahme schicken, über Musikstreamingdienste bis hin zu Apps, die an regelmäßige körperliche Bewegung erinnern.

Die S3-Leitlinie empfiehlt „auf der KVT basierende Interventionen über das Internet“ zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe. Sie sollten jedoch nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme eingesetzt werden [5].

1.3 Versorgungssituation

Die Verfügbarkeit solcher DI in Deutschland hängt zum einen von der Sprache beziehungsweise den Sprachen ab, in denen die Anwendung vorliegt, und bei Apps außerdem auch vom (regionalen) Umfang des jeweiligen App-Stores. Je nach Schwerpunktsetzung beziehungsweise Funktion (spezifisch GA, Angststörungen allgemein, mentale Gesundheit, Meditation, Therapieunterstützung, Erinnerungsfunktionen et cetera) existieren am Markt verschiedenste Angebote. Im Jahr 2021 testete die Stiftung Warentest 7 Apps für Angststörungen [12], 3 davon hatten die Indikation GA.

Eine Erstattung bestimmter digitaler Gesundheitsanwendungen durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) wurde im Rahmen des in Deutschland im Jahr 2019 in Kraft getretenen Gesetzes für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz [13] und Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung [14]) geregelt. Wenn noch kein Nachweis positiver Versorgungseffekte vorgelegt werden kann, kann eine digitale Gesundheitsanwendung bei Darlegung einer plausiblen Begründung ihres Beitrags zur Verbesserung der Versorgung und nach einer Prüfung auf verschiedene Aspekte wie Sicherheit, Funktionstauglichkeit und Qualität 1 Jahr lang vorläufig von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet werden. Der Zeitraum der vorläufigen Erstattung kann gegebenenfalls um 1 Jahr verlängert werden. Spätestens nach dieser Zeit muss vom Hersteller dargelegt werden, dass die Anwendung einen medizinischen Nutzen besitzt oder zu patienten-relevanten Struktur- und Verfahrensverbesserungen beiträgt und damit einen „positiven Versorgungseffekt“ [14] bietet. Dem Sozialgesetzbuch (SGB) V § 33a folgend ist außerdem die Zertifizierung als Medizinprodukt der Risikoklasse I oder IIa Voraussetzung¹, die Hauptfunktion der Anwendung muss wesentlich auf digitalen Technologien beruhen und sie

¹ Am 30.08.2023 wurde vom Bundeskabinett das Vorhaben zum Digital-Gesetz (DigiG) beschlossen, welches vorsieht, die DiGA-Bestimmungen auf Medizinprodukte der Risikoklasse IIb auszuweiten (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/gesetze-und-verordnungen/guv-20-lp/digig.html>).

unterstützt die „Erkennung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten oder die Erkennung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen“ [15]. 1 oder mehrere Indikationen nach ICD-10 müssen angegeben werden. Das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geführte „Verzeichnis für digitale Anwendungen“ (DiGA-Verzeichnis) listet die erstattungsfähigen digitalen Gesundheitsanwendungen; für die GA sind im Juli 2023 2 Anwendungen enthalten, beide mit einem angegebenen Mindestalter für Patientinnen und Patienten von 18 Jahren [16].

Für die Anwendung einer DI benötigen Betroffene in der Regel Internetzugriff und Endgerät. Die beiden im DiGA-Verzeichnis gelisteten Anwendungen [17,18] beispielsweise sind als Webanwendungen verfügbar, Selfapy auch als App. Aufseiten der Leistungserbringer bestehen prinzipiell keine Anforderungen, es sei denn, eine Anwendung sieht eine direkte Interaktion mit den Leistungserbringern vor – dann gelten für diese entsprechend dieselben technischen Anforderungen wie für die Betroffenen.

Konkrete Inanspruchnahme-Raten sind nur für die erstattungsfähigen DI dokumentiert: Die ersten Anwendungen fanden Ende September 2020 Eingang in das DiGA-Verzeichnis. Bis September 2022 ist die Zahl der DiGA-Verordnungen auf insgesamt ca. 200 000 angestiegen, bei etwa 160 000 wurde der übermittelte Freischaltcode (der zum Start der App benötigt wird) in diesem Zeitraum auch eingelöst (Bericht des GKV-Spitzenverbands [19]). Die meistgenutzte Anwendung kam dabei auf 28 000 Einlösungen, die für die GA gelisteten Apps velibra und Selfapy auf etwa 5 000 beziehungsweise 2 000 Einlösungen [19] (mit Stand September 2021 waren es 1 400 beziehungsweise 200 Einlösungen [20]). Bei der Inanspruchnahme von DiGA nach Alter und Geschlecht zeigt sich in der Auswertung ein hoher Frauenanteil (70 %) und der höchste Nutzungsgrad bei der Gruppe der 55- bis 60-Jährigen [19]. Die beiden GA-Apps liegen beim Frauenanteil tendenziell noch etwas über und bei der Nutzung nach Alter etwas unter dem Durchschnitt [21].

1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden

Der Themenvorschlagende weist darauf hin, dass seit Januar 2021 Apps zur Behandlung von Angststörungen verschrieben werden können. Die Kosten für die Apps werden, wenn die Verordnung einer Ärztin oder eines Arztes vorliegt, von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. Vor diesem Hintergrund fragt der Themenvorschlagende allgemein, ob sicher nachgewiesen wurde, dass Betroffene von der Anwendung von Apps zur Behandlung von Angststörungen profitieren können.

2 Fragestellungen

- Es ergeben sich folgende Forschungsfragen:
- Wie ist der Nutzen von digitalen Anwendungen (inklusive Apps) zur Behandlung einer generalisierten Angststörung bei Jugendlichen und Erwachsenen jeglichen Geschlechts im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, einer anderen Behandlung oder einem Vorgehen ohne Behandlung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?
- Wie hoch sind die direkten Kosten der bewerteten Interventionen aus Perspektive der Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung?
- Wie ist die Kosteneffektivität der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention?
- Welche ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte ergeben sich in Zusammenhang mit der Auswahl und Durchführung der Interventionen?

3 Methoden

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Jugendliche (ab 14 Jahren) und Erwachsene jeglichen Geschlechts mit einer GA (ICD-10: F41.1, DSM-5: 300.02). Die Prüfintervention bildete die alleinige oder – eine andere Therapie – ergänzende Behandlung mit einer App beziehungsweise digitalen Anwendung. Dabei gelten die in Tabelle 3 dargestellten Anforderungen an die Intervention. Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestanden keine Einschränkungen. Die Vergleichsintervention durfte sich von der Intervention allerdings nur durch das Fehlen der untersuchten App / digitalen Anwendung oder durch deren Placebo-Ersatz unterscheiden (Studien, die beispielsweise Psychotherapie in Kombination mit einer App versus eine Wartelisten-Kontrollgruppe untersuchen, wurden demnach ausgeschlossen).

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie etwa
 - Symptomreduktion (Veränderung der Angstsymptomatik und / oder der begleitenden psychosomatischen Beschwerden; GA-Diagnose [Remission]),
 - Rückfallrisiko²
- Selbstwirksamkeit
- Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktion
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Gesamtmortalität

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

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for

² Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach der Therapie in Remission von der GA waren und zu einem späteren Zeitpunkt wieder die Diagnose erhalten beziehungsweise einen entsprechenden Symptom-Cut-off überschreiten

Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

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

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, die Sichtung von Referenzlisten und Autorinnen- und Autorenanfragen.

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

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

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

Für den Endpunkt GA-Symptomatik wurden 3 verschiedene Erhebungsinstrumente zusammengefasst, die hinreichend bezüglich ihrer Eignung als Screeninginstrument auf GA geprüft und validiert wurden. Für den Endpunkt Lebensqualität wurden 6 verschiedene

Erhebungsinstrumente zusammengefasst, die Lebensqualität und / oder psychisches Wohlbefinden messen. Für den Endpunkt Alltagsfunktionen wurden 2 verschiedene Erhebungsinstrumente zusammengefasst, die funktionelle Einschränkungen in verschiedenen Lebensdomänen messen (Details siehe Abschnitt A3).

Es wurden Bayesianische Metaanalysen durchgeführt. Für binäre Endpunkte (Remission) wurde das Risikoverhältnis und für kontinuierliche Endpunkte die standardisierte mittlere Differenz (SMD) verwendet. Für die Berechnungen wurden Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren eingesetzt, unter Verwendung des Pakets „brms“ [22], welches wiederum „Stan“ [23] einsetzt. Es wurden 16 000 Iterationen durchgeführt und „adapt_alpha“ wurde auf 0.99999 gesetzt. Der Prior für den mittleren Effekt (Intercept) war „Normal(0, 1)“ und für τ wurde „Half_Cauchy(0, 0.5)“ verwendet. Zur Modellierung von Effekten der Subgruppen wurden Metaregressionen mit kategorialen Prädiktoren eingesetzt. Für die Effekte dieser Prädiktoren sowie für den Effekt der Zeit (Interventionsdauer), des Alters und des Geschlechts (Frauenanteil) bei den entsprechenden Metaregressionen wurde ein Prior von „Normal(0, 0.25)“ angenommen.

Zur Einschätzung des Publikationsbias wurden die Ergebnisse der Metaanalyse in einem Funnel Plot dargestellt (Standardfehler versus SMD). Um die Interpretation des Plots zu erleichtern, wurde ein „contour-enhanced funnel plot“ erstellt, indem Bereiche, in die Ergebnisse mit unterschiedlicher statistischer Signifikanz fallen würden, farblich unterschiedlich dargestellt sind. Eine solche Darstellung kann herangezogen werden, um bei etwaigen Asymmetrien des Funnel Plots zwischen wahrscheinlichem Publikationsbias und anderen Gründen zu unterscheiden [24].

Alle Berechnungen sowie die Visualisierungen wurden mit der Programmiersprache R (v 4.2.2) durchgeführt. Das Paket „tidyverse“ [25] wurde für die Datenverarbeitung und Visualisierungen eingesetzt. Zusätzlich wurde das Paket „tidybayes“ [26] zur Extraktion und Manipulation der Posterior Draws verwendet. Das Paket „metaHelper“ [27] wurde für die Umrechnung der statistischen Ergebnisse genutzt. Für die Erstellung von Grafiken wurden auch die Pakete „gggridges“ [28] und „glue“ [29] eingesetzt.

Die in den Metaanalysen berechneten SMD wurden zur Kontextualisierung annäherungsweise in Änderungen auf der GAD-7-Skala umgerechnet. Dazu wurden die SMD mit der Standardabweichung (SD) der GAD-7-Skala multipliziert. Es wurde eine gemittelte SD der Werte zum Baseline-Zeitpunkt in den Gesamtpopulationen der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien berechnet (berichtet in 9 der 14 Studien). Diese gemittelte SD (4,23) entspricht in etwa der SD, die in der Validierungsstudie zur GAD-7 Skala berichtet wurde (4,8) [30].

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde der durchschnittliche Ressourcenverbrauch eruiert, der jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich ist. Hierfür wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden – soweit möglich – die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt. Da es sich zumeist um eine länger dauernde oder kontinuierliche Therapie handelt, wurden die pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Die Häufigkeit und Dauer der Anwendung orientierte sich dabei an Angaben in den jeweiligen Vergütungskatalogen und den Empfehlungen der S3-Leitlinie [5]. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten wurden getrennt ausgewiesen.

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien wurde nach Kosten-Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen in deutscher oder englischer Sprache gesucht. Die systematische fokussierte Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, Embase und in der HTA Database. Die identifizierten Zitate wurden durch 1 Person selektiert und durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Die Datenextraktion in standardisierte Tabellen sowie die Bewertung der Berichtsqualität und die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse – beides anhand vorab definierter Kriterien – erfolgte durch je 1 Person. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden im Rahmen der Informationssynthese vergleichend beschrieben.

3.3 Methoden ethische Aspekte

Für die Informationsbeschaffung erfolgte in einem ersten Schritt eine Sammlung und Auflistung möglicher ethisch relevanter Argumente und Aspekte anhand der strukturierten Fragensammlung zur ethischen Domäne des EUnetHTA Core Model des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) [31]. Anschließend wurden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Fachgesellschaften oder Selbsthilfegruppen

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

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien

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

Darüber hinaus dienten „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Berichtsauforen bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle [32].

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen beziehungsweise aus allen weiteren Dokumenten wurden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet, das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Der Aufarbeitung und Ergebnisdarstellung wurde wiederum die Fragensammlung zur ethischen Domäne des EUnetHTA Core Model [31] zugrunde gelegt und bereits im ersten Schritt gesammelte Aspekte in einem iterativen Prozess aufgegriffen und verfeinert.

3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

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

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

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

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

Darüber hinaus dienten „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Berichtsauforen bezogene Nachdenken über mögliche ethische und soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle [32].

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

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba 2016 [33] vorgeschlagenen konzeptionellen Rahmen, ergänzend wurde die Checkliste aus dem EUnetHTA Core Model [31] geprüft. Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientierte sich an dem von Brönneke 2016 [34] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten, jene zu organisatorischen Aspekten an dem von Perleth 2014 [35] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

3.5 Interviews mit Betroffenen

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, wurden Betroffene eingebunden. Als Betroffene wurden hier nur Personen mit GA verstanden, wenngleich betroffene Personen zum Beispiel auch Angehörige sein können. Die Gespräche erfolgten in Form von telefonischen Einzelinterviews anhand eines strukturierten Interviewleitfadens. Die Aufzeichnungen der Interviews wurden transkribiert und in tabellarischer Form aufgearbeitet (siehe Abschnitt A11).

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Es wurde 1 systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt [36].

Die Informationsbeschaffung ergab 23 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien, von denen 20 für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden (siehe auch Tabelle 11). Es wurde 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Tabelle 12). Eine Suche nach geplanten oder laufenden Studien wurde nicht durchgeführt (die Suchergebnisse aus den Studienregistern wurden lediglich zur Identifizierung (weiterer) abgeschlossener Studien gescreent). Die letzte Suche fand am 21.12.2022 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

2 Studien wurden mit Studierenden durchgeführt und hatten dementsprechend jüngere Populationen eingeschlossen: Newman 2021 [37] mit einem mittleren Alter von 21 Jahren und Richards 2016 [38] mit einem mittleren Alter von 23 Jahren. Die Studie Jones 2016 [39] wurde an einer älteren Population durchgeführt, mit einem mittleren Alter von 65 Jahren. Das mittlere Alter in den restlichen Studien bewegte sich zwischen 29 Jahren bei Hirsch 2018 [40] und 58 Jahren bei Schneider 2020 [41]. In allen Studien war das Mindestalter von 18 Jahren Einschlusskriterium. Es wurden keine den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechende Studien mit Jugendlichen zwischen 14 und 18 Jahren identifiziert.

Die Studie Loughnan 2019 [42] wurde an Frauen post partum (bis 12 Monate nach der Geburt) durchgeführt. In den restlichen Studien bewegte sich der Frauenanteil zwischen 58 % bei Schneider 2020 und 90,5 % bei Roy 2021 [43]. Die Geschlechtsangabe „divers“ war in 3 Studien möglich und wurde von 2 % bei Carl 2020 [44], von 2 % bei Roy 2021 und von 1 % bei Rubel 2023³ gewählt.

In 16 Studien war eine GA-Diagnose durch eine medizinisch ausgebildete Person Einschlusskriterium, in 6 Studien wurde stattdessen ein Schwellenwert auf einem für GA-Screening validierten Erhebungsinstrument (z. B. GAD-7) verwendet, in der Studie Jones 2016 musste 1 dieser 2 Kriterien erfüllt sein. In allen Studien außer Carl 2020 und Roy 2021 waren schwere Depressivität und / oder Suizidgedanken ein Ausschlusskriterium.

³ Studie noch nicht publiziert, Daten von den Autorinnen und Autoren erhalten

Die Details der in den Studien untersuchten Interventionen (Inhalte / Elemente, Zugang, Ausgestaltung, Betreuung, Dauer / Einheiten) sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 beschrieben. Die meisten Studien (14) untersuchten die Wirksamkeit von digitalen Interventionen (DI), die auf Prinzipien und Inhalten der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) und / oder Mindfulness basieren (KVT-DI⁴), im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die keine aktive Behandlung erhielt. In 11 der 14 Studien wurde ein Wartelistendesign angewendet, bei dem die Teilnehmenden in der Kontrollgruppe nach der letzten vergleichenden Endpunkterhebung ebenfalls die Intervention erhielten. In 3 Studien war die Kontrollgruppe gänzlich unbehandelt, wobei in 2 Studien der Begriff „Standardbehandlung“ verwendet wurde (Loughnan 2019, Roy 2021), womit aber keine Behandlungen im Rahmen der Studie verbunden waren. In 3 Studien waren die Inhalte der Intervention auf spezielle Populationen zugeschnitten: bei Jones 2016 auf ältere Personen, bei Loughnan 2019 auf Frauen post partum, bei Schneider 2020 auf Personen, die in der Vergangenheit eine akute Herzkrankheit erlitten hatten (z. B. instabile Angina pectoris oder Herzinfarkt). Die Anwendungsdauer der Interventionen im Rahmen dieser 14 Studien lag zwischen 4 Wochen und 12 Wochen, mit einem Mittelwert von 8 Wochen. In allen 14 Studien gab es im Zuge der KVT-DI eine persönliche Betreuung in irgendeiner Form. Diese war zwischen den Studien aber sehr unterschiedlich, unter anderem in Hinblick auf ausführende Personen (z. B. psychologisches oder psychotherapeutisches Personal, Coaches, administrative Angestellte), Ausmaß, Frequenz, Kommunikationsweg und Fokus (therapeutische oder technische Fragen). Die Beschreibungen waren unterschiedlich detailliert, und es ließen sich keine klaren Gruppen einteilen. In der Ergebnisdarstellung (siehe Abschnitt 4.5) wird der Einfachheit halber zwischen „technischer“ und „therapeutischer“ Betreuung unterschieden.

In 2 Studien (Dear 2015 [45] und Dahlin 2022 [46]) sowie in 1 Studie, die auch im oben genannten Studienpool (KVT-DI versus keine Behandlung) enthalten ist (Robinson 2010 [47]), wurden KVT-DI in verschiedener Ausgestaltung in Head-to-Head-Vergleichen untersucht. In 3 Studien wurden Interventionen, die auf dem Prinzip der Cognitive Bias Modification (CBM) beruhen, im Vergleich zu einer Sham-Anwendung beziehungsweise in verschiedener Ausgestaltung in Head-to-Head-Vergleichen untersucht: Hirsch 2018, Hirsch 2020 [48] und Hirsch 2021 [49]. Die Studie Berger 2017 [50] untersuchte eine KVT-DI in Kombination mit CBM im Vergleich zu einer Warteliste. In 1 Studie, die auch im oben genannten Studienpool (KVT-DI versus keine Behandlung) enthalten ist, wurde außerdem der Vergleich einer KVT-DI

⁴ Die Inhalte von KVT und Mindfulness überschneiden sich teilweise. Nur 2 der eingeschlossenen Studien verwenden in der Beschreibung der Intervention nur den Begriff Mindfulness und nicht den Begriff KVT. Zur einfacheren Lesbarkeit wird daher die Abkürzung „KVT-DI“ für die gesamte Gruppe verwendet.

mit einer auf psychodynamischer Psychotherapie (PDT) basierenden DI untersucht (Andersson 2012 [51]).

In 3 weiteren Studien lagen die Abbruchraten bei über 30 %. Diese Studien wurden daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, obwohl sie die Einschlusskriterien erfüllten. Sie untersuchten die Vergleiche Attention Bias Modification (ABM) versus Warteliste (Amir 2019 [52]), KVT-DI versus Psychoedukation beziehungsweise versus Medikation mit Sertralin (Christensen 2014 [53]⁵) und 1 Head-to-Head-Vergleich von 2 verschiedenen KVT-DI (Mason 2023 [54]).

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 20 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In allen 20 Studien wurden Daten zum Endpunkt GA-Symptomatik berichtet, in 7 Studien Daten zum Endpunkt Lebensqualität, in 5 Studien Daten zum Endpunkt Alltagsfunktionen und in 6 Studien Daten zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (allerdings nur in 2 Studien systematisch mit vorab definierten Fragebögen). In 3 Studien wurden Daten zum Endpunkt GA-Diagnose (Remission) berichtet, in 1 weiteren Studie (Paxling 2011 [55]) wurden diese Daten nicht berichtet, obwohl die Erhebung in der Studienmethodik festgelegt war. Zu den Endpunkten Rückfallrisiko, Mortalität und Selbstwirksamkeit wurden in keiner Studie Daten berichtet.

⁵ In dieser Studie war außerdem die statistische Power unzureichend: Geplant war, 120 Personen zu rekrutieren, tatsächlich wurden nur 21 rekrutiert. Die Autorinnen und Autoren gaben an, damit eine Power von 8 % zu haben, um einen Effekt von >2 festzustellen. Die Effekte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien liegen allerdings eher im Bereich von 0,5 bis 1,5. Von dieser sehr geringen Anzahl an Teilnehmenden haben insgesamt knapp 30 % die Studie vor dem ersten Erhebungszeitpunkt abgebrochen. Für den Vergleich KVT-DI vs. Sertralin wurde von den Autorinnen und Autoren aufgrund der Abbruchraten in diesen Studienarmen keine Berechnung des Effekts durchgeführt.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Morbidität			Alltagsfunktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehungsweise soziales Funktions- niveau	Selbstwirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
		GA-Symptomatik	GA-Diagnose (Remission)	Rückfallrisiko				
KVT-DI versus keine Behandlung ^a								
Andersson 2012	-	●	●	-	-	●	-	-
Carl 2020	-	●	-	-	-	●	-	●
Dahlin 2016	-	●	-	-	-	●	-	-
Jones 2016	-	●	-	-	-	●	-	-
Loughnan 2019	-	●	-	-	-	-	-	-
Newman 2021	-	●	-	-	-	-	-	-
Paxling 2011	-	●	x	-	-	●	-	-
Richards 2016	-	●	-	-	●	-	-	-
Robinson 2010	-	●	-	-	●	-	-	-
Roy 2021	-	●	-	-	-	-	-	●
Rubel 2023	-	●	-	-	●	●	-	-
Schneider 2020	-	●	-	-	-	-	-	-
Titov 2009 / Lorian 2011	-	●	-	-	●	-	-	-
Titov 2010	-	●	-	-	-	-	-	-
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche								
Dahlin 2022	-	●	-	-	-	●	-	●
Dear 2015	-	●	●	-	-	-	-	-
Mason 2023	-	○	x	-	-	-	-	-
Robinson 2010	-	●	-	-	●	-	-	-
CBM versus Sham								
Hirsch 2018	-	●	-	-	-	-	-	●
Hirsch 2020	-	●	-	-	-	-	-	●
Hirsch 2021	-	●	-	-	-	-	-	●
CBM Head-to-Head-Vergleiche								
Hirsch 2018	-	●	-	-	-	-	-	●
Hirsch 2020	-	●	-	-	-	-	-	●
Hirsch 2021	-	●	-	-	-	-	-	●
KVT-DI + CBM versus Warteliste								
Berger 2017	-	●	●	-	-	_b	-	-

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Morbidität			Alltagsfunktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehungsweise soziales Funktionsniveau	Selbstwirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
		GA-Symptomatik	GA-Diagnose (Remission)	Rückfallrisiko				
KVT-DI versus andere Interventionen								
Andersson 2012	-	●	●	-	-	●	-	-
Christensen 2014 (KVT-DI versus Gesundheitsinformation)	-	○	-	-	-	-	-	-
Christensen 2014 (KVT-DI versus Sertralin)	-	x	-	-	-	-	-	-
ABM + angewandte Entspannung + Psychoedukation versus Warteliste								
Amir 2019	-	○	-	-	○	-	-	-
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. X: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a: Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung b: Daten berichtet, aber nicht separat für GA-Subgruppe ABM: Attention Bias Modification; CBM: Cognitive Bias Modification; DI: digitale Intervention; GA: generalisierte Angststörung; KVT: kognitive Verhaltenstherapie								

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle 20 Studien als hoch eingestuft. Dies lag vor allem an der fehlenden Verblindung im Zusammenhang mit subjektiver Endpunkterhebung. Weitere methodische Mängel in mehreren Studien waren Unterschiede bei oder unzureichende Angaben zu Baseline-Charakteristika und Abweichungen von den Studienprotokollen. In einigen Studien war zudem die Verdeckung der Gruppenzuteilung unzureichend beschrieben. Darüber hinaus bestanden in 8 Studien finanzielle Interessenkonflikte bei den Autorinnen und Autoren (Details siehe Tabelle 21).

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten jeweils getrennt nach dem untersuchten Vergleich dargestellt. Detailergebnisse zu den Metaanalysen sind im Abschnitt A3.3 zu finden.

4.5.1 Ergebnisse zu GA-Symptomatik

KVT-DI versus keine Behandlung

In 14 Studien, die eine KVT-DI mit keiner Behandlung verglichen haben, wurden Daten zu GA-Symptomatik berichtet (siehe Tabelle 1). Die Metaanalyse dieser Studien zeigt einen mittel-starken bis starken Effekt von KVT-DI bei der Verringerung der GA-Symptomatik ($SMD = -0,76$; 95 %-Vertrauensintervall: $[-1,01; -0,51]$; $n = 1\,293$; siehe Abbildung 2). Dies entspricht in etwa einer Verringerung der GA-Symptomatik um 3,2 Punkte auf der GAD-7-Skala.

Eine Meta-Regression zeigte, dass das Alter der untersuchten Personen einen Einfluss auf den Effekt der KVT-DI hatte. Pro 1 zusätzlichem Jahr im Altersdurchschnitt der untersuchten Personen verstärkt sich der Effekt um $-0,02$ (95 %-Vertrauensintervall: $[-0,04; 0,00]$; siehe Abbildung 4). Weitere Subgruppenanalysen und Meta-Regressionen zeigten keinen Einfluss der Faktoren Geschlecht, Interventionsdauer, Kontrollgruppe (Warteliste versus unbehandelt), GA-Status (Diagnose versus Schwellenwert auf Erhebungsinstrument), theoretischer Schwerpunkt (KVT oder Mindfulness) oder inhaltliche Ausrichtung (allgemein oder zugeschnitten auf spezifische Zielpopulation). Die im Berichtsprotokoll vorgesehene Analyse einer möglichen Effektmodifikation durch den Faktor Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) war nicht möglich, da diese in den eingeschlossenen Studien kaum beziehungsweise nicht einheitlich berichtet wurden.

Das 95 %-Vertrauensintervall der SMD (Cohen's d) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Diese Ergebnisse beruhen ausschließlich auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial, daher ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu keiner Behandlung.

CBM-RNT versus Sham

In 3 Studien wurde CBM in Verbindung mit einer initialen Induktion von Rumination (Repetitive Negative Thinking, RNT) mit einer Sham-Anwendung verglichen und es wurden Daten zu GA-Symptomatik berichtet (Hirsch 2018, Hirsch 2020 und Hirsch 2021). Die Metaanalyse dieser Studien zeigt einen schwachen Effekt von CBM-RNT bei der Verringerung der GA-Symptomatik ($SMD = -0,34$; 95 %-Vertrauensintervall: $[-0,7; 0,03]$; $n = 350$; siehe Abbildung 8). Dies entspricht in etwa einer Verringerung der GA-Symptomatik um 1,4 Punkte auf der GAD-7-Skala.

Die Ergebnisse der Metaanalyse beruhen ausschließlich auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial und das 95 %-Vertrauensintervall des berechneten Effekts überschneidet den Nulleffekt, daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von CBM-RNT im Vergleich zu einer Sham-Anwendung.

CBM: Head-to-Head-Vergleiche

In 2 der oben genannten Studien wurden außerdem noch Head-to-Head-Vergleiche verschiedener Ausgestaltungen von CBM untersucht: bei Hirsch 2018 ein Vergleich von CBM-RNT mit CBM ohne RNT und bei Hirsch 2020 ein Vergleich von CBM-RNT allein und zusätzlich mit einem einmaligen „Mental Imagery“-Training. Die berichteten Ergebnisse zu diesen Vergleichen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der in diesen Studien untersuchten verschiedenen Ausgestaltungen von CBM im Vergleich zueinander.

KVT-DI + CBM versus Warteliste

In der Studie Berger 2017 wurde eine KVT-DI in Kombination mit CBM im Vergleich zu einer Warteliste untersucht. In der für den vorliegenden Bericht berücksichtigten Subgruppe von Teilnehmenden mit GA wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen berichtet (Cohen's $d = 0,34$; 95 %-KI: $[-0,17; 0,86]$; $n = 58$).

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von KVT-DI + CBM im Vergleich zur Warteliste.

KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche

In der Studie Dahlin 2022 wurde einerseits der Vergleich eines wöchentlichen Supports mit einem Support bei Bedarf und andererseits der Vergleich einer inhaltlichen Ausrichtung auf das Thema Angst mit einer breiteren und individualisierten inhaltlichen Ausrichtung untersucht. In der Studie Dear 2015 wurde einerseits der Vergleich einer therapeutischen Betreuung mit keiner Betreuung und andererseits der Vergleich einer inhaltlichen Ausrichtung spezifisch auf GA mit einer transdiagnostischen Ausrichtung (Inhalte allgemeiner zu Ängstlichkeit und gedrückter Stimmung) untersucht. In der Studie Robinson 2010 wurde der Vergleich einer therapeutischen Betreuung mit einer technischen Betreuung untersucht.

Bei Dear 2015 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der transdiagnostischen inhaltlichen Ausrichtung gegenüber der Ausrichtung auf GA zum letzten Erhebungszeitpunkt (24 Monate) berichtet (Cohen's $d = 0,48$; 95 %-KI: $[0,24; 0,71]$; $p < 0,001$). Die anderen untersuchten Zeitpunkte bei diesem Vergleich (2, 3 und 12 Monate) und alle anderen Vergleiche in den genannten Studien zeigten laut den Autorinnen und Autoren keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht im Detail berichtet).

Die Autorinnen und Autoren der Studie Dear 2015 beurteilten die beobachteten Unterschiede von KVT-DI mit transdiagnostischer inhaltlicher Ausrichtung im Vergleich zu KVT-DI mit inhaltlicher Ausrichtung spezifisch auf GA als gering. Sie gaben außerdem zu bedenken, dass die Relevanz dieser Unterschiede unklar sei, da zu den anderen Erhebungszeitpunkten und

auch bei anderen erhobenen Endpunkten und in anderen untersuchten Personengruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der in diesen Studien untersuchten verschiedenen Ausgestaltungen von KVT-DI im Vergleich zueinander.

KVT-DI versus PDT-DI

Die Studie Andersson 2012 untersuchte den Vergleich einer KVT-DI mit einer auf psychodynamischer Psychotherapie (PDT) basierenden DI und berichtete keine signifikanten Unterschiede beim Endpunkt GA-Symptomatik.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu PDT-DI.

4.5.2 Ergebnisse zu Lebensqualität

KVT-DI versus keine Behandlung

In 6 Studien, die eine KVT-DI mit keiner Behandlung verglichen, wurden Daten zu Lebensqualität berichtet (siehe Tabelle 1). Die Metaanalyse dieser Studien zeigt einen schwachen bis mittelstarken Effekt von KVT-DI bei der Verbesserung der Lebensqualität (SMD = 0,45; 95 %-Vertrauensintervall: [0,24; 0,66]; n = 699; siehe Abbildung 9).

Das 95 %-Vertrauensintervall der SMD (Cohen's d) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Diese Ergebnisse beruhen ausschließlich auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial, daher ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu keiner Behandlung.

KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche

In der Studie Dahlin 2022 wurde einerseits der Vergleich eines wöchentlichen Supports mit einem Support bei Bedarf und andererseits der Vergleich einer inhaltlichen Ausrichtung auf das Thema Angst mit einer breiteren und individualisierten inhaltlichen Ausrichtung untersucht; es wurden keine signifikanten Unterschiede beim Endpunkt Lebensqualität berichtet.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der in dieser Studie untersuchten verschiedenen Ausgestaltungen von KVT-DI im Vergleich zueinander.

KVT-DI versus andere Interventionen

Die Studie Andersson 2012 untersuchte den Vergleich einer KVT-DI mit einer auf psychodynamischer Psychotherapie (PDT) basierenden DI und berichtete keine signifikanten Unterschiede beim Endpunkt Lebensqualität.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu PDT-DI.

4.5.3 Ergebnisse zu Alltagsfunktionen

KVT-DI versus keine Behandlung

In 4 Studien, die eine KVT-DI mit keiner Behandlung verglichen, wurden Daten zu Alltagsfunktionen berichtet (siehe Tabelle 1). Die Metaanalyse dieser Studien zeigt einen mittelstarken Effekt von KVT-DI bei der Verbesserung der Alltagsfunktionen (SMD = 0,58; 95 %-Vertrauensintervall: [0,21; 0,93]; n = 699; siehe Abbildung 10).

Das 95 %-Vertrauensintervall der SMD (Cohen's d) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Diese Ergebnisse beruhen ausschließlich auf Studien mit hohem Verzerrungspotenzial, daher ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu keiner Behandlung.

KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche

In der Studie Robinson 2010 wurde der Vergleich einer therapeutischen Betreuung mit einer technischen Betreuung untersucht, und es wurden keine signifikanten Unterschiede beim Endpunkt Alltagsfunktionen berichtet.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der in dieser Studie untersuchten verschiedenen Ausgestaltungen von KVT-DI im Vergleich zueinander.

4.5.4 Ergebnisse zu GA-Diagnose (Remission)

KVT-DI versus keine Behandlung

In der Studie Andersson 2012 wurde der Vergleich einer KVT-DI mit einer Warteliste untersucht und es wurden Daten zur GA-Diagnose (Remission) berichtet. Es wurde eine höhere Remissionsrate in der KVT-DI-Gruppe als in der Warteliste-Gruppe berichtet (35 % versus 16 %). Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde nicht berichtet.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu einer Warteliste.

KVT-DI + CBM versus Warteliste

In der Studie Berger 2017 wurde eine KVT-DI in Kombination mit CBM im Vergleich zu einer Warteliste untersucht. In der für den vorliegenden Bericht berücksichtigten Subgruppe von Teilnehmenden mit GA wurden Remissionsraten von 44,8 % (13/29) in der Interventionsgruppe und 0 % (0/29) in der Kontrollgruppe berichtet ($p < 0,001$).

Da die Beurteilung der klinischen Relevanz der Symptomatik Teil des Diagnoseprozesses ist, wird dieses Ergebnis als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von KVT-DI + CBM im Vergleich zu keiner Behandlung.

KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche

In der Studie Dear 2015 wurde einerseits der Vergleich einer therapeutischen Betreuung mit keiner Betreuung und andererseits der Vergleich einer inhaltlichen Ausrichtung auf GA mit einer transdiagnostischen Ausrichtung untersucht. Die Autorinnen und Autoren gaben an, dass sich die Remissionsraten in den verschiedenen Gruppen nicht unterschieden.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der in dieser Studie untersuchten verschiedenen Ausgestaltungen von KVT-DI im Vergleich zueinander.

KVT-DI versus andere Interventionen

In der Studie Andersson 2012 wurde der Vergleich einer KVT-DI mit einer auf psychodynamischer Psychotherapie (PDT) basierenden DI berichtet. Es wurde eine niedrigere Remissionsrate in der KVT-DI-Gruppe als in der PDT-DI-Gruppe berichtet (35 % versus 54,5 %). Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde nicht berichtet.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von KVT-DI im Vergleich zu PDT-DI.

4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

KVT-DI versus keine Behandlung

In der Studie Carl 2020 wurden unerwünschte Ereignisse mit einem vorab definierten Fragebogen systematisch erhoben. Die erhobenen unerwünschten Ereignisse traten häufiger in der Warteliste-Gruppe als in der KVT-DI-Gruppe auf, einige der Unterschiede waren statistisch signifikant (siehe Tabelle 29). In der Studie Roy 2021 wurden unerwünschte Ereignisse berichtet (Ängstlichkeit und Rückenschmerzen, jeweils nur in der KVT-DI-Gruppe), die Erhebung erfolgte allerdings nicht systematisch mit einem vorab definierten Fragebogen oder wurde nicht entsprechend berichtet. Darüber hinaus fällt ein Großteil der in den beiden Studien erhobenen Endpunkte in das Spektrum der GA-Symptome, eine klare Abgrenzung zwischen unerwünschten Ereignissen und GA-Symptomatik ist daher nicht möglich.

Da die vorliegenden Ergebnisse aus jeweils einer einzelnen Studie mit hohem Verzerrungspotenzial stammen und die Interpretation der gemessenen Parameter unklar ist, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch KVT-DI im Vergleich zu keiner Behandlung.

CBM versus Sham und Head-to-Head-Vergleiche

In den Studien Hirsch 2018, Hirsch 2020 und Hirsch 2021 wurde berichtet, dass in keiner der untersuchten Gruppen (CBM in verschiedenen Ausgestaltungen und Sham-Anwendungen) unerwünschte Ereignisse auftraten. Die Erhebung erfolgte allerdings nicht systematisch mit einem vorab definierten Fragebogen oder wurde nicht entsprechend berichtet.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch CBM im Vergleich zu einer Sham-Anwendung.

KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche

In der Studie Dahlin 2022 wurden unerwünschte Ereignisse mit einem vorab definierten Fragebogen systematisch erhoben. Es wurde der Anteil an Teilnehmenden pro Gruppe berichtet, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten: 63 % in der Gruppe mit wöchentlichem Support und 54 % in der Gruppe mit Support bei Bedarf, 58 % in der Gruppe mit inhaltlicher Ausrichtung auf das Thema Angst und 59 % in der Gruppe mit einer breiteren und individualisierten inhaltlichen Ausrichtung. Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse über alle Gruppen hinweg waren: Stress (47,7 %), unangenehme Erinnerungen (30,8 %), erhöhte Ängstlichkeit (24,6 %), ein Nichtverstehen der Behandlung⁶ (24,6 %) und unangenehme Gefühle (21,5 %). Die Autorinnen und Autoren berichteten, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Schaden durch die in dieser Studie untersuchten verschiedenen Ausgestaltungen von KVT-DI im Vergleich zueinander.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

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

⁶ im Original: „reporting of not understanding the treatment“

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

Studie	Endpunkte							
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Morbidität			Alltagsfunktion	Gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehungsweise soziales Funktionsniveau	Selbstwirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
		GA-Symptomatik	GA-Diagnose (Remission)	Rückfallrisiko				
KVT-DI versus keine Behandlung^a	-	↑	↔	-	↑	↑	-	↔
CBM versus Sham	-	↔	-	-	-	-	-	↔
CBM: Head-to-Head-Vergleiche	-	↔	-	-	-	-	-	↔
KVT-DI + CBM versus Warteliste (Berger 2017)	-	↔	↗	-	-	-	-	-
KVT-DI versus PDT-DI (Andersson 2012)	-	↔	↔	-	-	↔	-	-
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche								
Dahlin 2022 (wöchentlicher Support versus Support bei Bedarf)	-	↔	-	-	-	↔	-	↔
Dahlin 2022 (Inhalt: Angst versus Inhalt: indivi- dualisiert)	-	↔	-	-	-	↔	-	↔
Dear 2015 (Ausrichtung: GA versus Ausrichtung: transdiagnostisch)	-	↔	↔	-	-	-	-	-
Dear 2015 (therapeutisch betreut versus unbetreut)	-	↔	↔	-	-	-	-	-
↑: Hinweis auf einen Nutzen ↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis -: keine Daten berichtet a: (Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung) CBM: Cognitive Bias Modification; DI: digitale Intervention; GA: generalisierte Angststörung; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; PDT: psychodynamische Therapie								

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Die Funnel-Plot-Analysen zeigten keinen deutlichen Hinweis auf einen Publikationsbias (siehe Abbildung 3 im Abschnitt A3.3). Es wurde allerdings 1 Studie in Registern identifiziert, die laut Registereintrag abgeschlossen ist und potenziell relevante Ergebnisse berichten sollte (siehe Tabelle 12). Eine Anfrage an den verantwortlichen Autor ergab, dass die Studie aufgrund der Ergebnisse (nicht signifikanter Effekt der DI) nicht publiziert wurde und dass aufgrund einer als eingeschränkt empfundenen Patientenselektion eine Follow-up-Studie für notwendig erachtet wurde. Da Studienvorhaben nicht immer registriert werden (siehe auch Tabelle 21), lässt sich nicht beurteilen, ob bei weiteren Studien ähnlich vorgegangen wurde. Ein zusätzliches Verzerrungspotenzial aufgrund nicht publizierter Studienergebnisse ist demnach nicht auszuschließen, insbesondere auch in Anbetracht der Tatsache, dass bei vielen der publizierten Studien finanzielle Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren vorlagen.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Die Ergebnisse der Metaanalysen zeigen **homogene mittelstarke Effekte** bei der Verringerung der GA-Symptomatik (14 Studien) und der Verbesserung der Lebensqualität (6 Studien) und der Alltagsfunktionen (5 Studien) durch KVT-DI im Vergleich zu keiner Behandlung. Bei den Ergebnissen zur GA-Symptomatik zeigte sich eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter: in den Studien mit älteren Populationen wurden stärkere Effekte der DI berichtet. Die eingeschlossenen Studien haben allerdings – aufgrund der fehlenden Verblindung und der subjektiven Endpunkterhebung – ausnahmslos ein **hohes Verzerrungspotenzial**, wodurch die Ergebnissicherheit eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass in 11 der 14 Studien ein **Wartelistendesign** für die Kontrollgruppe verwendet wurde. Dieses Studiendesign kann zur Überschätzung von Effekten führen [56]. Außerdem liegen in 6 der 14 eingeschlossenen Studien **Interessenkonflikte** durch finanzielle Verbindungen der Autorinnen und Autoren zu den Herstellerfirmen oder direkte Finanzierung der Studien durch die Herstellerfirmen vor.

Die Endpunkterhebung der in den Metaanalysen zum Vergleich KVT-DI versus keine Behandlung verwendeten Ergebnisse erfolgte im Durchschnitt etwa 3 Monate (zwischen 1,5 und 9 Monate) nach Interventionsbeginn. Diese Ergebnisse liefern also keine Aussage zu langfristigen Effekten. In 8 von 14 Studien wurde in der Interventionsgruppe noch eine zusätzliche Follow-up-Erhebung des Endpunkts GA-Symptomatik im Durchschnitt 10 Monate (zwischen 3 und 36 Monate) nach Interventionsbeginn durchgeführt. Einen Überblick über die berichteten Prä-Post-Effekte in den Interventionsgruppen bietet Tabelle 23. Da aufgrund der Studiendesigns aber bei der Follow-up-Erhebung keine Kontrollgruppe mehr existierte, lässt sich hier nicht feststellen, ob diese Ergebnisse auf Effekte der Interventionen zurückzuführen sind oder nicht.

Nur wenige der eingeschlossenen Studien haben unerwünschte Ereignisse (systematisch) erhoben und berichtet: 2 der 14 Studien, die KVT-DI mit keiner Behandlung verglichen haben

und 4 der weiteren Studien. Darüber hinaus wurden teilweise Aspekte als unerwünschte Ereignisse erhoben, die sich mit der Symptomatik von GA decken (z. B. Ängstlichkeit, Stress). Ob und wie diese von der GA-Symptomatik abgrenzbar waren, wurde in den Studien nicht diskutiert. Aussagen zum **Schadenspotenzial** der untersuchten Interventionen können daher nicht getroffen werden.

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Die Kosten von DI sind ähnlich heterogen wie die Interventionen selbst und hängen teilweise auch von den Nutzerzahlen ab. Die beiden in den RCTs der Nutzenbewertung untersuchten [50,57] und im deutschen DiGA-Verzeichnis gelisteten und damit erstattungsfähigen Anwendungen sind mit Kosten von etwa 230 € für 90 Tage ausgewiesen. Eine Verlängerungsmöglichkeit kann in Anspruch genommen werden, sodass für ein halbes Jahr Nutzung Kosten von etwa 460 €, für ein ganzes Jahr von gerundet 910 beziehungsweise 920 € anfallen. Andere in den RCTs [37-49,51-55,58-61] untersuchte Angebote, die aktuell in Deutschland (zumindest auf Englisch) verfügbar sind, zeigen eine Preisspanne von 0 bis etwa 200 € bei einer Anwendung für 1 Jahr. Dies ist beispielhaft zu sehen, eine Recherche zu möglichen weiteren verfügbaren DI und deren Kosten erfolgte innerhalb des vorliegenden Berichts nicht. Bei DI, die psychologischen Support systematisch inkludieren oder die therapiebegleitend verwendet werden, kommen entsprechende zusätzliche Kosten für psychologische Fachkräfte / Psychotherapie hinzu.

Eine gemäß Psychotherapie-Richtlinie durchgeführte Face-to-Face-**Psychotherapie** – am Beispiel der Verhaltenstherapie im Einzelsetting – kostet gerundet zumindest 1510 € bei 12 Terminen (entsprechend der Kurzzeittherapie laut Richtlinie). Eine Langzeittherapie mit 60 Terminen kann auf Kosten von über 7000 € kommen.⁷ Für die Gruppentherapie gelten gestaffelt niedrigere Preise je nach Teilnehmerzahl (bei der maximalen Gruppengröße von 9 sind die Kosten für die Therapiesitzungen etwa um 40 % geringer [62]).

Bei den beiden SSRI Escitalopram und Paroxetin als **medikamentöse** Vergleichsintervention bleiben die Kosten für eine 6- bis 12-monatige Therapie beim jeweils preisgünstigsten Präparat im Bereich von (gerundet) 30 bis 110 € für Escitalopram und 40 bis 210 € für Paroxetin. Muss die Therapie zu Beginn noch auf die Patientin oder den Patienten eingestellt werden, sind die Kosten aufgrund (anfänglich) geringerer Packungsgrößen und entsprechender ärztlicher Überwachung allerdings höher. Eine engmaschige Überwachung wird laut Fachinformation auch generell oder jedenfalls bei hohem Suizidrisiko vorgesehen.

Bei allen Interventionen wurde davon ausgegangen, dass Arztbesuche zur Abklärung, Diagnose und Therapieverordnung stattfinden. Diese wurden hier nicht miteingerechnet. Für

⁷ Da die Richtlinie zum einen Kurz- und Langzeittherapie unterscheidet, zum anderen Bandbreiten bei der Anzahl der erstattungsfähigen Sitzungen vorsieht, sind die beiden Zahlen als minimaler und maximaler Wert zu verstehen (siehe auch Abschnitt A4.1).

die DI müssen Patientinnen und Patienten außerdem in der Regel ein internetfähiges Endgerät und Internetzugang bereitstellen.

5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden: Jankovic 2022 [67] und Kumar 2018 [66].

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Beide Studien sind Kosten-Nutzwert-Analysen, die eine Markov-Modellierung verwenden und Kosten aus Perspektive der öffentlichen Kostenträger einschließen. Bei Kumar 2018 wird zusätzlich die gesellschaftliche Perspektive berücksichtigt. Beide gehen von einer Patientenpopulation erwachsener Personen mit GA aus, wobei der Anteil von Personen mit einem Wert ≥ 10 auf der GAD-7-Skala bei Kumar 2018 100 % beträgt und bei Jankovic 2022 82 % (und hiervon jeweils der größte Anteil mit einem GAD-7-Score zwischen 10 und 14). Kumar et al. 2018 vergleichen eine auf KVT basierende, von einem Coach begleitete DI mit einer KVT-Einzeltherapie und „treatment as usual“ für das US-amerikanische Gesundheitssystem. Sie gehen von einer Interventionsdauer von jeweils 3 Monaten aus. Jankovic et al. 2022 vergleichen, basierend auf einer Netzwerk-Metaanalyse, verschiedene Strategien für das britische Gesundheitssystem: begleitete / unbegleitete DI, begleitete / unbegleitete digitale Kontrollgruppe (z. B. Sham-Intervention), Arzneimitteltherapie (SSRI, Sertralin), Gruppentherapie (KVT / Achtsamkeitstraining), „treatment as usual“ (inkl. Warteliste). Die Interventionsdauer wird auch hier mit etwa 3 Monaten angenommen, für die SSRI gehen aber – von der Autorengruppe als konservative Annahme bezeichnet – die Kosten einer über 5 Jahre dauernden Therapie ein.

5.2.3 Ergebnisse und Limitationen der gesundheitsökonomischen Evaluationen

Kumar 2018 kommen zum Ergebnis, dass die untersuchte KVT-DI gegenüber der KVT wie auch gegenüber „treatment as usual“ sowohl in einer höheren Zahl an qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALYs) resultiert als auch mit geringeren Gesamtkosten einhergeht. Dabei wird angenommen, dass 70 % der DI-Teilnehmerinnen und DI-Teilnehmer und 42 % der KVT-Teilnehmerinnen und KVT-Teilnehmer durch die Behandlung einen besseren der 3 GAD-7-Gesundheitszustände⁸ erreichen. Erst bei einer KVT-Ansprechrate von 76 % oder mehr, wie das Autorenteam in der Sensitivitätsanalyse berechnet, wird KVT kosteneffektiv im Vergleich zur KVT-DI⁹. Stark limitierend ist allerdings, dass die Effekt-Daten aus völlig unterschiedlichen

⁸ 5-9, 10-14 und 15-21 auf der GAD-7-Skala, siehe auch Anhang Tabelle 39

⁹ Numerische Angaben dazu fehlen in der Publikation.

Quellen stammen, für die DI von einer einarmigen, (offenbar) unpublizierten Pilotstudie und für die KVT von einem Cochrane Review (Hunot 2007, zitiert in Kumar 2018 [63]). Auch werden lediglich univariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Jankovic 2022 kommen demgegenüber zum Ergebnis, dass SSRI eine dominante Strategie gegenüber allen anderen Strategien sind, da sie jeweils im Vergleich sowohl mit einem höheren Zugewinn an QALYs einhergehen als auch mit niedrigeren Kosten. Die Gruppentherapie folgt im Ranking als 2. (und ist dominant gegenüber allen Strategien außer SSRI). Die beiden DI ihrerseits sind dominant gegenüber den beiden Kontrollgruppen (begleitete / unbegleitete digitale Kontrollgruppe) und gegenüber „treatment as usual“¹⁰. Die Ergebnisunsicherheit ist jedoch sehr niedrig (weite, überlappende Konfidenzintervalle / niedrige Wahrscheinlichkeitswerte in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse¹¹). Für die SSRI-Strategie flossen innerhalb der Netzwerk-Metaanalyse lediglich die Effekt-Daten einer sehr kleinen 3-armigen RCT zum Vergleich einer KVT-basierten DI mit einer Kontrollintervention und Sertralin ein (Christensen 2014 [53]), für die Gruppentherapie jene von 2 Studien (Navarro-Haro et al. 2019 und Topper et al. 2017, beide zitiert in Saramago et al. 2021 [36]). Christensen 2014 wurde für die Nutzenbewertung im vorliegenden Bericht aufgrund hoher Abbruchraten nicht berücksichtigt¹², die beiden anderen Studien waren aufgrund anderer Kriterien für den vorliegenden Bericht auszuschließen (siehe Abschnitt A8.1.2). Die Autorinnen und Autoren merken selbst an, dass die hohe Ergebnisunsicherheit keine verlässlichen Schlussfolgerungen zulässt. Limitierend kommt auch hinzu, dass bei der SSRI-Strategie zwar eine sehr lange Behandlungsdauer und ein britischen Leitlinien entsprechend relativ dichtes Monitoring eingerechnet wurden, andererseits wurden, soweit ersichtlich, keine Annahmen zur Einbeziehung unerwünschter Effekte getroffen.

Die Qualität der vom KVT-DI-Hersteller finanziell unterstützten ökonomischen Evaluation von Kumar 2018 ist aufgrund der oben schon dargelegten Limitation bei den Effekt-Daten und mangelnder Transparenz bei der Darstellung der Sensitivitätsanalyse als niedrig zu beurteilen. Die Autorinnen und Autoren bezeichnen ihre Studie eingangs als Fall- beziehungsweise Anwendungsstudie im Rahmen der Entwicklung eines Modells und Analyseframeworks zur Einschätzung der Kosteneffektivität von KVT-DI für Personen mit GA. Die Qualität der ökonomischen Evaluation von Jankovic 2022 ist als weitgehend gut zu beurteilen, wobei

¹⁰ Zu beachten ist aber, dass die DI in diese Modellierung mit einer Nullkostenannahme eingingen (dass also lediglich Kosten für den therapeutischen Support bei den begleiteten DI eingerechnet wurden). Eine Schwellenwertanalyse war geplant, wurde für diesen Vergleich (DI versus Kontrolle) aufgrund des Gesamtergebnisses aber nicht durchgeführt.

¹¹ Für die SSRI errechnete das Autorenteam bei einer Zahlungsbereitschaft von 15 000 Pfund pro QALY eine Wahrscheinlichkeit von (nur) 43 %, dass die Intervention tatsächlich kosteneffektiv ist.

¹² Zudem war ihre statistische Power unzureichend (siehe Abschnitt 4.2).

kritisch zu sehen ist, dass auf die Qualität der SSRI-Effekt-Daten und die Frage der Einbeziehung von unerwünschten Effekten nicht eingegangen wird. Inkrementelle Ergebnisse werden nur für den Vergleich aller (anderen) Interventionen zur dominanten Intervention SSRI dargestellt. Für die Fragestellung des vorliegenden Berichts einschränkend ist aber insbesondere, dass die DI mit einer Nullkostenannahme ins Modell eingehen. Eine Schwellenwertanalyse für Interventionskosten >0 war geplant, wurde aufgrund des Ergebnisses (SSRI dominant gegenüber allen anderen Interventionen) nach Autorenauskunft aber nicht durchgeführt. Damit kann für den Vergleich der beiden DI (begleitet und unbegleitet) zu den Kontrollgruppen (wie z. B. Sham-Intervention, Warteliste oder „treatment as usual“) nur gesagt werden, dass die DI eine dominante Strategie sind, wenn sie nichts kosten. Unklar ist aber, bis zu welcher Höhe der Interventionskosten sie hier eine dominante Intervention bleiben beziehungsweise bei der zugrunde gelegten Zahlungsbereitschaft von 15 000 Pfund pro QALY noch kosteneffektiv sind.

Die Übertragbarkeit der beiden Studien auf die im vorliegenden Bericht zu untersuchende Fragestellung ist in Bezug auf die Höhe der herangezogenen Kosten-Inputs eingeschränkt, auch werden in beiden Studien mögliche unerwünschte Ereignisse nicht als Endpunkt berücksichtigt und die Effekt-Daten bei Kumar 2018 aus einer einarmigen Pilotstudie bezogen. Die in Kumar 2018 untersuchte Intervention Lantern ist nicht mehr verfügbar, da das Unternehmen die Tätigkeit beendet hat [37].

Eine Aussage für den deutschen Versorgungskontext zur Kosteneffektivität von DI bei GA ist auf Basis der 2 eingeschlossenen Studien nicht möglich.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Betroffene mit GA stehen häufig unter einem deutlichen Leidensdruck (siehe Abschnitt 1.2.1). Digitalen Gesundheitsinterventionen wird im Allgemeinen und auch im Zusammenhang mit psychischen Störungen ein hohes Potenzial im Hinblick auf Zugang und Nutzung von Versorgungsangeboten zugesprochen [64-68]. Gleichzeitig besteht ein breiter Fundus an Literatur, in dem ethische Herausforderungen im Zusammenhang mit digitalen Gesundheitstechnologien thematisiert werden. Bei der Behandlung ethischer Aspekte im Zusammenhang mit digitalen Gesundheitsinterventionen und psychischen Störungen fehlt in der Literatur weitgehend eine Differenzierung zwischen unterschiedlichen psychischen Störungen, auch wenn Angststörungen explizit genannt werden [66,69,70]. Ebenso werden in der gefundenen Literatur zu ethischen Aspekten von digitalen Gesundheitsinterventionen weitgehend keine ethischen Differenzierungen zwischen browser- und App-basierten Ansätzen sowie zwischen gezielt angeleiteten und nicht angeleiteten Interventionen beziehungsweise Stand-alone-Lösungen vorgenommen [69,71]. Auch wenn die ethischen Herausforderungen der unterschiedlichen Anwendungsformen sehr ähnlich sind, ist anzunehmen, dass sich insbesondere bei Stand-alone-Lösungen manche ethischen Problemstellungen noch gravierender stellen.

Im Folgenden werden die identifizierten ethischen Aspekte entlang der Prinzipien von Beauchamp und Childress [27] zusammenfassend dargestellt.

In der Literatur wird das Potenzial von DI bei psychischen Störungen in der **Förderung des Patientenwohls durch einen niederschweligen Zugang zu psychiatrischen und psychotherapeutischen Versorgungsangeboten gesehen**. Angenommen wird, dass insbesondere Patientengruppen von diesem Angebot profitieren könnten, die einen erschwerten Zugang zu entsprechenden Versorgungsangeboten haben, beispielsweise durch räumliche Distanz, Angst vor Stigmatisierung aufgrund einer psychischen Erkrankung [64-67,69], oder weil sie auf einen Therapieplatz warten [66,69].

In der Literatur wird als weiterer Vorteil von DI bei psychischen Störungen ein **Zugewinn an Autonomie und Selbstbestimmung** der Nutzerinnen und Nutzer hervorgehoben [65,66,69]. Möglichkeiten der Autonomie werden insofern erhöht, als Nutzerinnen und Nutzer selbst bestimmen können, wann und in welchem Tempo sie Angebote des (App-)Programms nutzen, und dadurch befähigt sind, ihre individuellen Ressourcen selbstbestimmten Handelns besser zu nutzen. Durch die Ermöglichung selbstständigen Lernens kann das Gefühl der „Selbstwirksamkeit“ und Selbstkontrolle gestärkt werden [65,66,69]. Um die Autonomie der Nutzerinnen und Nutzer zu unterstützen, benötigen medizinische und therapeutische Fachkräfte fundiertes Wissen zu Möglichkeiten und Grenzen von Apps [66]. Selbstbestimmte

Entscheidungen in diesem Zusammenhang setzen ebenso eine evidenzbasierte, partizipative, prozesshafte und transparente Aufklärung voraus. Laut Rubeis und Steger wurden allerdings Form und Qualität einer adäquaten Aufklärung in der Literatur bisher selten thematisiert [66].

Die Erleichterung des Zugangs zu psychiatrischen und psychotherapeutischen Versorgungsangeboten durch DI und die Stärkung der Autonomie der Nutzerinnen und Nutzer bei der Inanspruchnahme stehen auch im Zusammenhang mit der Erwartung, **bestehende Ungleichheiten in der gesundheitlichen Versorgung ausgleichen** zu können. Gleichzeitig zeigen (internationale) Studien, dass digitale Gesundheitstechnologien generell mehr in städtischen Gebieten, von Menschen mit höherem Bildungsniveau und einem höheren ökonomischen Status sowie von jüngeren Menschen genutzt werden und weniger von Angehörigen ethnischer Minderheiten und Menschen mit sprachlichen Barrieren [68,72]. Darüber hinaus führen Rubeis und Ketteler in ihrem Beitrag aus, dass Personen mit schweren und rezidivierenden psychischen Störungen nicht im gewünschten Ausmaß profitieren könnten. Das gilt auch für Personen mit geringer Gesundheits-, Lese-, Schreib- und Medienkompetenz und geringer Affinität zu internet- beziehungsweise mobilgestützten Interventionen [69]. **Bestehende Ungleichheiten können somit verstärkt werden**, wenn digitale Versorgungsangebote mit dem Ziel, bestehende Versorgungslücken auszugleichen, flächendeckend eingeführt werden, ohne aber die Bedürfnisse und Merkmale jener Patientengruppen zu berücksichtigen, die von digitalen Angeboten aus den angeführten Gründen gar nicht profitieren können. Zudem können **neue Zugangsbarrieren** zur Gesundheitsversorgung durch Kosten für Endgeräte oder Apps entstehen, die für sozial schwächere Personen nicht leistbar sind, oder für Personen, die in Regionen mit mangelhafter Internetverbindung beziehungsweise Netzdichte leben [64,65].

Um Gleichberechtigung bei der Akzeptanz und Nutzung zu gewährleisten, müssen die digitalen Versorgungsangebote, die bei der Behandlung von GA eingesetzt werden, außerdem ein **tatsächlich nutzerfreundliches und partizipatives Design aufweisen** [72]. Darüber hinaus müssen Ressourcen und Zeit für **durchdachte Verbreitungs- und Implementierungsstrategien** bereitgestellt und ein **ausreichender technischer Support** für die Nutzerinnen und Nutzer gewährleistet werden [72].

Im Sinne von Verteilungsgerechtigkeit gilt es, **vulnerable Gruppen in den Blick** zu nehmen. Dazu gehören unter anderem **Kinder und Jugendliche**. Die WHO schätzt, dass rund 20 % der Kinder und Jugendlichen weltweit an einer psychischen Erkrankung leiden und damit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine fast doppelt so hohe Erkrankungsrate aufweisen. Angststörungen sind die häufigsten psychischen Störungen des Kindes- und Jugendalters [67,71,73,74]. Der vorliegende Bericht untersucht Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre; es konnte jedoch keine relevante Studie für die Gruppe der Jugendlichen mit GA identifiziert werden. Hochvulnerable Gruppen mit besonderem Betreuungsbedarf gibt es auch unter

geflüchteten Menschen [75]. **Geflüchtete Menschen** weisen eine hohe Prävalenz an psychischen Störungen auf, unter anderem auch an Angststörungen [76]. Wirz et al. weisen in ihrer Studie darauf hin, dass die Wirksamkeit digitaler Interventionen bei geflüchteten Menschen mit psychischen Störungen bisher wenig untersucht wurde, und sprechen an, dass Geflüchtete bei bisherigen Onlineangeboten im Zusammenhang mit psychischer Gesundheit eine hohe Abbruchrate aufweisen [75].

DI wird das Potenzial zugeschrieben, das Gesundheitssystem leistungsfähig zu halten trotz steigenden Versorgungsbedarfs [66,69,70]. Groß und Schmidt weisen darauf hin, dass DI insbesondere als **Stand-alone-Lösung nicht in die gewachsenen Gesundheitsstrukturen integriert sind** und dass derzeit eine systematische Einbettung in Gesundheits- und Versorgungskonzepte fehlt [65].

Um dem **Prinzip des Nichtschadens** zu entsprechen, werden von mehreren Autorinnen und Autoren **einheitliche Qualitätskriterien** für digitale Gesundheitsanwendungen gefordert sowie eine **allgemein konsentierten Methode zu deren ethischer Bewertung und Einordnung** [73,77,78]. Darüber hinaus machen Rubeis und Steiger darauf aufmerksam, dass Medizinprodukte geringeren Auflagen bei der Markteinführung unterliegen als Arzneimittel [66]. Ebenso sind **Fragen der Haftung sowie des Umgangs mit Patientendaten** zu berücksichtigen [65,70,79]. Während für Produkte im DiGA-Verzeichnis Richtlinien hinsichtlich dieser Punkte in der Digitalen Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV) festgelegt sind, bleiben bei Produkten, die außerhalb des DiGA-Verzeichnisses verfügbar sind, Fragen offen. Um Schaden zu vermeiden, sollte der **Begleitforschung mehr Bedeutung zugemessen** werden [65]. Dabei sollte ein **stärkeres Augenmerk auf unerwünschte Effekte** gelegt werden und es muss auch danach gefragt werden, welche Patientengruppen vom Einsatz von DI nicht profitieren und in welchen Fällen sich dieser Einsatz schädlich auf das Patientenwohl auswirkt [68-70]. Nicht zuletzt gilt es, Fragen nach ethischen Implikationen nichtangeleiteter Anwendungen stärker nachzugehen [66].

6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Für die Analyse sozialer Aspekte wurden insbesondere Studien herangezogen, welche die Perspektive der Nutzerinnen und Nutzer sowie von Expertinnen und Experten zu Themen wie Präferenzen, Akzeptanz, Nutzungsbedingungen und Herausforderungen im Zusammenhang mit GA und internet- beziehungsweise mobilgestützten Interventionen untersucht haben. Ebenso herangezogen wurden die Ergebnisse der Betroffenenbefragung (siehe Abschnitte 3.5 und A11). Die Ergebnisse der 5 geführten Interviews stehen nicht in Konkurrenz zu den Ergebnissen der einbezogenen Studien, vielmehr dienen die Erfahrungen der befragten Personen der Verdeutlichung beziehungsweise der Konkretisierung unterschiedlicher Aspekte, die in Studien auf einer höheren Abstraktionsebene dargestellt sind.

In der Literatur wird häufig hervorgehoben, dass die Berücksichtigung der persönlichen Situation, der unterschiedlichen Fähigkeiten und technischen Kompetenzen der Nutzerinnen und Nutzer sowie ihrer Behandlungspräferenzen die Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit, Akzeptanz und Therapietreue erhöhen können [80-83]. Als **Behandlungspräferenz** wird in den einbezogenen Studien häufig der persönliche Kontakt (**Face-to-Face-Therapie**) zur Therapeutin oder zum Therapeuten herausgestellt [81,84-87]. Diese Präferenz zeigt sich auch in der Betroffenenbefragung.

Aspekte wie Erwartungen, Vertrauen in die Wirksamkeit, Motivation und Therapietreue sind miteinander verwoben und wichtig für einen Behandlungserfolg, auch bei internet- und mobilgestützten Interventionen. Huckvale et al. [88] sprechen in ihrer Studie an, was auch in der Betroffenenbefragung zum Ausdruck gebracht wurde: Eine hohe Variabilität der Stimmung bei von GA betroffenen Menschen ebenso wie vorübergehend aufkommende Krisengefühle und die Heterogenität der Symptome auf individueller Ebene stellen große Herausforderungen für eine Therapietreue dar. Diese Herausforderungen machen es aus Sicht von Huckvale et al. schwer, eine „Einheits-App“ bereitzustellen, die für eine bestimmte Person zu einem bestimmten Zeitpunkt relevant ist [88]. Ein ähnlicher Aspekt wird von Weisel et al. in ihrer Studie hervorgehoben, dass nämlich neben einer **Überforderung durch Inhalt und Tempo auch die mangelnde Individualisierung** des Programms einen **hinderlichen Faktor der Nutzung** darstellt [89]. Dieser Aspekt wird auch in der Betroffenenbefragung mehrmals angesprochen. Eine der interviewten Personen drückt es im Interview folgendermaßen aus: „Die App war zu breit angelegt: Depressionen, Suizidgedanken, Angststörungen et cetera. Die Maßnahmvorschläge waren unglaublich. Da habe ich mir gedacht, ich glaube nicht, dass sie wissen, wovon sie da reden. Da habe ich gleich gemerkt, die können mir gar nicht helfen.“ Eine andere befragte Person spricht davon, dass die von ihr verwendeten Apps ihre Lebensrealität in der Situation überhaupt nicht getroffen hätten. Bis auf 1 der befragten Personen hatten alle rasch das Vertrauen in die Wirksamkeit der von ihnen verwendeten App-Programme verloren und hatten nicht das Gefühl, dass sie ihnen helfen können. Dass auch die **ständige Präsenz von Apps ein hinderlicher Faktor sein** kann, wird von Schütz und Urban angesprochen [70]. Auch in der Betroffenenbefragung wird von mehreren Personen thematisiert, dass Motivation und Engagement dadurch beeinträchtigt wurden. Die mit den App-Programmen verbundenen Erinnerungen und Handlungsaufforderungen wurden zum Teil als Stress und störend wahrgenommen oder lösten das Gefühl aus, abhängig zu werden. Eine Betroffene empfand die Erinnerungen zwar nicht als negativ, ignorierte sie jedoch mit der Zeit eher, sodass sie auch an Wirkkraft verloren.

Als **Gründe für einen Abbruch** nannten in der Betroffenenbefragung 1 Person die Kosten für die App, 1 weitere Person das Ende des Forschungsprojekts und 3 Personen fehlende Wirksamkeit und damit verbundene negative Gefühle und eine wahrgenommene Verschlechterung der Symptome. Eine Betroffene sagte: „Ich hatte das Gefühl, es

verschlimmert meinen Zustand, mit den Dingen konfrontiert zu sein, die man nicht schafft.“ Eine andere Betroffene meinte, dass sie sich „durch dieses gut gelaunte Reden“ noch schlechter gefühlt habe und dass der Umstand, dass die App keine Wirkung zeigte, das Gefühl ausgelöst habe: „Wie schrecklich bin ich beieinander“.

Als wesentliche Aspekte für die Therapieadhärenz bei einer App-Anwendung sind auch das **Engagement und die Begeisterung von Therapeutinnen und Therapeuten** für die Intervention **beziehungsweise** eine klare **Empfehlung** diesbezüglich zu nennen [90,91] [Betroffenenbefragung, siehe Abschnitt A11].

Dass soziodemografische und sozioökonomische Unterschiede in der Nutzung und im Nutzen internet- und mobilgestützter Gesundheitsinterventionen bestehen, wurde bereits in den Ergebnissen zu den ethischen Aspekten ausgeführt. **Ältere Menschen** zeigen im Zusammenhang mit psychischer Gesundheit eine stärkere Präferenz für eine nicht digitale Behandlung [81,92,93]. Nichtsdestotrotz können digitale Interventionen auch bei dieser Zielgruppe erfolgreich sein, wenn sie benutzerfreundlich und auf die Bedürfnisse der Zielgruppe zugeschnitten sind, wie Riadi et al. [93] in ihrer systematischen Übersichtsarbeit aufzeigen.

Smart et al. zeigen, dass **Jugendliche** im Alter zwischen 13 und 17 Jahren zwar die Bequemlichkeit von Onlinesitzungen schätzen, aber dennoch persönliche Sitzungen präferieren [94]. Dewa et al. analysieren in ihrer Studie Evidenz und Auswirkungen von hochwertigen sozialen Beziehungen im Rahmen von DI bei der Behandlung von Angstzuständen und Depressionen bei **jungen Menschen** im Alter zwischen 14 und 24 Jahren. Sie kommen zu dem Schluss, dass hochwertige soziale Beziehungen eine wichtige und oftmals unterschätzte Komponente darstellen, welche die Wirksamkeit von DI bei Depressionen und Angstzuständen bei jungen Menschen unterstützen kann. Auf Basis ihrer Untersuchung stellen sie heraus, dass sich hochwertige Beziehungen unter anderem durch eine umfassende Verbundenheit, Vertraulichkeit und das Gefühl der Zugehörigkeit auszeichnen, während die Trennung von der realen Welt und die fehlende Wahrnehmung der Körpersprache als hindernd wahrgenommen werden [95].

Weil Menschen mit **Migrationshintergrund und Geflüchtete** eine hohe Prävalenz an psychischen Störungen aufweisen und gleichzeitig mit Zugangsbarrieren zu einer adäquaten Versorgung konfrontiert sind, sind kultursensible Angebote und Kompetenzen der Behandlerinnen und Behandler notwendig [69,75,76]. Dass Migrantinnen und Migranten auch im Rahmen der Nutzung und des Nutzens von internet- und mobilbasierten Interventionen bei Angststörungen als heterogene Gruppe wahrgenommen werden müssen, zeigt eine Studie aus Australien: Die Ergebnisse der Intervention sind dann positiv und mit autochthonen Personengruppen vergleichbar, wenn es sich um Migrantinnen und Migranten mit hohem formalem Bildungsstand handelt [96].

6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

In Deutschland schuf das Digitale Versorgungsgesetz (DVG) eine gesetzliche Basis für die Verordnung und Erstattung von DI nach wissenschaftlicher Bewertung und Aufnahme im DiGA-Verzeichnis. Eine Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis ist nur für Medizinprodukte der Klasse I oder IIa möglich¹³. Diese werden definiert als DI, die zur „Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten“ bestimmt sind [97]. Diese Zweckbestimmung beruht allerdings auf einer Eigendefinition der Hersteller. Grundsätzlich kann eine DI, die ähnliche Inhalte hat wie die im vorliegenden Bericht untersuchten DI (Prinzipien und Elemente von KVT, CBM, PDT), als Medizinprodukt deklariert werden oder auch nicht. Neben der Voraussetzung der Zertifizierung als Medizinprodukt der Klasse I oder IIa kommen bei Antrag auf Zulassung im DiGA-Verzeichnis noch weitere Bestimmungen gemäß DiGAV zum Tragen, insbesondere betreffend Sicherheit, Funktionstauglichkeit, Datenschutz, Interoperabilität, Benutzerfreundlichkeit und Werbefreiheit [14].

DiGA werden durch die GKV erstattet, wenn ein entsprechender Antrag beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gestellt wurde und eine Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis erfolgte. Hierfür ist eine Verschreibung durch Ärztinnen oder Ärzte beziehungsweise Psychotherapeutinnen oder Psychotherapeuten oder eine bestehende Diagnose notwendig. Andere DI müssen in der Regel privat bezahlt werden.

Für die nicht im DiGA-Verzeichnis enthaltenen DI gelten verschiedene Gesetze und Verordnungen. Diese umfassen bei entsprechender Zweckbestimmung das Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz (MPDG). In diesem Fall müssen DI eine CE-Kennzeichnung erhalten, damit sie auf dem deutschen Markt vertrieben werden können. Unabhängig von der Einstufung als Medizinprodukt gelten für alle DI datenschutzrechtliche Bestimmungen laut DSGVO. Zudem unterliegen DI, die medizinische oder therapeutische Wirkungen versprechen oder bewerben, den Bestimmungen des Heilmittelwerbegesetzes (HWG) [98]. Hersteller von DI, die als Apps angeboten werden, verpflichten sich in einer Vertriebsvereinbarung mit dem jeweiligen App-Store, bestimmte Richtlinien einzuhalten [99-102]. Diese umfassen unter anderem Bestimmungen zu Datenschutz, unangemessenen Inhalten, Täuschung, geistigem Eigentum, unerwünschter Software und Malware, sind jedoch nicht über die verschiedenen App-Stores hinweg identisch. Ob und wie die Einhaltung dieser Richtlinien überprüft wird, lässt sich nicht beurteilen.

¹³ Am 30.08.2023 wurde vom Bundeskabinett das Vorhaben zum Digital-Gesetz (DigiG) beschlossen, welches vorsieht, die DiGA-Bestimmungen auf Medizinprodukte der Risikoklasse IIb auszuweiten (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/gesetze-und-verordnungen/guv-20-lp/digig.html>).

6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

Aus organisatorischer Sicht stellen digitale Interventionen eine Chance dar, psychotherapeutische Versorgungslücken oder Versorgungsengpässe entweder als Überbrückungslösung oder als Alternative zu einer Face-to-Face-Therapie zu mildern. Dementsprechend bewerteten auch in einer Umfrage aus dem Jahr 2021 etwa 2 Drittel der befragten deutschen Ärztinnen und Ärzte beziehungsweise Therapeutinnen und Therapeuten die Verordnungsfähigkeit von DI über das DiGA-Verzeichnis als positiv. Allerdings stuften in derselben Umfrage fast 90 % der Befragten ihr eigenes Wissen bezüglich DiGA als unzureichend ein [103].

7 Diskussion

7.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Für das britische Gesundheitssystem wurde im Jahr 2022 ein HTA-Bericht (Gega 2022 [104]) publiziert, dem die für den vorliegenden Bericht als Basis verwendete systematische Übersichtsarbeit (Basis-SÜ, Saramago 2021 [36]) zugrunde liegt und der des Weiteren eine Suche nach ökonomischen Evaluationen sowie eine gesonderte ökonomische Evaluation durchführte (Jankovic 2022, siehe Abschnitt A4.2.2). Die Autorinnen und Autoren der Basis-SÜ (Saramago 2021) leiteten aus ihren Netzwerk-Metaanalysen keine Nutzensaussagen ab, da die errechneten Konfidenzintervalle sehr breit waren und den Nulleffekt einschlossen. Eine Ausnahme bildete der Vergleich zu medikamentöser Therapie (Sertralin). Dieser beruhte allerdings auf nur einer einzelnen, für den vorliegenden Bericht wegen unzureichender statistischer Power und hoher Drop-out-Raten auszuschließenden RCT [53] (siehe Abschnitt 4.2). Auch in der gesamthaften Betrachtung des HTA-Berichts verweisen Gega et al. 2022 auf die niedrige Ergebnissicherheit und Limitationen. Dies vorausgeschickt, sehen sie jedoch einen möglichen Trend, dass DI eine Rolle als „Behandlung erster Wahl“ gegenüber keiner Behandlung oder etwa einem reinen Monitoring zukommen könnte (nicht jedoch gegenüber anderen therapeutischen Interventionen).

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung des vorliegenden Berichts unterscheiden sich deutlich von Saramago 2021: In der Nutzenbewertung dieses Berichts wurde ein mittelstarker Effekt von KVT-DI gegenüber keiner Behandlung berechnet. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind homogen, die Ergebnissicherheit der Nutzensaussage wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Diese Unterschiede lassen sich durch einen sehr unterschiedlichen Studienpool erklären: zum einen aufgrund der aktuelleren Suche (etwa die Hälfte der eingeschlossenen Studien wurden nach dem letzten Suchdatum der Basis-SÜ publiziert), zum anderen aufgrund strengerer Einschlusskriterien hinsichtlich der Population (6 Studien, die in der Basis-SÜ eingeschlossen waren, erfüllten nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts hinsichtlich des GA-Status der Teilnehmenden).

7.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

Die 2021 publizierte S3-Leitlinie [5] empfiehlt KVT-basierte Internetinterventionen zur Überbrückung oder therapiebegleitend explizit nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme. Dies wäre im Kontext der aktuell vorliegenden Ergebnisse eventuell zu differenzieren beziehungsweise auf weitere Behandlungs- und Therapiemethoden wie Mindfulness auszudehnen. Ein direkter Widerspruch zu dieser Aussage zeichnet sich jedoch nicht ab.

7.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Für den Endpunkt GA-Symptomatik wurden im vorliegenden Bericht verschiedene Instrumente zusammengefasst, die bezüglich ihrer Eignung als Screeninginstrument auf GA

hinreichend geprüft und validiert wurden (siehe Abschnitte 3.1 und A3). Neben diesen Instrumenten wurde in den eingeschlossenen Studien noch eine Reihe an **weiteren Instrumenten** verwendet, die Ängstlichkeit oder Sorgen messen; diese wurden im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die für das GA-Screening validierten Instrumente besser geeignet sind, um die relevanten Effekte zu messen, und dass die weiteren verwendeten Instrumente keinen zusätzlichen Informationsgewinn gebracht hätten. Außerdem wurde eine Vielzahl an Instrumenten, die verschiedene andere Symptomatiken erheben (z. B. Depressivität), verwendet. Diese zusätzlichen Ergebnisse werden im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

Die Literatursuche in Studienregistern dient vor allem der zusätzlichen Identifikation von abgeschlossenen Studien sowie von Ergebnissen. Da eine Suche ohne Einschränkungen zu viele Treffer erzielte, wurden mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung die Treffer auf Studien mit Ergebnissen eingeschränkt. Es können somit keine Aussagen gemacht werden, zu welchen Endpunkten oder Parametern in den kommenden Jahren (weitere) Forschungsergebnisse vorliegen könnten.

7.4 Charakteristika der Intervention und der Vergleichsinterventionen

Die Intervention erlaubt eine **Vielzahl unterschiedlicher Ausgestaltungsmöglichkeiten** auf inhaltlicher, technischer und organisatorisch-personeller Ebene: Über die Hälfte der Studien beruhte auf Prinzipien der KVT und /oder Mindfulness, einige andere verwendeten beispielsweise Prinzipien der CBM oder waren auf bestimmte Subgruppen zugeschnitten. Der überwiegende Teil der DI (soweit angegeben) stellte die Intervention über eine Website bereit, nur wenige über eine App. Die DI wurden teils mit, teils ohne (persönliche) Betreuung angeboten, wobei die Art und Rolle der Betreuung – ein Faktor mit hoher Relevanz für Kosten und Versorgungsplanung – sehr unterschiedlich ausfielen.

Trotz dieser möglichen Differenzierungen waren die Ergebnisse der Metaanalyse in der Nutzenbewertung homogen und verschiedene Subgruppenanalysen zeigten keine Unterschiede (siehe Abschnitt 4.5). Gerade zum Faktor **Ausmaß und Ausgestaltung der begleitenden Betreuung** ließen sich mögliche Auswirkungen auf die Effektivität der DI jedoch gar nicht statistisch untersuchen. Die Beschreibungen in den Studienpublikationen waren in ihrem Detailgrad zu unterschiedlich, um eine sinnvolle Einteilung für Subgruppenanalysen vorzunehmen. Ein direkter Vergleich einer KVT-DI mit und ohne Betreuung wurde nur in der Studie Dear 2015 untersucht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede berichtet, die Ergebnisse dieser einzelnen Studie mit hohem Verzerrungspotenzial sind jedoch nicht ausreichend, um eine Nutzensaussage abzuleiten.

Einige Autorinnen und Autoren [88,89] ebenso wie interviewte Betroffene sprechen hinsichtlich der Intervention die Wichtigkeit vielfältiger Individualisierungsmöglichkeiten an, wohingegen eine „Einheits-App“ als für diese Zielgruppe nicht passend empfunden wird.

Zumeist werden die DI in den Studien mit unbehandelten Kontrollgruppen oder Wartelisten verglichen, teils (in jeweils allen verglichenen Gruppen) mit Begleitmedikation. Aussagekräftige **Vergleiche der DI zu Face-to-Face-KVT oder Pharmakotherapie** liegen hingegen nicht vor. Das könnte teilweise damit zusammenhängen, dass von den DI gar kein Anspruch auf Ersatz dieser Therapiemöglichkeiten erhoben wird. Systematische Übersichtsarbeiten, die die Wirksamkeit von Face-to-Face-KVT bei Angststörungen im Allgemeinen oder GA im Speziellen auf die Reduktion von Angstsymptomatik im Vergleich zu keiner Behandlung untersuchten, berichteten gepoolte Effekte, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie der im vorliegenden Bericht berechnete Effekt [105,106]. Angesichts der häufig anzutreffenden Hoffnung, dass DI einem ungleichen Zugang zur (psychotherapeutischen) Versorgung entgegenwirken können – ungleich z. B. aufgrund von Personalmängeln, geografischen Versorgungslücken oder wegen Angst vor Stigmatisierung / direkter persönlicher Konfrontation – wäre der direkte Vergleich zumindest zur Face-to-Face-KVT jedoch wichtig.

7.5 Implementierung im Gesundheitswesen

Generell wird in der zusammenfassenden Betrachtung deutlich, dass für die erfolgreiche Implementierung von DI im Gesundheitswesen mehrere Anforderungen zu berücksichtigen sind. Einige wichtige Punkte sind für den Erstattungssektor (DiGA-Verzeichnis) geregelt: klare Deklaration der Zweckbestimmung des Produkts und Zertifizierung als Medizinprodukt, Vorliegen einer deutschsprachigen Version beziehungsweise einer erprobten / validierten deutschsprachigen Übersetzung, leicht zugängliche Information zu verfügbaren DI, zur zugrunde liegenden Evidenz und zur Verortung im Behandlungsablauf, Fragen der rechtlichen Absicherung etwa in Hinblick auf Datenschutz. Außerhalb des Erstattungssektors ist der Markt sehr heterogen und weniger reguliert – etwa auch bei im Ausland entwickelten oder über ausländische Websites bezogenen DI. Gleichzeitig haben DI eine verglichen mit vielen anderen gesundheitlichen Interventionen niedrige Zugangsschwelle beziehungsweise einen teils „spielerischen“ Zugang. Hier ist die ausreichende Dissemination der vorgenannten Informationen sowohl für Betroffene als auch für therapeutisches / ärztliches Personal wichtig, um sich einen verlässlichen Überblick über vorhandene Angebote zu verschaffen.

Eine Stakeholderbefragung bei Gega 2022 ergab, dass DI in der praktischen Erfahrung deutlich weniger zur Krankheitsgenesung beitragen, als in Forschungsergebnissen berichtet. Eventuell spielen Motivation und Adhärenz in der Praxis eine andere Rolle als im Studiensetting. Auch kann das in vielen Studien für die Kontrollgruppe verwendete Wartelistendesign zur Überschätzung von Effekten führen [56]. Aus den ethischen und sozialen Aspekten wird

jedoch auch deutlich, dass in der Gestaltung der DI nicht nur die generelle Forderung nach hoher Benutzerfreundlichkeit wichtig ist, sondern auch ein Eingehen auf nach Alter und ethnischer / kultureller Zugehörigkeit differenzierte Zielgruppen. Relativierend für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in die Praxis kann auch sein, dass es unter Betroffenen häufig eine ausgeprägte Präferenz für den persönlichen Kontakt gibt (siehe Abschnitt 6.2).¹⁴

¹⁴ Im Vorhaben zum DigiG (beschlossen vom Bundeskabinett am 30.08.2023) ist mittlerweile eine anwendungsbegleitende Erfolgsmessung vorgesehen, die Ergebnisse sollen im DiGA-Verzeichnis veröffentlicht werden [107].

8 Schlussfolgerung

Die aktuelle Studienlage liefert Hinweise auf **einen Nutzen** von auf **kognitiver Verhaltenstherapie basierenden digitalen Interventionen** im Vergleich zu keiner Behandlung in Bezug auf Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Alltagsfunktionen. Allerdings weisen alle eingeschlossenen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf, wodurch die Ergebnissicherheit eingeschränkt ist. Für den Endpunkt GA-Diagnose (Remission) liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren oder geringeren) Nutzen vor, zu den Endpunkten Mortalität, Rückfallrisiko und Selbstwirksamkeit wurden keine Daten berichtet. Auch zum Schadenspotenzial liegen keine Anhaltspunkte vor, da **unerwünschte Ereignisse** in den Studien kaum erhoben wurden. Für eine weitere untersuchte Intervention – basierend auf einer Mischung aus kognitiver Verhaltenstherapie und Cognitive Bias Modification – wurde ein Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf GA-Diagnose (Remission), nicht jedoch in Bezug auf GA-Symptomatik gefunden (die weiteren Endpunkte wurden für diese Intervention nicht untersucht). Zu allen weiteren Vergleichen – auf kognitiver Verzerrungsmodifikation basierende digitale Interventionen im Vergleich zu Sham-Interventionen und Head-to-Head-Vergleichen zwischen digitalen Interventionen mit unterschiedlichen Ausgestaltungen – liegen keine Anhaltspunkte für einen (höheren oder geringeren) Nutzen in Bezug auf einen der untersuchten Endpunkte vor.

Digitale Interventionen ohne therapeutische Begleitung oder mit nur rudimentärer persönlicher Betreuung sind in Deutschland **kostengünstiger** als Psychotherapie im Einzelsetting, können aber je nach Produkt teurer als medikamentöse Therapie sein. Schlussfolgerungen zur **Kosteneffektivität** der digitalen Interventionen für das deutsche Gesundheitssystem erlauben die 2 identifizierten ökonomischen Studien nicht.

Aus **ethischer** Sicht steht auf der einen Seite die Erwartungshaltung, dass digitale Interventionen bei ausreichend erwiesener Wirksamkeit zu Verbesserungen beim Zugang zu Gesundheitsleistungen führen (etwa während der Wartezeit auf einen Therapieplatz) und Zugewinne an Autonomie und Selbstbestimmung generieren können. Auf der anderen Seite können diese positiven Effekte aber nur dann – über verschiedene Zielgruppen hinweg – eintreten, wenn die Implementierung von entsprechenden flankierenden Maßnahmen begleitet wird und digitale Interventionen zielgruppengerecht gestaltet sind. Hier ist begleitende (qualitative) Forschung wichtig. Darüber hinaus nimmt bei den **Patientenpräferenzen** nicht nur die Individualisierung des digitalen Angebots einen hohen Stellenwert ein, sondern auch die persönliche (also nicht digitale) Betreuung. Nicht alle Betroffenen sind also mit digitalen Interventionen überhaupt erreichbar, und der individuellen und gut beratenen Entscheidung (für oder gegen die Nutzung einer DI oder für die Auswahl einer bestimmten DI aus den verfügbaren) kommt – über verschiedene Altersgruppen und sozioökonomische Gruppen hinweg – eine besonders hohe Bedeutung zu. Damit wird die Notwendigkeit transparenter Information über die digitalen Behandlungsoptionen und ihre

Rahmenbedingungen inklusive der **rechtlichen** Regelungen zu Datenschutz und Produktsicherheit zusätzlich unterstrichen, dies sowohl für Betroffene als auch für Gesundheitspersonal. Der unterschiedliche rechtliche Rahmen, je nachdem, ob eine digitale Intervention als Medizinprodukt deklariert ist oder nicht, ist dabei klarzustellen. Aus **organisatorischer** Sicht ist relevant, dass ein beträchtlicher Teil der Ärztinnen, Ärzte, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten das eigene Wissen bezüglich DiGA als unzureichend einstuft.

Fehlende Daten

Die meisten Studien hatten eine Dauer von 2 bis 3 Monaten, Daten zu **längerfristigen Effekten** liegen nicht vor. In keiner der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien wurde ein **Vergleich zu Face-to-Face-Psychotherapie** (Einzel- oder Gruppensetting) **oder zu Pharmakotherapie** untersucht, und keine der eingeschlossenen Studien untersuchte **Jugendliche im Alter ab 14 Jahre**. **Unerwünschte Ereignisse** wurden in sehr wenigen Studien erhoben und zudem oft nicht systematisch.

Forschungsbedarf

Qualitativ hochwertige Studien, die (1) **längerfristige** Follow-up-Erhebungen in Interventions- und Kontrollgruppen durchführen, (2) auch Lebensqualität und vor allem potenzielle **unerwünschte Ereignisse** systematisch erheben und (3) den direkten Vergleich von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden digitalen Interventionen und persönlicher kognitiver **Face-to-Face**-Verhaltenstherapie untersuchen, könnten wertvolle weitere Erkenntnisse liefern. Verblindung und subjektive Endpunkterhebung sind bei der vorliegenden Fragestellung nicht oder nur schwer möglich, daher ist auch bei zukünftigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Umso mehr sollten weitere **Verzerrungsrisiken** – in den hier eingeschlossenen Studien unter anderem Abweichungen von Studienprotokollen und finanzielle Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren – vermieden werden.

Zudem sollte die Gruppe der **(Kinder und) Jugendlichen** aufgrund der Prävalenz und Inzidenz von generalisierter Angststörung und der eingeschränkten Möglichkeit medikamentöser Behandlung in Studien untersucht werden.

Eine hohe Zahl an derzeit noch laufenden Studien ist zu vermuten.

Fazit

Personen mit generalisierter Angststörung können von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden digitalen Interventionen zumindest kurzfristig profitieren (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 3 Monate). Metaanalysen mit bis zu 14 Studien liefern Hinweise auf einen Nutzen zur Reduktion der Krankheitssymptomatik im Vergleich zu keiner Behandlung sowie auf eine Verbesserung der Lebensqualität und Alltagsfunktionen. Allerdings lässt die

aktuelle Studienlage keine Aussagen zu langfristigen Effekten oder zu möglichen unerwünschten Effekten von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden digitalen Interventionen zu. Eine zielgruppengerechte Gestaltung und der zielgruppengerechte Einsatz der DI sowie die Erstellung und Dissemination transparenter, ausreichender Informationen über die Behandlungsoptionen und deren Rahmenbedingungen (inklusive der Regelungen zu Datenschutz und Produktsicherheit) sind für Betroffene und Gesundheitspersonal wichtig.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2020 bis Juli 2021 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema Generalisierte Angststörung: Helfen Apps Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Erkrankung? für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT22-02 ausgewählt.

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

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls und des HTA-Berichts wurden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert. Das HTA-Berichtsprotokoll in der Version 1.0 vom 15.12.2022 wurde am 15.12.2022 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde der vorliegende vorläufige HTA-Bericht durch externe Sachverständige unter Anwendung der Methodik des IQWiG erstellt. Vor der Veröffentlichung wurde ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt) werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42023391080 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

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

Zusätzlich zu den im Berichtsprotokoll beschriebenen Einschlusskriterien (siehe A2.1.1) wurde bei der Studienselektion als weiteres Einschlusskriterium (EN8) festgelegt, dass die Studien in Europa, Nordamerika, Australien oder Neuseeland durchgeführt worden sein mussten. Dieses Vorgehen wurde gewählt, weil der soziokulturelle Kontext bei der untersuchten Indikation (GA) eine wesentliche Rolle für die Übertragbarkeit der Ergebnisse spielt. Konkret wurden durch diese Einschränkung 1 Studie aus China, 1 Studie aus Taiwan, 1 Studie aus dem Iran, 1 Studie aus Indien und 1 Studie aus Kenia ausgeschlossen.

Anstatt der im Berichtsprotokoll beschriebenen frequentistischen Metaanalyse (siehe A2.1.3.3) wurde eine Bayesianische Metaanalyse durchgeführt (für eine Beschreibung der Vorgehensweise siehe Abschnitt 3.1). Diese hat eine Reihe von Vorteilen im Vergleich zum klassischen frequentistischen Framework. Hier sind vor allem die vereinfachte Interpretation [108,109] und das Vermeiden von Problemen in Verbindung mit Nullhypothesentests [110-112] zu nennen. Darüber hinaus liefern Bayesianische Verfahren robustere Ergebnisse bei nur wenigen Daten, indem zum Beispiel durch die Verwendung von restriktiven Priors extreme Ausprägungen von Odds Ratios verhindert werden können. Schlussendlich können neue Studien einfach in bestehende Analysen integriert werden, ohne dass Probleme hinsichtlich der Kumulierung von Alpha-Fehlern auftreten [113,114].

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [115] erstellt.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

A2.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Jugendlichen (ab 14 Jahren) und Erwachsenen jeglichen Geschlechts mit einer GA (ICD-10: F41.1, DSM-5: 300.02) aufgenommen. Die Diagnose sollte dabei im Zuge einer psychologischen, psychotherapeutischen und / oder medizinischen Anamnese gestellt worden sein. Finden sich keine Angaben zu ICD-10 / DSM-5, können auch andere Möglichkeiten genutzt werden (beispielsweise Rückschluss auf Diagnose anhand verwendeter validierter Skalen oder durch Nachfrage bei den Studienautorinnen und -autoren).

Personen mit anderen Formen der Angststörung (z. B. Zwangsstörung, Phobie) werden ausgeschlossen, Personen mit GA und psychischen Komorbiditäten (z. B. Depression) jedoch eingeschlossen.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die alleinige oder – eine andere Therapie – ergänzende Behandlung mit einer App beziehungsweise digitalen Anwendung dar. Dabei gelten die in Tabelle 3 dargestellten Anforderungen an die Intervention.

Tabelle 3: Anforderungen bei Auswahl der Prüfintervention

Aspekt	Einschluss
Bereitstellung	
App-basiert (inklusive Webapplikationen für mobile Betriebssysteme)	ja
browserbasiert (anwendbar vor allem am Laptop oder PC)	ja
mobil anwendbar	ja
an PC-Standort gebunden	ja
Umfang	
alleinige Intervention („Stand-alone“)	ja ^a

Aspekt	Einschluss
therapiebegleitende Intervention	ja ^a
Zweck, Inhalt	
internetbasierte Angebote (z. B. Videotelefonie, Online-Gruppentherapie), in der eine Therapie, die sonst vor Ort stattfindet, stattdessen online durchgeführt wird ^c	nein ^b
Indikation	
Das Ziel der App / digitalen Anwendung ist, Betroffene bei der Behandlung einer GA zu unterstützen ^d .	ja
Die App / DI ist generell als Ergänzung bei der Behandlung einer GA möglich, aber nicht gezielt für diese Indikation entwickelt (z. B. reine Erinnerungsfunktion für die Medikamenteneinnahme, Musikstreaming-Apps).	nein
Rechtliche Einordnung	
Die App / DI wurde von der Herstellerfirma als Medizinprodukt deklariert.	ja
Die App / DI wurde von der Herstellerfirma nicht als Medizinprodukt deklariert.	ja
Aktualität	
Apps / DI, die nicht oder nicht mehr am deutschen Markt erhältlich sind	ja, wenn die Beschreibung der Intervention ausreichend detailliert ist
a: keine weitere Einschränkung, z. B. hinsichtlich des Ausmaßes an Personalisierung b: keine weitere Einschränkung bezüglich unterschiedlicher Anwendungszwecke, etwa Überwachung versus Krankheitsbewältigung c: Geht es jedoch um eine App, die neben anderen Komponenten zusätzlich die Möglichkeit bietet, mit einem realen Menschen, etwa einer Psychotherapeutin beziehungsweise einem Psychotherapeuten, Rücksprache zu halten, führt das nicht zum Ausschluss. d: Die App kann sich dabei auch zusätzlich an weitere Patientengruppen (z. B. bei anderen Formen von Angststörung) richten. DI: digitale Intervention	

Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestehen keine Einschränkungen. Die Vergleichsintervention darf sich von der Intervention allerdings nur durch das Fehlen der untersuchten App / digitalen Anwendung oder durch deren Placebo-Ersatz unterscheiden (Studien, die beispielsweise Psychotherapie in Kombination mit einer App versus eine Wartelisten-Kontrollgruppe untersuchen, werden demnach ausgeschlossen).

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien gegebenenfalls eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie etwa
 - Symptomreduktion (Veränderung der Angstsymptomatik und / oder der begleitenden psychosomatischen Beschwerden),
 - Rückfallrisiko
- Selbstwirksamkeit
- Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktion
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Gesamtmortalität

Ergänzend werden die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung sowie Nutzerfreundlichkeit der Anwendung und Therapieadhärenz betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Jugendliche (ab 14 Jahren) und Erwachsene jeglichen Geschlechts mit einer GA (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit einer App beziehungsweise digitalen Anwendung, allein oder in Kombination mit einer anderen Therapie (für genaue Definition siehe Abschnitt A2.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Scheinbehandlung, andere Behandlung, Vorgehen ohne Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
EN5	RCTs (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [116] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; GA: generalisierte Angststörung	

A2.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn

Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 03.11.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A10.1.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis wird von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.1.2.2).

A2.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische

Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

Bibliografische Datenbanken

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- PsycINFO

Studienregister

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Anwendung weiterer Suchtechniken:

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

A2.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2012 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [115] sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Hinsichtlich des Publikationszeitraums gibt es keine Einschränkung. Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese in der Regel keine Studien enthalten [117] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [115]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [115] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Cochrane-Central-Register-of-Controlled-Trials-Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister

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

A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich, werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.1.3.3 bis A2.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer

Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.1.3.3 Metaanalysen

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [118] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [119]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien 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, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren nach Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach Knapp und Hartung (gegebenenfalls mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzenaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (gegebenenfalls mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien beziehungsweise bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.3.5).

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

A2.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die z. B. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.1.3.6).

A2.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht,
- Alter,
- Begleiterkrankungen (Komorbiditäten).

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

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

A2.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				konkludente Effekte ^a		
			Metaanalyse statistisch signifikant	deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [115]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung der Nutzensaussage führen kann.

A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

A2.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder aus ähnlich geeigneten Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. 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.

A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

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

A2.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [121], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

A2.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

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

anderen Gesundheitssystemen werden jedoch nur eingeschlossen, wenn die Kostenperspektive und insbesondere die Art der eingeschlossenen Kosten ausreichend aufgeschlüsselt sind, um einschätzen zu können, ob die Studienergebnisse näherungsweise auf Deutschland übertragen werden können.

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 4 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ4	Studien aus nicht deutschem Gesundheitssystem: Kostenperspektive und Art der eingeschlossenen Kosten ausreichend aufgeschlüsselt (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.3)
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung	

A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

Primäre Informationsquellen

bibliografische Datenbanken

- MEDLINE
- Embase
- HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Anwendung weiterer Suchtechniken

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

A2.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

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

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [122].

Bewertung der Übertragbarkeit

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

A2.2.2.4 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. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

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

A2.3 Ethische Aspekte

A2.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

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

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

A2.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Analyse ethischer Fragestellungen in der modernen Biomedizin und Forschung im Gesundheitsbereich hat der prinzipienorientierte Ansatz Bedeutung erlangt, insbesondere die von Beauchamp und Childress [22] eingeführten 4 Prinzipien Nichtschaden, Wohltun, Respekt vor der Autonomie der Person sowie Gerechtigkeit. Für die ethische Reflexion im Rahmen eines „pragmatischen HTA“ wurden durch Hofmann et al. [124,125] ausgewählte Leitfragen entwickelt; Hofmann et al. bezeichnen diese Fragensammlung als „eklektisch“ und streichen den Vorteil heraus, dass damit ein breiter Bereich der normativen Moraltheorie (z. B. konsequentialistischer Ansatz, Prinzipienethik, Deontologie, Kasuistik, Tugendethik) abgedeckt werden kann. Dieser eklektische – samt prinzipienethischem – Ansatz wird auch in der Fragensammlung zur ethischen Domäne des EUnetHTA Core Model [31] abgebildet.

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem 1. Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung der strukturierten Fragensammlung zur ethischen Domäne des EUnetHTA Core Model [31]. Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- Social Sciences Citation Index (SSCI)
- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

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
- das 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 können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Berichtsautoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [32].

A2.3.3 Informationsaufbereitung

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

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den Fragestellungen („Issues“) des EUnetHTA Core Model [31]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen.

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

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

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

A2.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Social Sciences Citation Index (SSCI)
- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

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

Weitere Informationsquellen

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

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

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

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

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und Berichtautoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [32].

A2.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [33] 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 (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [34] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [35] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

A2.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

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

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 34 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A8.1.1) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 7) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜ findet sich in Kapitel A9.

In der Basis-SÜ wurden 21 Studien (24 Publikationen) identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1.1). 12 Publikationen zu relevanten Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.1.2. Somit wurden insgesamt 11 Studien (12 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Tabelle 7: Berücksichtigte systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Saramago 2021	ja [36]

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2018), der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierte systematische Übersicht abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 22.12.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.1.3.

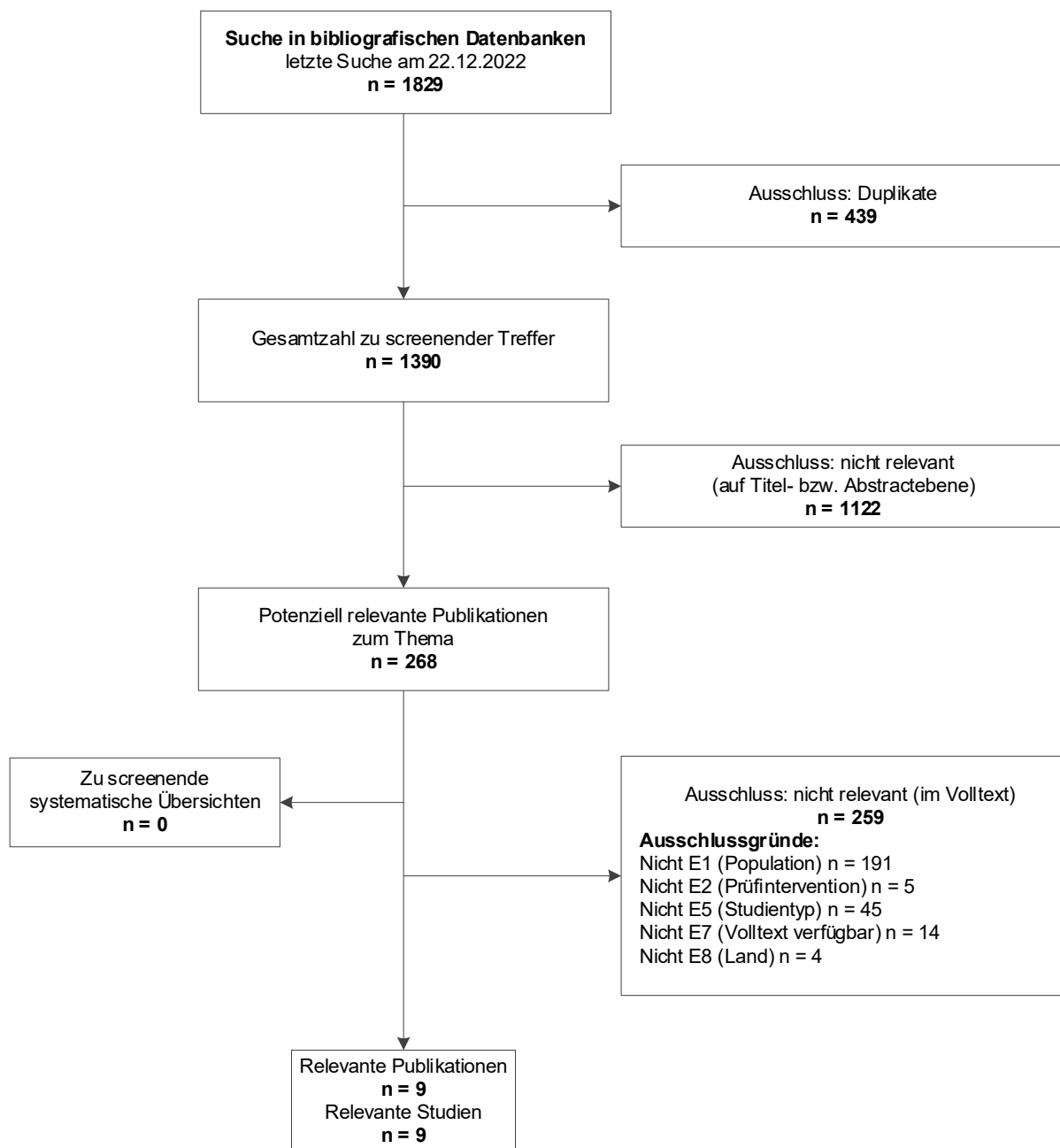


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Nutzenbewertung

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 8):

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Studienabschluss laut Register-eintrag	Ergebnisse in Registereintrag	Volltext-publikation vorhanden
Loughnan 2019	ACTRN12616000559415	anzctr.org.au [126]	2019	nein	ja [42]

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 27.01.2023 statt.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

Über das DiGA-Verzeichnis des BfArM wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (siehe Tabelle 9):

Tabelle 9: In Zulassungsdokumenten identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Berger 2017	Eintrag im DiGA-Verzeichnis [127] Volltextpublikation [50]
Rubel 2023	Eintrag im DiGA-Verzeichnis [57]

Die Suche fand am 27.01.2023 statt.

A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorinnen- und Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 10). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 10: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Rubel 2023	- Informationen zum Publikationsvorhaben - Datenanfrage	ja	- Publikation in Vorbereitung - Studienprotokoll - Daten zu relevanten Endpunkten und Baseline-Charakteristika
ACTRN1261 7000608369 [128]	Datenanfrage (im Studienregister als 2018 abgeschlossen markiert, keine Ergebnisse publiziert)	ja	Studie wurde abgebrochen
ACTRN1261 9000377134 [129]	Datenanfrage (im Studienregister als 2019 abgeschlossen markiert, keine Ergebnisse publiziert)	ja	Studienergebnisse werden nicht publiziert, es wurde kein signifikanter Effekt der DI festgestellt

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 23 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Autoren- anfragen	Sonstige Dokumente
in Nutzenbewertung berücksichtigt				
Andersson 2012	ja [51]	nein	nein	nein
Berger 2017	ja [50]	ja	nein	Eintrag DiGA-Verzeichnis [127]
Carl 2020	ja [44]	ja	nein	nein
Dahlin 2016	ja [58]	ja	nein	nein
Dahlin 2022	ja [46]	ja	nein	nein
Dear 2015	ja [45]	ja	nein	nein
Hirsch 2018	ja [40]	ja	nein	nein
Hirsch 2020	ja [48]	nein	nein	nein
Hirsch 2021	ja [49]	ja	nein	nein
Jones 2016	ja [39]	ja	nein	nein
Loughnan 2019	ja [42]	ja	nein	nein
Newman 2021	ja [37]	nein	nein	nein
Paxling 2011	ja [55]	nein	nein	nein
Richards 2016	ja [38]	ja	nein	nein
Robinson 2010	ja [47]	ja	nein	nein

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Autoren- anfragen	Sonstige Dokumente
Roy 2021	ja [43]	nein	nein	nein
Rubel 2023	nein	nein	ja	Eintrag DiGA-Verzeichnis [57]
Schneider 2020	ja [41]	nein	nein	nein
Titov 2009 / Lorian 2011	ja [59,61]	ja	nein	nein
Titov 2010	ja [60]	ja	nein	nein
in Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (weil Abbruchrate über 30 %)				
Amir 2019	ja [52]	ja	nein	nein
Christensen 2014	ja [53]	nein	nein	nein
Mason 2023	ja [54]	nein	nein	nein

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, gegebenenfalls Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Fallzahl	Status (gegebenenfalls geplantes Studienende)
ACTRN12619000377134	anzctr.org.au [129]	RCT	702	abgeschlossen: 31.08.2019
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Eine weitere identifizierte Studie ohne Ergebnisse stellte sich nach einer Anfrage an den verantwortlichen Autor als abgebrochene Studie heraus (siehe Tabelle 10).

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer ^a	Relevante Endpunkte ^b
KVT-DI versus keine Behandlung^c					
Andersson 2012 ^d	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	81	Schweden Zeitraum: k. A.	ID: 2 M BD: 5 M FU IG: 18 M	primär: PSWQ sekundär: GAD-Q-IV, MADRS-S, QOLI, STAI-S, STAI-T, BAI, BDI-II, SCID-I, CGI
Carl 2020	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	256	USA und UK 2019–2020	ID: 6 W BD: 10 W FU IG: 26 W	primär: GAD-7 sekundär: PSWQ, PHQ-9, SCI-8, WEMWBS
Dahlin 2016	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	103	Schweden Zeitraum: k. A.	ID: 9 W BD: - FU IG: 6 M	primär: PSWQ sekundär: BAI, QOLI, MADRS-S, PHQ-9, GAD-7, GAD-Q-IV
Jones 2016	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	46	Kanada 2012–2013	ID: 10 W BD: - FU IG: 14 W	primär: GAD-7, PHQ-9 sekundär: PSWQ-A, GAI, GDS, WHOQOL-BREF
Loughnan 2019	RCT Kontrolle: Standardbehandlung (TAU) Verblindung: nein	131	Australien Zeitraum: k. A.	ID: 6 W BD: 11 W FU IG: -	primär: GAD-7, PHQ-9, EPDS sekundär: K-10, WHOQOL-BREF

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer ^a	Relevante Endpunkte ^b
Newman 2021	RCT Kontrolle: unbehandelt Verblindung: nein	100	USA Zeitraum: k. A.	ID: 3 M BD: 9 M FU IG: -	DASS-S, PSWQ-11, STAI-T, GAD Status
Paxling 2011	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	89	Schweden Zeitraum: k. A.	ID: 8 W BD: - FU IG: 3 J	primär: PSWQ, GAD-Q-IV, MADRS-S sekundär: STAI-S, STAI-T, BDI, BAI, QOLI, CGI-Improvement, SCID-I ^e
Richards 2016	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	137	Irland Zeitraum: k. A.	ID: 6 W BD: - FU IG: - ^d	primär: GAD-7 sekundär: WASA, BDI II, PSWQ
Robinson 2010 ^f	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	150	Australien 2009	ID: 10 W BD: 11 W FU IG: 3M	primär: GAD-7, PSWQ sekundär: PHQ-9, K-10, SDS
Roy 2021	RCT Kontrolle: Standardbehandlung (TAU) Verblindung: nein	65	USA 2019	ID: 1 M BD: 2 M FU IG: -	primär: GAD-7, FFMQ sekundär: PSWQ, MAIA
Rubel 2023	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	156	Deutschland, Österreich, Schweiz Zeitraum: k. A. (ab 2021)	ID: 12 W BD: - FU IG: -	primär: GAD-7, WHO-5 sekundär: WSAS, PSWQ, BAI, PHQ-9
Schneider 2020	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	62	Kanada Zeitraum: k. A.	ID: 8 W BD: - FU IG: 12 W	primär: GAD-7

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer ^a	Relevante Endpunkte ^b
Titov 2009, Lorian 2011	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	48	Australien 2009	ID: 9 W BD: - FU IG: -	primär: PSWQ, GAD-7 sekundär: PHQ-9, K-10, SDS, DOSPERT
Titov 2010	RCT Kontrolle: Warteliste Verblindung: nein	86	Australien 2009	ID: 8 W BD: - FU IG: 3 M	primär: GAD-7 sekundär: PSWQ, PHQ-9, K-10, SDS, DASS-21, SPSQ, PDSS-SR
CBM versus Sham und Head-to-Head-Vergleiche verschiedener CBM					
Hirsch 2018	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleich und Sham Verblindung: ja (P)	157	England 2016–2017	ID: 1 M BD: 2 M FU IG: -	primär: PSWQ, RRS sekundär: GAD-7, PHQ-9
Hirsch 2020	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleich und Sham Verblindung: ja (P)	178	UK Zeitraum: k. A.	ID: 1 M BD: 2 M FU IG: -	PSWQ, PSWQ-pw, RRS, RTQ-T, PHQ-9, GAD-7
Hirsch 2021	RCT Kontrolle: Sham Verblindung: ja (P)	230	UK 2018	ID: 1 M BD: 4 M FU IG: -	primär: Interpretation Bias sekundär: PSWQ, RRS, RTQ-T, PHQ-9, GAD-7
KVT-DI + CBM versus Warteliste					
Berger 2017	RCT Kontrolle: WL	139	Schweiz, Deutschland, Österreich Zeitraum: k. A.	ID: 2,25 M BD: - FU IG: 6 M	primär: DASS-21, BAI, BDI-II, BSI, SF-12 sekundär: PSWQ, SPS, SIAS, ACQ, BSQ, MI

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer ^a	Relevante Endpunkte ^b
Head-to-Head-Vergleiche verschiedener KVT-DI					
Dahlin 2022	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleich Verblindung: nein	85	Schweden Zeitraum: k. A.	ID: 2 M BD: - FU IG: -	primär: PSWQ sekundär: GAD-Q-IV, GAD-7, BAI, BDI-II, PHQ-9, BBQ
Dear 2015	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleich Verblindung: nein	366	Australien Zeitraum: k. A.	ID: 2 M BD: 24 M FU IG: -	primär: GAD-7 sekundär: MINI
Robinson 2010	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleich Verblindung: nein	150	Australien 2009	ID: 2,5M BD: 2,75 M FU IG: 5,75 M	primär: GAD-7, PSWQ sekundär: PHQ-9, K-10, SDS
KVT-DI versus andere Interventionen					
Andersson 2012	RCT Kontrolle: PDT-DI Verblindung: nein	81	Schweden Zeitraum: k. A.	ID: 2 M BD: 5 M FU IG: 18 M	primär: PSWQ sekundär: GAD-Q-IV, MADRS-S, QOLI, STAI-S, STAI-T, BAI, BDI-II, SCID-I, CGI

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer ^a	Relevante Endpunkte ^b
a: Angaben beziehen sich jeweils auf den Zeitraum ab Interventionsbeginn. b: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Wenn die Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte fehlt, wurden auch in den Studien keine Angaben dazu gemacht. In diesem Fall sind hier ebenfalls ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung enthalten. c: (Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung) d: auch KVT-DI versus andere Intervention, siehe unten e: geplant und erhoben, aber nicht berichtet f: auch Head-to-Head-Vergleich, siehe unten BD: Beobachtungsdauer (Interventions- und Kontrollgruppe); DI: digitale Intervention; FU IG: Follow-up-Interventionsgruppe; ID: Interventionsdauer; IG: Interventionsgruppe; J: Jahre; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; M: Monate; N: Anzahl randomisierter beziehungsweise eingeschlossener Patientinnen und Patienten; P: Patientinnen und Patienten; PDT: psychodynamische Therapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAU: „treatment as usual“; W: Wochen ACS: Attention Control Scale; ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire; ADIS-5: Anxiety and Related Disorders Interview Schedule for DSM-5, abbreviated version; ATQ: Automatic Thought Questionnaire; BAI: Beck Anxiety Inventory; BBQ: Brunnsvikien Brief Quality of Life Scale; BDI: Beck Depression Inventory; BDI-II: Beck Depression Inventory II; BSI: Brief Symptom Inventory; BSQ: Body Sensations Questionnaire; CES-D: Centre for Epidemiological Studies Depression Scale; CGI: Clinical Global Improvement Scale; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scales 21 Item; DOPSERT: Domain-Specific Risk-Taking Scale; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; FFMQ: Five Facet Mindfulness Questionnaire Nonreactivity Subscale; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder Scale-7; GAD-Q-IV: Generalized Anxiety Disorder Questionnaire IV; GAI: Geriatric anxiety inventory; GDS: Geriatric depression scale; GSE: General Self-Efficacy Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; ISI: Insomnia Severity Index; K-10: Kessler 10 Psychological Distress Scale; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale – Self rated; MAIA: Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness; MI: Mobility Inventory for Agoraphobia; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; PDSS-SR: Panic Disorder Severity Scale Self Rating; PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; QOLI: Quality of Life Inventory; RRS: Ruminative Response Scale; RTQ-T: Repetitive Thinking Questionnaire-Trait; SCI-8: Sleep Condition Indicator; SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders research version; SDS: Sheehan Disability Scales; SF-12: Short-Form Health Survey-12; SIAS: Social Interaction Anxiety Scale; SPS: Social Phobia Scale; SPS-Q: Social Phobia Screening Questionnaire; STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory - trait; STAI-S State-Trait Anxiety Inventory - state; WEMWBS: Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale; WHOQOL-BREF: World Health Organization quality of Life-BREF; WSAS: Work and Social Adjustment					

Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer ^a	Relevante Endpunkte ^b
Christensen 2014	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleiche Verblindung: nein	21	Australien Zeitraum: k. A.	ID: 2,5 M BD: 12 M FU IG: -	primär: GAD-7 sekundär: CES-D, CGI
Mason 2023	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleich Verblindung: nein	120	Australien 2019–2020	ID: 1,5–2 M BD: 5 M FU IG: -	primär: ISI, GAD-7 sekundär: PHQ-9, K-10, ADIS-5
Amir 2019	RCT Kontrolle: Head-to-Head- Vergleiche und Warteliste Verblindung: nein	169	USA 2010–2016	ID: 3 M BD: 6 M FU IG: 15 M	primär: HAM-A sekundär: PSWQ, SDS, BDI, STAI-S
a: Angaben beziehen sich jeweils auf den Zeitraum ab Interventionsbeginn. b: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Wenn die Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte fehlt, wurden auch in den Studien keine Angaben dazu gemacht. In diesem Fall sind hier ebenfalls ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung enthalten. BD: Beobachtungsdauer (Interventions- und Kontrollgruppe); DI: digitale Intervention; FU IG: Follow-up-Interventionsgruppe; ID: Interventionsdauer; IG: Interventionsgruppe; J: Jahre; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; M: Monate; N: Anzahl randomisierter beziehungsweise eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie ADIS-5: Anxiety and Related Disorders Interview Schedule for DSM-5, abbreviated version; BDI: Beck Depression Inventory; CES-D: Centre for Epidemiological Studies Depression Scale; CGI: Clinical Global Improvement Scale; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder Scale-7; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; ISI: Insomnia Severity Index; K-10: Kessler 10 Psychological Distress Scale; PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; STAI-S State-Trait Anxiety Inventory - state					

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
PT-basierte DI versus Kontrollgruppe (Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung)					
Andersson 2012 Intervention -	▪ KVT ▪ siehe Paxling 2011	▪ Website	▪ siehe Paxling 2011	▪ 5 Therapeutinnen und Therapeuten (im letzten Ausbildungsjahr, mit Schulung in CBT) ▪ jeweils für 4-6 Teilnehmende zuständig ▪ mittlerer Zeitaufwand pro teilnehmender Person 92 Minuten ▪ Feedback zu Hausaufgaben	▪ 8 Module über 8 Wochen (1 Modul pro Woche)
Andersson 2012 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Carl 2020 Intervention „Daylight“	▪ KVT ▫ Stimuluskontrolle ▫ Entspannungstechniken ▫ kognitive Umstrukturierung („Katastrophieren“) ▫ Exposition	▪ Smartphone (iOS und Android)	▪ interaktive Übungen und Animationen ▪ 1 Mal pro Woche sollten die Teilnehmenden Kurzerhebungen zu Angstsymptomatik, Depressivität und Schlafqualität in der App ausfüllen. ▪ Die App gab Feedback, basierend auf den Kurzerhebungen (z. B. Empfehlung von Entspannungsübungen, wenn Schlafschwierigkeiten angegeben wurden).	▪ Wenn Teilnehmende den Wunsch bei der Anmeldung angeben, werden Erinnerungen per E-Mail, Push-Benachrichtigungen und SMS versandt.	▪ 4 Module, jeweils circa 10-20 Minuten ▪ Module können beliebig oft wiederholt werden, außerdem werden zusätzlich verkürzte Übungen angeboten (circa 5 Minuten).

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Carl 2020 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Dahlin 2016 Intervention „Oroshjälpen“	▪ Psychoedukation ▪ Funktionsanalyse ▪ Mindfulness ▪ Akzeptanz ▪ Werte und bedeutsame Aktivitäten ▪ Rückfallprävention	▪ Website	▪ Text, Audio, Animation und Video ▪ zusätzlich ein Arbeitsbuch (Papier) und eine Audio-CD ▪ Teilnehmende sollten jede Woche einen Bericht über ihren Fortschritt schicken.	▪ Klinische Psychologinnen und Psychologen in Ausbildung ▪ Kommunikation über Textnachrichten ▪ wöchentliches Feedback und Support	▪ 7 Module in 9 Wochen ▪ alle Module von Beginn an verfügbar
Dahlin 2016 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Jones 2016 Intervention „GAD for Older Adults“	▪ CBT ▫ Psychoedukation ▫ Entspannungstechniken ▫ Stimuluskontrolle ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Exposition ▫ Akzeptanz ▫ Schlafmanagement ▫ Rückfallprävention ▪ Inhalte auf ältere Personen angepasst (z. B. keine Inhalte zu Arbeitssituation)	▪ Website	▪ Hausaufgaben ▪ keine weiteren Angaben zur Ausgestaltung	▪ Therapeutin ▪ Kommunikation über Textnachrichten / E-Mail ▪ Therapeutin kontaktierte Teilnehmende 1 Mal pro Woche ▪ Kontaktaufnahme durch Teilnehmende jederzeit möglich ▪ Unterstützung, Feedback und Motivation, Überwachung des Fortschritts ▪ Zeitaufwand pro E-Mail etwa 15 bis 30 Minuten	▪ 7 Module über 12 Wochen

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Jones 2016 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Loughnan 2019 Intervention „MUMentum Postnatal“	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ Entspannungstechniken ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Exposition ▫ Akzeptanz ▫ Schlafmanagement ▫ Rückfallprävention ▪ Inhalte speziell zugeschnitten auf Frauen mit postpartaler Depressivität und Angstsymptomatik	▪ keine genaue Angabe (vermutlich Website)	▪ illustrierte Geschichte über 2 fiktionalen Frauen mit postpartaler Depressivität und Angstsymptomatik ▪ Hausaufgaben, um Wiederholung und Anwendung von Inhalten zu fördern	▪ nur Unterstützung bei technischen Fragen	▪ 3 Lektionen über 6 Wochen ▪ Nach einer Lektion wurde der Zugang automatisch für 5 Tage pausiert.
Loughnan 2019 Kontrolle Standardbehandlung	-	-	▪ Teilnehmende konnten nach eigenem Ermessen herkömmliche Mutter-Kind-Betreuung in Anspruch nehmen. ▪ Im Fall einer neu begonnenen psychologischen Behandlung sollte das Studienteam informiert werden.	-	-

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Newman 2021 Intervention „Lantern“	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ Entspannungstechniken ▫ Mindfulness ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Exposition	▪ App ▪ Zugriff über Computer, Smart-phone oder Tablet	▪ Jede Einheit beinhaltet Übungen. ▪ keine weiteren Angaben zur Ausgestaltung	▪ 33 Coaches ▪ verschiedene Expertise im Bereich Psychologie, Psychotherapie und Coaching ▪ absolvierten zuvor ein 3- bis 5-tägiges Training zu CBT und spezifisch zur Intervention ▪ Kontakt zu den Coaches bei Bedarf ▪ Kommunikation über Textnachrichten über ein Dashboard in der App und auf Wunsch auch per Telefon	▪ 8 Lektionen mit je 5 Einheiten ▪ Dauer jeweils circa 10 Minuten ▪ Jeden Tag konnte maximal eine neue Einheit freigeschaltet werden und neue Einheiten wurden erst freigeschaltet, wenn die vorige Einheit abgeschlossen war.
Newman 2021 Kontrolle unbehandelt	-	-	-	-	-
Paxling 2011 Intervention	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ Entspannungstechniken ▫ Stimuluskontrolle ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Schlafmanagement ▫ Rückfallprävention	▪ Website	▪ hauptsächlich Texte und Bilder ▪ zusätzlich Audioinhalte mit Anleitung zu Entspannungsübungen (als CD und Download über die Website) ▪ zu jedem Modul eine Hausaufgabe, die an die Therapeutin / den Therapeuten geschickt werden musste; ein neues Modul war erst verfügbar, wenn die Hausaufgabe abgeschickt war.	▪ 3 Therapeutinnen und Therapeuten (im letzten Ausbildungsjahr) ▪ Kommunikation über E-Mail ▪ mittlerer Zeitaufwand pro teilnehmender Person 10-15 Minuten ▪ Feedback zu Hausaufgaben ▪ sendeten Erinnerungen an die Teilnehmenden und unterstützten bei dem Programm	▪ 8 Module über 8 Wochen (1 Modul pro Woche)

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Paxling 2011 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Richards 2016 Intervention „Calming Anxiety“	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ Entspannungstechniken ▫ Akzeptanz ▫ Stimuluskontrolle ▫ Exposition ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Rückfallprävention	▪ Website	▪ interaktive Inhalte, Quiz, Videos, Textinhalte ▪ persönliche Geschichten von anderen Personen, die die Anwendung benutzt hatten (Videos oder Text) ▪ Hausaufgaben, allerdings nur empfohlen, nicht verpflichtend ▪ automatische Erinnerungs-E-Mails	▪ 6 Psychologinnen und Psychologen ▪ diese bekamen zuvor eine Schulung spezifisch zur Intervention ▪ 1 Mal pro Woche Feedback an die Teilnehmenden ▪ Teilnehmende konnten über die Plattform Fragen an die Psychologin oder den Psychologen stellen	▪ 6 Module in 6 Wochen ▪ 1 Modul pro Woche empfohlen, aber mehr oder weniger möglich ▪ alle Module standen gleichzeitig zur Verfügung und konnten in beliebiger Reihenfolge absolviert werden
Richards 2016 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Robinson 2010 Intervention „Worry programme“	▪ KVT ▪ Inhalte basierend auf Titov 2009	▪ keine Angabe (wahrscheinlich Website)	▪ Das Programm enthielt Vignetten, in denen frühere Teilnehmende des Programms ihre Erfahrungen beschrieben haben. ▪ ansonsten wie Titov 2009	▪ therapeutische Unterstützung durch eine Psychologin <u>oder</u> technische Unterstützung durch eine administrative Angestellte, siehe unten „IPT Head-to-Head-Vergleiche“	▪ Teilnehmende sollten die 6 Lektionen in 10 Wochen absolvieren
Robinson 2010 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Roy 2021 Intervention „Unwinding Anxiety“	eigenes RAIN-Konzept: ▪ Psychoedukation ▪ Mindfulness ▪ Akzeptanz	▪ App ▪ Zugriff über Smart- phone	▪ Videos, Animationen ▪ Teilnehmende konnten bei Bedarf Meditationen (5-15 Minuten) oder Mindfulnessübungen (30 Sekunden) abrufen. ▪ Die App führte 3 Mal täglich automatische „Check-ins“ durch und bot kurze Mindfulnessübungen an (dies konnte aber durch die Teilnehmenden umgestellt werden).	▪ Die Projektkoordinatorin sendete an den Tagen 3, 7, 14 und 21 ab Interventionsbeginn Textnachrichten an die Teilnehmenden, um technische Probleme zu lösen und zur aktiven Nutzung anzuregen.	▪ 30 tägliche Module, dann Weiterführung und Verstärkung der vermittelten Inhalte ▪ circa 10 Minuten pro Tag
Roy 2021 Kontrolle Standardbehand- lung	-	-	▪ Den Teilnehmenden wurde geraten, ihre Standardbehandlungen fortzusetzen (inklusive pharmakologischer Behandlungen und Psychotherapie). ▪ Den Teilnehmenden wurde eine Liste an lokalen Ressourcen zur Verfügung gestellt (keine nähere Beschreibung).	-	-

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Rubel 2023 Intervention „Selfapy“	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ Exposition ▪ Mindfulness	▪ App ▪ Zugriff Computer oder mobile Endgeräte	▪ Text, Video, Audio und interaktive Übungen	▪ „minimally guided“ ▪ Teilnehmende sollen Kurs selbstständig absolvieren ▪ Psychologinnen und Psychologen überwachen Fortschritt in der App und schreiten ein, wenn unerwünschte Wirkungen oder Suizidalität zu erkennen sind. ▪ Die Teilnehmenden können bei Bedarf auch Nachrichten an die Psychologin beziehungsweise den Psychologen schicken.	▪ 12 Wochen
Rubel 2023 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Schneider 2020 Intervention „Cardiac Wellbeing Course“	▪ KVT ▪ Inhalte basierend auf Dear 2015 / Titov 2009 ▪ Inhalte wurden leicht angepasst, um spezifisch Menschen anzusprechen, die ein ACE (acute coronary event; instabile Angina pectoris oder Herzinfarkt) hatten.	▪ Website	▪ Vignetten, die über Personen berichten, die ebenfalls ein ACE hatten und an Depressivität oder Angstsymptomatik leiden ▪ Zusatzmaterial mit Bewältigungsstrategien, basierend auf CBT und Mindfulness, für Personen mit chronischen Erkrankungen	▪ Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeiter oder andere (Angaben unklar) ▪ Kontakt per Textnachrichten oder Telefon nach Präferenz der Teilnehmenden ▪ Teilnehmende konnten Nachrichten senden ▪ durchschnittliche Anzahl Nachrichten von Teilnehmenden: 2,92 (SD = 2,58); durchschnittliche Anzahl Nachrichten an Teilnehmende 5,6 (SD = 3,04); durchschnittliche Anzahl Anrufe an Teilnehmende: 4,8 (SD = 3,06)	▪ 5 Lektionen ▪ über 8 Wochen ▪ circa 60 Folien per Lektion ▪ circa 50 Wörter per Folie

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Schneider 2020 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Titov 2009 / Lorian 2011 Intervention „Worry programme“	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Exposition ▫ Rückfallprävention	keine Angabe (wahrscheinlich Website)	▪ Ein Teil der Inhalte wurde als illustrierte Geschichte über eine Person mit GA präsentiert. ▪ Online-Diskussionsforum ▪ zusätzliche Textressourcen mit Informationen über Selbstbehauptung, Hypochondrie und häufig gestellte Fragen über die in den Lektionen vermittelten Skills ▪ pro Lektion eine Zusammenfassung und eine Hausaufgabe	▪ Psychologinnen und Psychologen ▪ Feedback und Support ▪ Kommunikation über Textnachrichten und Anrufe ▪ im Durchschnitt 130 Minuten pro Person	▪ 6 Lektionen ▪ Teilnehmende sollten die ersten 4 Lektionen innerhalb von 4 Wochen absolvieren und alle 6 Lektionen innerhalb von 9 Wochen.
Titov 2009 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Titov 2010 „Anxiety programme“	▪ KVT ▪ Inhalte basierend auf Titov 2009	keine Angabe (wahrscheinlich Website)	▪ siehe Titov 2009 ▪ zusätzlich automatische Erinnerungen	▪ siehe Titov 2009 ▪ im Durchschnitt 46 Minuten pro Person (SD = 16)	▪ 6 Lektionen ▪ Teilnehmende sollten 1 Lektion pro Woche absolvieren und alle 6 Lektionen innerhalb von 8 Wochen
Titov 2010 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
PT-basierte DI: Head-to-Head-Vergleiche					
Dahlin 2022 Intervention „Oroshjälpen“ Angst wöchentlicher Support	▪ wie Dahlin 2016	▪ Website	▪ wie Dahlin 2016	▪ wie Dahlin 2016 ▪ Zusätzlich zum wöchentlichen Support konnten die Teilnehmenden die Psychologinnen und Psychologen bei Bedarf auch zu anderen Zeiten kontaktieren.	▪ 7 Module in 8 Wochen ▪ alle Module von Beginn an verfügbar
Dahlin 2022 Intervention „Oroshjälpen“ Angst Support bei Bedarf	wie oben	wie oben	wie oben	▪ Die Teilnehmenden konnten die Psychologinnen und Psychologen bei Bedarf kontaktieren. ▪ kein geplanter regelmäßiger Support ▪ ansonsten wie Dahlin 2016	wie oben

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Dahlin 2022 Intervention „Oroshjälpen“ individualisiert wöchentlicher Support	▪ ähnlich Dahlin 2016 ▪ Teilnehmende konnten Module selbst zusammenstellen (Auswahl von 7 aus 14 Modulen) ▪ Die Module Einführung und Rückfallprävention waren empfohlen, aber nicht verpflichtend. ▪ wählbare Inhalte neben Ängstlichkeit auch zu Depressivität, Schlafstörungen und Stress ▪ zusätzlich zu den Elementen aus Dahlin 2016 auch ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Entspannungstechniken	wie oben	wie oben	▪ wie Dahlin 2016 ▪ Zusätzlich zum wöchentlichen Support konnten die Teilnehmenden die Psychologinnen und Psychologen bei Bedarf auch zu anderen Zeiten kontaktieren.	wie oben
Dahlin 2022 Intervention „Oroshjälpen“ individualisiert Support bei Bedarf	wie oben	wie oben	wie oben	▪ Die Teilnehmenden konnten die Psychologinnen und Psychologen bei Bedarf kontaktieren. ▪ kein geplanter regelmäßiger Support ▪ ansonsten wie Dahlin 2016	wie oben

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Dear 2015 Intervention „Worry Course“ therapeutisch betreut	▪ KVT ▪ wie Titov 2009 ▪ zusätzlich Entspannungs- techniken	keine Angabe (wahrschein- lich Website)	▪ wie Titov 2009 ▪ illustrierte Geschichten über Personen mit GAD ▪ automatische E-Mails	▪ Psychologinnen und Psychologen ▪ Kommunikation per Telefon oder E-Mail nach Präferenz der Teil- nehmenden ▪ wöchentlicher Kontakt für Feedback und Support ▪ durchschnittlicher Zeitaufwand pro Person: 33,54 Minuten (SD = 18,07) ▪ technische Unterstützung durch Forschungsassistentinnen und - assistenten	▪ 5 Lektionen ▪ über 8 Wochen ▪ circa 60 Folien per Lektion ▪ circa 50 Wörter per Folie
Dear 2015 „Wellbeing Course“ therapeutisch betreut	▪ Psychoedukation allgemein zu Ängstlichkeit und gedrückter Stimmung ▪ sonst wie oben	wie oben	▪ wie Titov 2009 ▪ illustrierte Geschichten über Personen mit Ängstlichkeit und gedrückter Stimmung ▪ automatische E-Mails	wie oben	wie oben

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Dear 2015 Intervention „Worry Course“ unbetreut	▪ Psychoedukation spezifisch zu GAD ▪ sonst wie oben	wie oben	▪ wie Titov 2009 ▪ illustrierte Geschichten über Personen mit GAD ▪ automatische E-Mails	▪ Teilnehmende hatten prinzipiell keinen Kontakt zu den Psychologinnen und Psychologen, konnten aber im Fall einer Krise Kontakt aufnehmen. ▪ Psychologinnen und Psychologen überwachten die Teilnehmenden, die darüber aber nicht explizit informiert wurden.^a ▪ durchschnittlicher Zeitaufwand pro Person (für Krisenintervention): 0,48 Minuten (SD = 1,62) ▪ technische Unterstützung durch Forschungsassistentinnen und -assistenten	wie oben
Dear 2015 „Wellbeing Course“ unbetreut	▪ Psychoedukation allgemein zu Ängstlichkeit und gedrückter Stimmung ▪ sonst wie oben	wie oben	▪ wie Titov 2009 ▪ illustrierte Geschichten über Personen mit Ängstlichkeit und gedrückter Stimmung ▪ automatische E-Mails	wie oben	wie oben

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Robinson 2010 Intervention „Worry programme“ therapeutisch betreut	▪ KVT ▪ Inhalte basierend auf Titov 2009	keine Angabe (wahrscheinlich Website)	▪ Das Programm enthielt Vignetten, in denen frühere Teilnehmende des Programms ihre Erfahrungen beschrieben haben. ▪ ansonsten wie Titov 2009	▪ therapeutische Unterstützung durch eine Psychologin ▪ aktive Unterstützung durch wöchentliche E-Mails oder Anrufe ▪ Teilnehmende konnten in Online-Diskussionsforum klinische Fragen stellen, die von Psychologin beantwortet wurden. ▪ durchschnittlicher Zeitaufwand pro Person: 74,5 Minuten (SD = 7,8)	▪ Teilnehmende sollten die 6 Lektionen in 10 Wochen absolvieren.
Robinson 2010 Intervention „Worry programme“ technisch betreut	▪ KVT ▪ Inhalte basierend auf Titov 2009	keine Angabe (wahrscheinlich Website)	▪ Das Programm enthielt Vignetten, in denen frühere Teilnehmende des Programms ihre Erfahrungen beschrieben haben ▪ ansonsten wie Titov 2009	▪ technische Unterstützung durch eine administrative Angestellte ▪ aktive Unterstützung durch wöchentliche E-Mails oder Anrufe ▪ Administrative Angestellte war angewiesen, keine klinischen Fragen zu beantworten. ▪ kein Zugang zum Online-Diskussionsforum ▪ durchschnittlicher Zeitaufwand pro Person: 80,8 Minuten (SD = 22,6)	▪ Teilnehmende sollten die 6 Lektionen in 10 Wochen absolvieren.
CBM versus Sham					

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Hirsch 2018 Intervention CBM	▪ CBM	▪ Website	▪ Die Teilnehmenden hörten 50 Audio-Clips (jeweils circa 50 Wörter), in denen alltägliche mit Sorgen verbundene Situationen beschrieben wurden. ▪ Die Audio-Clips waren emotional mehrdeutig und wurden am Ende in 76 % der Fälle positiv, in 12 % der Fälle negativ und in 12 % der Fälle nicht aufgelöst. ▪ Die Teilnehmenden mussten danach angeben, ob sie den jeweiligen Audio-Clip positiv oder negativ interpretiert hatten. ▪ Sie erhielten Rückmeldung über die Korrektheit ihrer Antwort, außer in den Fällen, bei denen die Audio-Clips am Ende nicht eindeutig aufgelöst wurden.	▪ Die behandelnden Personen überwachten die Adhärenz der Teilnehmenden über die Website und nahmen über E-Mail, Telefon oder SMS Kontakt mit den Teilnehmenden auf, um Probleme zu lösen und zur aktiven Teilnahme zu motivieren.	▪ 10 Einheiten, die erste unter Anleitung, die weiteren 9 allein zu Hause ▪ Teilnehmende sollten 3 Einheiten pro Woche absolvieren und alle 9 Einheiten innerhalb eines Monats

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Hirsch 2018 Intervention CBM-RNT	▪ CBM ▪ RNT-Induktion	wie oben	▪ Jede Einheit begann mit einer RNT-Induktion: Teilnehmende wählten ein Thema, über das sie kürzlich besorgt waren (3 Themen zur Auswahl). Jedes Thema konnte nur 1 Mal pro Woche und insgesamt 3 Mal ausgewählt werden. Sie sollten für 3 Minuten über dieses Thema und ihre diesbezüglichen Sorgen schreiben und sich anschließend 2 Minuten lang still aktiv mit diesen Sorgen beschäftigen. ▪ anschließend CBM wie oben	wie oben	wie oben
Hirsch 2018 Kontrolle Sham	-	wie oben	▪ keine RNT-Induktion ▪ Ablauf wie bei CBM, aber alle 50 Audio-Clips ohne eindeutig positive oder negative Auflösung ▪ Die Teilnehmenden mussten zu einer Hälfte der Audio-Clips inhaltliche Verständnisfragen beantworten und zur anderen Hälfte ihre Interpretation (positiv oder negativ) angeben, erhielten jedoch nie eine Rückmeldung dazu.	wie oben	wie oben

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Hirsch 2020 Intervention CBM-RNT-ENH	- wie Hirsch 2018 CBM-RNT - zusätzlich „Mental Imagery“-Training	wie oben	- Vor der ersten Einheit erhielten die Teilnehmenden „Mental Imagery“-Training. Den Teilnehmenden wurden zuerst 5 neutrale Situationen beschrieben, die sie sich lebhaft vorstellen sollten. Dann wurden ihnen 5 mehrdeutige Situationen beschrieben, die eine positive Auflösung hatten. - RNT wie bei Hirsch 2018 - CBM: Die Teilnehmenden hörten 40 mehrdeutige Audio-Clips, davon wurden 20 positiv aufgelöst, 20 wurden nicht aufgelöst. Bei den nicht aufgelösten Clips sollten die Teilnehmenden selbst ein positives Ende Erdenken. Bei allen Clips sollten die Teilnehmenden sich das Szenario im Anschluss für 7 Sekunden lebhaft vorstellen. Nach 50 % der Clips sollten die Teilnehmenden auf einer Skala die Positivität ihrer Imagination bewerten, bei 50 % die Lebhaftigkeit ihrer Imagination. Die Teilnehmenden erhielten dazu Feedback, um positive Interpretationen zu bestärken.	wie oben	wie Hirsch 2018

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Hirsch 2020 Intervention CBM-RNT	wie Hirsch 2018 CBM-RNT	wie oben	- wie Hirsch 2018 CBM-RNT - Um die Zeit zu füllen, die die andere Gruppe mit dem „Mental Imagery“-Training verbrachte, erhielten die Teilnehmenden neutrale Tasks.	wie oben	wie oben
Hirsch 2020 Kontrolle Sham	wie Hirsch 2018 Sham	wie oben	wie Hirsch 2018 Sham	wie oben	wie oben
Hirsch 2021 Intervention CBM-RNT	wie Hirsch 2018 CBM-RNT	wie oben	wie Hirsch 2018 CBM-RNT	wie oben	wie oben
Hirsch 2021 Kontrolle Sham	wie Hirsch 2018 Sham	wie oben	wie Hirsch 2018 Sham	wie oben	wie oben
PT-basierte DI + CBM versus Kontrollgruppe					
Berger 2017 Intervention „Velibra“	- KVT - Psychoedukation - Entspannungstechniken - Mindfulness - Exposition - kognitive Umstrukturierung - Rückfallprävention - CBM	Website	- KVT-Inhalte über Text, Illustrationen, Audio - automatisierte Nachrichten per SMS oder E-Mail - Personalisierung der Inhalte durch kontinuierliche Symptomerhebung und Feedback hinsichtlich gewünschter Detailinformationen oder optionaler Einheiten - Fragebögen, mit denen die Teilnehmenden ihre Symptome checken konnten - CBM:	keine	6 Einheiten - davon 5 mit CBM Training

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
			▫ Den Teilnehmenden wurde für 500 ms ein negativer (z. B. „peinlich“) oder ein positiver Begriff (z. B. „lustig“) angezeigt; danach wurde ein Satz eingeblendet (z. B. „Personen lachen nach etwas, das Sie gesagt haben.“). ▫ Sie mussten dann anklicken, ob der Begriff und der Satz zusammenpassten. ▫ Sie erhielten dann Feedback, ob ihre Antwort korrekt (wenn sie einen positiven Begriff als passend oder einen negativen Begriff als nicht passend beurteilt hatten) oder inkorrekt (wenn sie einen negativen Begriff als passend oder einen positiven Begriff als nicht passend beurteilt hatten) war. ▫ pro Einheit 76 Runden ▪ Standardbehandlungen konnten nach eigenem Ermessen in Anspruch genommen werden (weder parallele psychologische Behandlung noch Medikation waren ausgeschlossen).		

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Berger 2017 Kontrolle Warteliste	-	-	Standardbehandlungen konnten nach eigenem Ermessen in Anspruch genommen werden (weder parallele psychologische Behandlung noch Medikation waren ausgeschlossen).	-	-
a: (Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung)					
b: Unklar, was genau hier mit Überwachung („monitoring“) gemeint ist.					
CBM: Cognitive Bias Modification; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MT: Mindfulness-Training; PDT: psychodynamische Therapie; PMRT: progressive muscle relaxation techniques; ms: Millisekunden; RNT: Repetitive Negative Thinking					

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Amir 2019 Intervention ABM-AR-pe	▪ ABM ▪ Psychoedukation (pe) ▪ Entspannungstechniken (AR)	▪ keine Angabe	▪ ABM: ▫ 2 Begriffe werden auf dem Display angezeigt: 1 neutraler Begriff und 1 bedrohlicher Begriff. Danach erscheint ein Zielreiz („probe“), den die teilnehmende Person anklicken muss. Der Zielreiz erscheint immer dort, wo zuvor der neutrale Gesichtsausdruck angezeigt wurde. ▫ Die Begriffspaare wurden individuell erstellt: Die Teilnehmenden mussten 13 für sie GAD-bezogene bedrohliche Begriffe angeben, von denen die behandelnden Personen dann 12 auswählten. Den Teilnehmenden wurden dann 24 neutrale Begriffe präsentiert, die sie auf einer Skala von sehr bedrohlich bis sehr angenehm einstufen mussten. Die behandelnden Personen suchten dann 12 neutral bewertete Begriffe aus und verpaarten diese jeweils mit einem etwa gleich langen bedrohlichen Begriff. ▫ In jeder Anwendung wurden die 12 Begriffspaare 6 Mal wiederholt. ▪ AR-pe: ▫ in jedem Modul ein Video (im Durchschnitt 7 Minuten lang), in denen verschiedene Konzepte erklärt wurden (Psychoedukation, Entspannungsübungen) ▫ bei den letzten 3 Modulen nach dem Video eine audiogestützte Entspannungsübung von 30 Minuten	▪ keine	▪ zuerst ABM: 2 Anwendungen pro Woche über 6 Wochen ▪ danach AR-pe: 12 Module über 6 Wochen, 2 Module pro Woche

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Amir 2019 Intervention AR-pe-ABM	wie oben	wie oben	wie oben	wie oben	▪ zuerst AR-pe: 12 Module über 6 Wochen, 2 Module pro Woche ▪ danach ABM: 2 Anwendungen pro Woche über 6 Wochen
Amir 2019 Intervention AR-pe+ABM	wie oben	wie oben	wie oben	wie oben	▪ ABM und AR-pe gleichzeitig ▪ keine genauere Beschreibung zur Abfolge der Module / Einheiten
Amir 2019 Kontrolle Warteliste	-	-	-	-	-
Christensen 2014 Intervention „E-couch“	▪ KVT ▪ Psychoedukation ▪ Mindfulness ▪ körperliche Aktivität	▪ Website	▪ keine Angabe	▪ Psychologinnen und Psychologen ▪ Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner ▪ Teilnehmende hatten Face-to-Face-Termine in den Wochen 1, 2 (nur bei den Psychologinnen und Psychologen), 5 und 10. ▪ Überwachung von Fortschritt und Symptomen	▪ 10 Module über 10 Wochen

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Christensen 2014 Intervention „HealthWatch“	▪ Psychoedukation	▪ Website	▪ Website, die Information über verschiedene Gesundheitsthemen beinhaltet (z. B. Ernährung, Zahngesundheit, Rückenschmerzen) ▪ Die Website hatte in einer vorangegangenen Studie keine Wirkung gezeigt und wurde in dieser Studie daher als Kontrolle verwendet.	wie oben	wie oben
Christensen 2014 Intervention Sertralin	▪ Medikation (Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor)	-	▪ Startdosierung 25 mg pro Tag ▪ nach einer Woche bei guter Verträglichkeit Erhöhung auf 50 mg ▪ Nach weiteren 4 Wochen war bei unzureichender Wirkung, aber guter Verträglichkeit eine Erhöhung auf 100 mg erlaubt.	wie oben	▪ 10 Wochen ▪ Nach Ende der 10 Wochen Interventionsdauer hatten die Teilnehmenden die Möglichkeit, die Medikation unter ärztlicher Aufsicht fortzusetzen.
Mason 2023 Intervention „This Way Up“ KVT-Angst	▪ KVT ▪ Psychoedukation ▪ kognitive Umstrukturierung ▪ Exposition ▪ Rückfallprävention		▪ Inhalte als Geschichte in illustriertem Comic über eine männliche Person, die an Schlafstörungen leidet ▪ automatische E-Mails, die motivierten, die Hausaufgaben zu machen, oder über neu verfügbare Lektionen informierten ▪ Begleittherapie: Teilnehmende mussten vor Randomisierung über 10 Tage ein Schlaftagbuch führen, in dem sie mindestens 7 Tage eintragen mussten.	▪ Check-in-Anruf nach Lektion 1, in dem Fragen zum Inhalt beantwortet wurden und darauf hingewiesen wurde, dass die Teilnehmenden jederzeit um therapeutische Hilfe ersuchen konnten. ▪ therapeutischer Support durch Psychologinnen und Psychologen: Teilnehmende konnten per E-Mail Fragen über die Kursinhalte stellen, die per E-Mail oder Telefon beantwortet wurden.	▪ 4 Lektionen über 6 bis 8 Wochen

Studie Arm Bezeichnung	Inhalte / Elemente	Zugang	Ausgestaltung	Betreuung	Dauer / Einheiten
Mason 2023 Intervention „This Way Up“ KVT- Insomnia	▪ KVT ▫ Psychoedukation ▫ Stimuluskontrolle ▫ kognitive Umstrukturierung ▫ Rückfallprävention ▪ Schlafstagebuch ▪ Anweisungen, wieviel Zeit im Bett verbracht werden soll		▪ Inhalte als Geschichte in illustriertem Comic über eine weibliche Person, die an Angstsymptomatik leidet ▪ ansonsten wie KVT-Insomnia	▪ Technischer Support: Teilnehmende konnten per E-Mail technische Fragen stellen, die von Psychologie-Studentinnen oder -Studenten per E-Mail oder Telefon beantwortet wurden. wie oben	wie oben
ABM: attention bias modification; AR: angewandte Entspannung; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; ms: Millisekunden; MT: Mindfulness-Training; PDT: psychodynamische Therapie; pe: Psychoedukation					

Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Feststellung GA ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
KVT-DI versus keine Behandlung^b			
Andersson 2012	GA-Diagnose (SCID-I)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre	- Medikation gegen Angstsymptomatik, Depressivität, wenn nicht laufend seit mindestens 12 Wochen und stabile Dosierung seit mindestens 6 Wochen - laufende psychologische Behandlung - schwere Depression oder Suizidgedanken
Carl 2020	GA-Diagnose (MINI)	- GA-Diagnose - GAD-7 ≥ 10 - Alter ≥ 18 Jahre	- Medikation gegen Angstsymptomatik, Depressivität oder Schlafstörungen, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung - KVT gegen Angststörung innerhalb der letzten 12 Monate - Schizophrenie, Psychose, bipolare Störung, Epilepsie, Substanzgebrauchsstörung - schwere geistige Beeinträchtigung - kürzliche Kopfverletzung oder Gehirnschaden - schwere körperliche Krankheit, die Operation erfordert oder mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten - Schwangerschaft
Dahlin 2016	GA-Diagnose (SCID-I)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre - PSWQ ≥ 45 - MADRS-S ≤ 30	- aktive Suchterkrankung - laufende psychologische Behandlung - bestehende Suizidgedanken - Medikation, wenn nicht seit mindestens 3 Monaten stabile Dosierung

Studie	Feststellung GA ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Jones 2016	GA-Diagnose (MINI) <u>oder</u> GAD-7 ≥ 10	- GA-Diagnose (MINI) <u>oder</u> GAD-7 ≥ 10 - Alter ≥ 60 Jahre	- psychoaktive Medikation, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung - Psychose, bipolare Störung - Substanzmissbrauch - schwere depressive Symptomatik - Suizidgedanken - Erkrankung, die Angstsymptomatik zugrunde liegen oder der Behandlung im Weg stehen könnte (z. B. unbehandelte Schilddrüsenerkrankung) - geistige Beeinträchtigung
Loughnan 2019 ^c	SG: GAD-7 ≥ 10	- Frauen bis zu 12 Monate nach Entbindung - Alter ≥ 18 Jahre - GAD-7 oder PHQ-9 ≥ 10	- Konsum von illegalen Substanzen - laufende Behandlung mit Benzodiazepinen - Schizophrenie oder bipolare Störung - Psychotherapie, die innerhalb der letzten 4 Wochen gestartet wurde - medikamentöse Behandlung von Angstsymptomatik oder Depressivität, die innerhalb der letzten 8 Wochen gestartet wurde - schwere Depression (PHQ-9 > 23) - Suizidgedanken
Newman 2021	GAD-Q-IV: spezifisches Set an bestätigten Fragen^c	GAD-Q-IV: spezifisches Set an bestätigten Fragen	k. A.
Paxling 2011	GA-Diagnose (SCID-I)	- GA-Diagnose (SCID-I) - GAD-Q-IV $\geq 5,7$ - PSWQ ≥ 53 - Alter ≥ 18 Jahre	- schwere Depression (MADRS-S ≥ 35) - Suizidgedanken - schwere Alkoholabhängigkeit (AUDIT ≥ 19) - Medikation (z. B. Antidepressiva), wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung - schwere psychische Erkrankung, z. B. Psychose - laufende psychologische Behandlung

Studie	Feststellung GA ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Richards 2016	GAD-7 ≥ 10	- GAD-7 ≥ 10 - Alter ≥ 18 Jahre	- laufende persönliche psychologische Behandlung - schwere Depression (BDI II ≥ 29) - Suizidgedanken
Robinson 2010	GA-Diagnose (MINI)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre	- laufende KVT - Konsum illegaler Substanzen oder mehr als 3 alkoholische Getränke pro Tag - psychotische Erkrankung (Schizophrenie oder bipolare Störung) - schwere Depression (PHQ-9 ≥ 23) - bestehende Suizidgedanken - Medikation, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung
Roy 2021	GAD-7 ≥ 10	- GAD-7 ≥ 10 - Alter ≥ 18 Jahre	- psychoaktive Medikation, wenn nicht seit mindestens 2 Monat stabile Dosierung - unregelmäßige Einnahme von Benzodiazepinen oder Hypnotika (Einnahme bei Bedarf) - bestehende oder frühere bipolare Störung, Schizophrenie, schizoaffektive oder andere psychotische Störung - Zusammenleben mit Personen, die bereits an der Studie teilnehmen - frühere Verwendung ähnlicher Apps
Rubel 2023	GA-Diagnose (DIPS-OA)	- GA-Diagnose - Alter 18-65 Jahre	- bipolare Störung oder psychotische Erkrankung - bestehende Suchterkrankung - schwere Depression - akute Suizidgefahr
Schneider 2020 ^c	SG: GAD-7 ≥ 10	- ACE innerhalb der letzten 24 Monate - Alter ≥ 18 Jahre - Depressivität oder Angstsymptomatik	- akute schwere Erkrankung (z. B. Krebs) - schwere psychiatrische Erkrankung (z. B. Psychose) - Suizidgedanken - instabile Herzerkrankung

Studie	Feststellung GA ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Titov 2009 / Lorian 2011	GA-Diagnose (MINI)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre	- laufende KVT - Konsum illegaler Substanzen oder mehr als 3 alkoholische Getränke pro Tag - psychotische Erkrankung (Schizophrenie oder bipolare Störung) - schwere Depression (PHQ-9 ≥ 23) - bestehende Suizidgedanken - Medikation, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung
Titov 2010 ^c	SG: GA-Diagnose (MINI)	- SG: GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre	- laufende KVT - Konsum illegaler Substanzen oder mehr als 3 alkoholische Getränke pro Tag - psychotische Erkrankung - schwere Depression (PHQ-9 ≥ 23) - bestehende Suizidgedanken - Medikation mit Benzodiazepinen - andere Medikation, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung
CBM versus Sham und Head-to-Head-Vergleiche			
Hirsch 2018 ^c	SG: GA-Diagnose (SCID)	- SG: GA-Diagnose - Alter 18–65 Jahre	- schwere Depression (PHQ-9 ≥ 23) - selbstverletzendes Verhalten innerhalb der letzten 12 Monate - Suizidversuch innerhalb der letzten 5 Jahre - Psychose, bipolare Störung, Borderline-Persönlichkeitsstörung - Substanzmissbrauch - psychoaktive Medikation, wenn nicht seit mindestens 3 Monaten stabile Dosierung - Schwerhörigkeit (außer wenn durch Hilfsmittel korrigiert) - psychologische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate

Studie	Feststellung GA ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Hirsch 2020	PSWQ > 62 (MW – 1 SD)	- Alter 18–65 Jahre - PSWQ ≥ 62 <u>oder</u> RRS ≥ 63 - GAD-7 ≥ 10 <u>oder</u> PHQ-9 ≥ 10	- unkorrigierte Schwerhörigkeit - psychoaktive Medikation, wenn nicht stabile Dosierung seit mindestens 3 Monaten - schwere Depression (PHQ-9 ≥ 23) - selbstverletzendes Verhalten in den letzten 12 Monaten oder Suizidversuch in den letzten 2 Jahren oder Suizidgedanken - Schizophrenie, Psychose, bipolare Störung, Substanzgebrauchsstörung - psychologische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate
Hirsch 2021	GA-Diagnose (SCID)	- GA-Diagnose - Alter 18–65 Jahre - PSWQ ≥ 62 - GAD-7 ≥ 10	- unkorrigierte Schwerhörigkeit - psychoaktive Medikation, wenn nicht stabile Dosierung seit mindestens 3 Monaten - selbstverletzendes Verhalten in den letzten 12 Monaten oder Suizidversuch in den letzten 2 Jahren oder Suizidgedanken - Schizophrenie, Psychose, bipolare Störung, Substanzgebrauchsstörung - psychologische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate
KVT-DI + CBM versus Warteliste			
Berger 2019 ^c	SG: GA-Diagnose (SCID)	- Alter ≥ 18 Jahre - SG: GA-Diagnose	- psychotische oder bipolare Störung - Medikation gegen Angstsymptomatik, Depressivität, wenn nicht stabile Dosierung seit mindestens 1 Monat - Suizidgedanken
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche			
Dear 2015 ^c	SG: GA-Diagnose (MINI)	- SG: GA-Diagnose - Alter 18–64 Jahre	- laufende KVT - psychotische Erkrankung - schwere Depression (PHQ-9 ≥ 22) - bestehende Suizidgedanken oder selbstverletzendes Verhalten innerhalb der letzten 12 Monate - Medikation gegen Angststörung oder Depression, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung

Studie	Feststellung GA ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Dahlin 2022	GA-Diagnose (MINI)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre - PSWQ ≥ 45	- Alkohol- oder Substanzmissbrauch - bestehende Suizidgedanken - laufende psychotherapeutische Behandlung - psychiatrische Medikation, wenn nicht stabile Dosierung seit mindestens 6 Wochen
Robinson 2010	GA-Diagnose (MINI)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre	- laufende KVT - Konsum illegaler Substanzen oder mehr als 3 alkoholische Getränke pro Tag - psychotische Erkrankung (Schizophrenie oder bipolare Störung) - schwere Depression (PHQ-9 ≥ 23) - bestehende Suizidgedanken - Medikation, wenn nicht seit mindestens 1 Monat stabile Dosierung
KVT-DI versus andere Interventionen			
Andersson 2012	GA-Diagnose (SCID-I)	- GA-Diagnose - Alter ≥ 18 Jahre	- Medikation gegen Angstsymptomatik, Depressivität, wenn nicht laufend seit mindestens 12 Wochen und stabile Dosierung seit mindestens 6 Wochen - laufende psychologische Behandlung - schwere Depression oder Suizidgedanken
a: Bezieht sich auf den Einschluss in diesen HTA, nicht notwendigerweise auf Einschlusskriterien in den Studien. b: Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung c: nur Subgruppe berücksichtigt, die Einschlusskriterien für GA erfüllte; wenn verfügbar, wurden Angaben zur Subgruppe (SG) verwendet, andernfalls Angaben zur Gesamtpopulation (GP).			
CBM: Cognitive Bias Modification; DI: digitale Intervention; GA: generalisierte Angststörung; GP: Gesamtpopulation; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MADRS-S: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM I; SG: Subgruppe			

Tabelle 18: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden

Studie	Feststellung GAD ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Amir 2019	GA-Diagnose (DSM-IV)	- GA-Diagnose - Alter 18–65 Jahre	- laufende Behandlung gegen GA (z. B. psychoaktive Medikation oder KVT), die weniger als 3 Monate vor Studienbeginn begonnen wurde - bipolare Störung, Schizophrenie oder diagnostizierter Substanzgebrauchsstörung
Christensen 2014	GA-Diagnose (ADIS-IV)	- GA-Diagnose - Alter 18–30 Jahre	- laufende KVT - laufende psychologische oder psychiatrische Behandlung - Risiko für selbstverletzendes Verhalten - Psychose oder bipolare Störung - primäre Diagnose Depression - vorangegangene Behandlung mit Sertralin - Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern - geplante Schwangerschaft
Mason 2023	GA-Diagnose (84,2 %)	- Alter ≥ 18 Jahre - ISI > 14 (Schlafstörungen) - GAD-7 > 9	- Schizophrenie, Psychose, bipolare Störung - Konsum von illegalen Substanzen oder mehr als 3 alkoholischen Getränken pro Tag - posttraumatische Belastungsstörung - Beginn oder Änderung von Medikation oder Psychotherapie innerhalb der letzten 2 Monate - Verwendung von Internet-KVT gegen Angststörung oder Schlafstörung innerhalb der letzten 12 Monate - Schichtarbeit, andere Verpflichtungen, die regelmäßigen Schlaf verhinderten, oder Zubettgehzeiten, die mehr als 2 Mal pro Woche nicht zwischen 20:00 und 02:00 Uhr lagen - schwere Depression (PHQ-9 > 23) - Suizidgedanken

Studie	Feststellung GAD ^a (für die Studienpopulation oder die im HTA eingeschlossene Subgruppe)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
a: bezieht sich auf den Einschluss in diesen HTA, nicht notwendigerweise auf Einschlusskriterien in den Studien			
ADIS-IV: Anxiety Disorders Interview Schedule; GA: generalisierte Angststörung; ISI: Insomnia Severity Index; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9			

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapie- abbrecher n (%) ^a
KVT-DI versus keine Behandlung^b					
Andersson 2012					
KVT-DI	27	44,4 (12,8)	74,1 / 25,9	PSWQ: 67,89 (6,19) GAD-Q-IV: 10,44 (1,09)	1 (3,7)
Warteliste	27	39,6 (13,7)	77,8 / 22,2	PSWQ: 68,52 (6,24) GAD-Q-IV: 10,82 (1,20)	1 (3,7)
Carl 2020					
KVT-DI	128	31,1 (10,8)	67 / 32 / 1	GAD-7: 15,6 (2,8) PSWQ: 70,8 (6,9)	0 (0)
Warteliste	128	30,7 (10,6)	70 / 28 / 2	GAD-7: 15,6 (3,1) PSWQ: 70,9 (5,9)	0 (0)
Dahlin 2016					
Website	52	40,79 (10,79)	78,8 / 21,2	GAD-7: 13,83 (3,66) PSWQ: 66,88 (7,16) GAD-Q-IV: 10,54 (1,35)	10 (19,2)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapie- abbrecher n (%) ^a
Warteliste	51	38,14 (10,61)	88,2 / 11,8	GAD-7: 13,51 (4,14) PSWQ: 67,45 (6,77) GAD-Q-IV: 10,49 (1)	8 (15,7)
Jones 2016					
KVT-DI	24	64,8 (3,67)	91,7 / 8,3	GAD-7: 13,71 (3,00) ^c	2 (8,3)
Warteliste	22	65,5 (4,77)	81,8 / 18,2	GAD-7: 13,68 (2,92) ^c	3 (13,6)
Loughnan 2019^d					
KVT-DI	GP:69	GP: 32,77 (4,21)	100 / 0	SG: k. A.	GP: 19 (27,5)
Standardbehandlung	GP:62	GP: 32,31 (4,90)	100 / 0	SG: k. A.	GP: 15 (24,2)
Newman 2021					
KVT-DI	50	21,62 (k. A.)	82 / 18	k. A.	11 (22,0)
unbehandelt	50	21,18 (k. A.)	72 / 28	k. A.	7 (14,0)
Paxling 2011					
KVT-DI	44	40,0 (11,3)	81,8 / 18,2	PSWQ: 68,74 (5,49) GAD-Q-IV: 10,08 (2,42)	6 (13,6)
Warteliste	45	38,6 (10,3)	77,8 / 22,2	PSWQ: 69,32 (6,55) GAD-Q-IV: 10,34 (2,13)	1 (2,2)
Richards 2016					
KVT-DI	70	23,19 (6,17)	74,3 / 25,7	GAD-7: 12,84 (2,39) PSWQ: 63,04 (8,11)	11 (15,7)
Warteliste	67	23,24 (6,38)	80,6 / 19,4	GAD-7: 13,19 (2,78) PSWQ: 63,48 (6,95)	14 (20,9)
Robinson 2010					
KVT-DI therapeutisch betreut	51	45,57 (13,14)	72,3 / 27,6	GAD-7: 12,45 (4,14)	5 (9,8)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapie- abbrecher n (%) ^a
				PSWQ: 64,02 (9,27)	
KVT-DI technisch betreut	50	44,16 (12,44)	62 / 38	GAD-7: 11,90 (3,38) PSWQ: 63,12 (9,46)	5 (10)
Warteliste	49	51,23 (11,61)	70,8 / 29,1	GAD-7: 12,49 (4,07) PSWQ: 65,81 (10,24)	2 (4,1)
Roy 2021					
KVT-DI	32	43 (15)	93 / 7 / 0	GAD-7: 12,9 (4,8) PSWQ: 65,4 (7,0)	4 (12,5)
Standardbehandlung	33	41 (16)	88 / 9 / 3	GAD-7: 12,6 (4,3) PSWQ: 67,8 (8,0)	0 (0)
Rubel 2023					
KVT-DI	78	33,2 (10,5)	88,5 / 10,3 / 1,3	GAD-7: 19,36 (3,21)	18 (23)
Warteliste	78	37,2 (12,4)	75,7 / 23,1 / 1,3	GAD-7: 19,14 (3,47)	7 (9)
Schneider 2020^d					
KVT-DI	GP: 27	GP: 56,72 (11,90)	GP: 48,0 / 52,0	SG: k. A.	GP: 5 (18,5)
Warteliste	GP: 29	GP: 59,29 (6,93)	GP: 67,9 / 32,1	SG: k. A.	GP: 3 (10,3)
Titov 2009 / Lorian 2011					
KVT-DI	25	42,50 (13,84)	70,8 / 29,2	GAD-7: 14,33 (4,50) PSWQ: 66,13 (8,25)	4 (16)
Warteliste	23	45,85 (11,96)	75 / 25	GAD-7: 13,62 (3,51) PSWQ: 66,33 (12,70)	4 (17,4)
Titov 2010^d					
KVT-DI	GP: 42	GP: 38,6 (12,0)	GP: 72,5 / 27,5	SG: k. A.	GP: 6 (14,3)
Warteliste	GP: 44	GP: 40,5 (14,1)	GP: 63,2 / 36,8	SG: k. A.	GP: 8 (18,2)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapie- abbrecher n (%) ^a
CBM versus Sham und Head-to-Head-Vergleiche					
Hirsch 2018^d					
CBM-RNT	SG: 23	SG: 27,76 (10,46)	SG: 77,3 / 22,7	SG: GAD-7: 14,09 (3,12) SG: PSWQ: 68,77 (6,02)	SG: 1 (4,3)
CBM-STAND	SG: 23	SG: 27,83 (9,87)	SG: 90,9 / 9,1	SG: GAD-7: 13,91 (3,31) SG: PSWQ: 70,18 (6,46)	SG: 1 (4,3)
Sham	SG: 28	SG: 28,46 (9,42)	SG: 90,9 / 9,1	SG: GAD-7: 14,55 (3,46) SG: PSWQ: 67,10 (6,54)	SG: 6 (21,4)
Hirsch 2020					
CBM-ENH	62	29,40 (10,79)	79,2 / 20,8	GAD-7: 12,92 (3,84) PSWQ: 67,68 (4,72)	12 (19,4)
CBM-RNT	61	29,41 (10,67)	87,0 / 13,0	GAD-7: 12,55 (4,13) PSWQ: 69,06 (5,54)	8 (13,1)
Sham	55	29,54 (11,03)	81,5 / 18,5	GAD-7: 13,25 (4,16) PSWQ: 70,83 (4,73)	2 (3,6)
Hirsch 2021					
CBM	115	33,37 (10,85)	84 / 10	GAD-7: 15,63 (3,58) PSWQ: 71,85 (5,24)	12 (10,4)
Sham	115	35,70 (11,47)	83 / 9	GAD-7: 15,48 (3,29) PSWQ: 71,18 (6,86)	11 (9,6)
KVT-DI + CBM versus Warteliste					
Berger 2019^d					
KVT-DI + CBM	GP:70	GP: 42,1 (12,2)	GP: 69 / 31	SG: PSWQ: 67,6 (7,0)	GP: 13 (19)
Warteliste	GP: 69	GP: 41,8 (12,2)	GP: 72 / 28	SG: PSWQ: 66,7 (9,2)	GP: 6 (9)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapie- abbrecher n (%) ^a
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche					
Dear 2015^d					
KVT-DI GA	unklar ^e	GP: 43,22 (11,86)	GP: 77 / 23	SG: GAD-7: 12,69 (4,45)	unklar ^e
KVT-DI transdiagnostisch	unklar ^e	GP: 44,33 (10,71)	GP: 75 / 25	SG: GAD-7: 12,36 (4,31)	unklar ^e
KVT-DI therapeutisch betreut	unklar ^e	GP: 44,53 (11,73)	GP: 76 / 24	SG: GAD-7: 12,61 (4,40)	unklar ^e
KVT-DI unbetreut	unklar ^e	GP: 43,04 (10,83)	GP: 75 / 25	SG: GAD-7: 12,42 (4,34)	unklar ^e
Dahlin 2022					
KVT-DI wöchentlicher Support	21	41,48 (17,02)	85,7 / 14,3	GAD-7: 11,57 (5,25) PSWQ: 63,90 (52,57) GAD-Q-IV: 9,53 (2,52)	6 (28,6)
KVT-DI Support bei Bedarf	21	39,19 (13,55)	81,0 / 19,0	GAD-7: 10,76 (4,21) PSWQ: 63,10 (6,43) GAD-Q-IV: 9,26 (2,41)	3 (14,3)
KVT-DI Angst	21	46,00 (14,15)	71,4 / 28,6	GAD-7: 10,95 (4,27) PSWQ: 63,90 (6,48) GAD-Q-IV: 8,87 (2,71)	6 (28,6)
KVT DI individualisiert	22	39,27 (14,31)	91,0 / 9,0	GAD-7: 8,41 (3,67) PSWQ: 62,45 (5,04) GAD-Q-IV: 7,40 (3,05)	5 (22,7)
Robinson 2010					
KVT-DI therapeutisch betreut	51	45,57 (13,14)	72,3 / 27,6	GAD-7: 12,45 (4,14) PSWQ: 64,02 (9,27)	5 (9,8)
KVT-DI technisch betreut	50	44,16 (12,44)	62 / 38	GAD-7: 11,90 (3,38) PSWQ: 63,12 (9,46)	5 (10)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapie- abbrucher n (%) ^a
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche					
Andersson 2012					
PDT-DI	27	36,4 (9,7)	77,8 / 22,2	PSWQ: 69,74 (5,56) GAD-Q-IV: 10,95 (1,14)	4 (14,8)
KVT-DI	27	44,4 (12,8)	74,1 / 25,9	PSWQ: 67,89 (6,19) GAD-Q-IV: 10,44 (1,09)	1 (3,7)
a: Angaben beziehen sich auf Personen, die randomisiert wurden und bei denen nicht mindestens für den ersten Erhebungszeitpunkt nach Interventionsende Ergebnisse vorliegen. b: Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung c: Angaben sind BL Werte, es werden auch (niedrigere) "pre-treatment" Werte berichtet, Unterschied unklar d: Nur Subgruppe berücksichtigt, die Einschlusskriterien für GA erfüllte. Wenn verfügbar, wurden Angaben zur Subgruppe (SG) verwendet, andernfalls Angaben zur Gesamtpopulation (GP). e: Nach Randomisierung haben 28 Personen nicht die erste Lektion abgeschlossen, keine Aufschlüsselung, in welchem Arm diese Personen waren; die Angaben von N und Abbrüchen in der Publikation beziehen sich auf die Teilnehmenden nach Abzug dieser 28 randomisierten Personen.					
BL: baseline; d: divers; DI: digitale Intervention; m: männlich; GP: Gesamtpopulation; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PDT: psychodynamische Therapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SG: Subgruppe; w: weiblich; versus: versus					

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen in den eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen wurden

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m beziehungsweise w / m / d] %	Angstsymptomatik BL (GAD-7, PSWQ, GAD-Q-IV, GAD-2) MW (SD)	Studien- / Therapieabbrecher n (%) ^a
Amir 2019					
ABM-AR-pe	45	39,78 (13,81)	62,2 / 37,8	PSWQ: 69,31 (7,56)	17 (37,8)
AR-pe-ABM	40	41,73 (13,81)	67,5 / 32,5	PSWQ: 68,50 (9,91)	12 (30,0)
ABM+AR-pe	38	36,00 (12,71)	73,7 / 26,3	PSWQ: 68,53 (10,52)	12 (31,6)
Warteliste	46	35,28 (11,99)	69,6 / 30,4	PSWQ: 70,54 (6,70)	19 (41,3)
Christensen 2014					
KVT-DI	8	25,0 (4,2)	75 / 25	GAD-7: 11,5 (3,7)	2 (25,0)
Sertralin	6	23,4 (4,0)	83 / 17	GAD-7: 14,8 (5,2)	3 (50,0)
pe	7	26,0 (3,8)	86 / 14	GAD-7: 11,7 (4,8)	1 (14,3)
Mason 2023					
KVT-DI Insomnia	59	48,22 (13,22)	79,7 / 20,3	GAD-7: 14,56 (3,19)	13 (22)
KVT-DI Angst	61	45,21 (12,99)	70,5 / 29,5	GAD-7: 14,21 (2,72)	20 (32,8)
a: Angaben beziehen sich auf Personen, die randomisiert wurden und bei denen nicht mindestens für den ersten Erhebungszeitpunkt nach Interventionsende Ergebnisse vorliegen.					
ABM: Attention Bias Modification; AR: angewandte Entspannung; BL: baseline; d: divers; DI: digitale Intervention; m: männlich; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pe: Psychoedukation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Interessenkonflikt der Studienautorinnen und -autoren ^g
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte		
Andersson 2012	ja	ja	nein	nein	unklar ^a	nein ^{b, c}	hoch	unklar
Carl 2020	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch	ja
Dahlin 2016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch	ja
Jones 2016	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch	unklar
Loughnan 2019	unklar	ja	nein	nein	nein	ja	hoch	nein
Newman 2021	ja	ja	nein	nein	unklar ^a	ja	hoch	ja
Paxling 2011	ja	ja	nein	unklar	unklar ^a	nein ^c	hoch	unklar
Richards 2016	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch	ja
Robinson 2010	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch	nein
Roy 2021	ja	ja	nein	nein	unklar ^a	ja	hoch	ja
Rubel 2023	ja	ja	nein	nein	unklar ^f	unklar ^f	hoch	ja
Schneider 2020	ja	ja	nein	nein	nein	nein ^b	hoch	nein
Titov 2009 / Lorian 2011	ja	unklar	nein	nein	ja	nein ^d	hoch	unklar
Titov 2010	ja	ja	nein	nein	nein	ja	hoch	unklar
Dahlin 2022	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch	ja
Dear 2015	ja	ja	nein	nein	nein	ja	hoch	unklar ^h
Hirsch 2018	ja	ja	ja	nein	ja	nein ^c	hoch	unklar
Hirsch 2020	ja	ja	ja	nein	unklar ^a	nein ^c	hoch	unklar
Hirsch 2021	ja	unklar	ja	nein	ja	nein ^c	hoch	unklar
Berger 2017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch	ja
a: kein Studienprotokoll oder Registereintrag verfügbar b: intransparenter Patientenfluss c: Baseline Charakteristika unterschiedlich oder unzureichend berichtet d: kleine Unterschiede hinsichtlich Patientenfluss und Ergebnisse zwischen den beiden Publikationen zum RCT e: punktuelle Vergleiche (nicht alle Gruppen und Messzeitpunkte)								

- f: Limitierte Informationen zur Studie über Anfrage an Autorinnen und Autoren erhalten, Abgleich von Protokoll versus Publikation nicht möglich
- g: Wurde mit „ja“ beantwortet, wenn in der Studie Interessenkonflikte oder eine Finanzierung der Studie durch die Hersteller angegeben wurde; mit „nein“, wenn in der Studie die Abwesenheit von Interessenkonflikten angegeben wurde; mit „unklar“, wenn in der Studie keine Angabe zu Interessenkonflikten gemacht wurden.
- h: Finanzierung durch australische Regierung.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 22: Beschreibung der identifizierten Messinstrumente

Instrument	Wertebereich	Interpretation
GA-Symptomatik		
GAD-7 (General Anxiety Disorder-7)	0 – 21	▪ Misst Ängstlichkeit ▪ ≥ 10: Risiko-Indikator für eine GA ▪ Sensitivität: 0,89 ▪ Spezifität: 0,82
GAD-Q-IV (Generalized Anxiety Disorder Questionnaire-IV)	0 – 12	▪ Misst Ängstlichkeit ▪ $\geq 5,7$: Risiko-Indikator für eine GA ▪ Sensitivität: 0,83 ▪ Spezifität: 0,89
PSWQ (Penn State Worry Questionnaire)	16 – 80	▪ Misst Sorgen ▪ ≥ 65: Risiko-Indikator für eine GA
Lebensqualität / soziales Funktionsniveau		
BBQ (Brunnsviken Brief Quality of Life Scale)	0 – 96	▪ Misst Lebensqualität in den Domänen Freizeit, Lebenseinstellung, Kreativität, Lernen, Freundschaften und Selbstbild
QOLI (Quality of Life Inventory)	0 – 77	▪ Misst psychisches Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit
SF-12 (Short Form 12)	0 – 100	▪ Misst Gesundheit in den Domänen allgemeines Gesundheitsempfinden, physische Gesundheit, körperliche Einschränkungen, physische Schmerzen, Vitalität, psychische Gesundheit, emotionale Einschränkungen, soziales Funktionsniveau
WEMWBS (Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale)	14 – 70	▪ Misst psychisches Wohlbefinden
WHO-5 (World Health Organisation- Five Well-Being Index)	0 – 25	▪ Misst psychisches Wohlbefinden
WHOQOL-BREF (The World Health Organization Quality of Life)	0 – 100	▪ Misst Gesundheit und Wohlbefinden in den Domänen physische Gesundheit, psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und Lebensumstände
Alltagsfunktionen		
SDS (Sheehan Disability Scale)	0 – 30	▪ Misst funktionale Einschränkungen in den Domänen Arbeit/Schule, Sozialleben, Familie/Zuhause
WSAS (Work and Social Adjustment Scale)	0 – 40	▪ Misst funktionale Einschränkungen durch mentale Gesundheitsprobleme in den Domänen Arbeit, Alltag, Sozialleben, Freizeit, Beziehungen
GA: generalisierte Angststörung		

A3.3.1 GA-Symptomatik

Tabelle 23: Ergebnisse – GA-Symptomatik kontinuierlich

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
KVT-DI versus keine Behandlung ^v										
Andersson 2012 ^d (GAD-Q-IV)					Warteliste					
KVT-DI	BL	27	10,44	1,09	27	10,82	1,20	n. z.	n. z.	n. z.
	2	23	8,53	2,37	26	8,52	3,70	-0,28	-0,73; 0,21	n. z.
	5	23	6,04	4,12	20	9,10	2,66	0,87 ^e	0,23; 1,48 ^f	k. A.
IPDT	BL	27	10,95	1,14	27	10,82	1,20	n. z.	n. z.	n. z.
	2	26	8,34	3,31	26	8,52	3,70	k. A.	k. A.	k. A.
	5	16	5,51	3,70	20	9,10	2,66	1,14 ^e	0,40; 1,82 ^f	k. A.
Carl 2020 ^g (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	128	15,6	2,8	128	15,6	3,1	n. z.	n. z.	n. z.
	1,5	128	9,46	4,67	128	12,66	4,7	-0,69	-0,93; -0,46	n. z.
	2,5	128	7,90	4,85	128	12,15	4,73	1,43	1,07; 1,80 ^f	< 0,001
Dahlin 2016 ^h (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	52	13,83	3,66	51	13,51	4,14	n. z.	n. z.	n. z.
	2,25	52	6,9	3,52	51	10,72	4,2	-0,93	-1,29; -0,57	n. z.
Jones 2016 (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	24	13,71	3	22	13,68	2,92	n. z.	n. z.	n. z.
	2,5	24	6,5	4,55	22	10,16	4,22	-0,8	-1,27; -0,34	n. z.

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
Newman 2021^d (PSWQ-11)					unbehandelt					
KVT-DI	BL	50	45,18	6,23	50	45,72	5,54	n. z.	n. z.	n. z.
	3	39	40,13	6,83	43	42,42	8,36	-0,42	-0,77; -0,05	n. z.
	9	34	40,26	7,20	36	39,71	11,66	k. A.	k. A.	k. A.
Paxling 2011ⁱ (GAD-Q-IV)					Warteliste					
KVT-DI	BL	44	10,08	2,42	45	10,34	2,13	n. z.	n. z.	n. z.
	2	44	6,45	3,59	45	9,89	2,77	-0,98	-1,37; -0,6	n. z.
Richards 2016^j (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	70	12,84	2,39	67	13,19	2,78	n. z.	n. z.	n. z.
	1,5	70	7,73	4,44	67	9,13	4,13	-0,41	-0,73; -0,09	n. z.
Robinson 2010^k (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	97	12,18	3,77	48	12,94	4,07	n. z.	n. z.	n. z.
	2,75	97	5,78	4,12	48	11,25	4,7	-1,11	-1,45; -0,77	n. z.
Roy 2021^d (GAD-7)					Standardbehandlung					
KVT-DI	BL	32	12,9	4,8	33	12,6	4,3	n. z.	n. z.	n. z.
	1	28	7,0	4,1	33	12,0	3,7	-1,09	-1,55; -0,65	n. z.
	2	28	4,8	4,1	33	10,6	3,5	0,55 ^l	k. A.	< 0,001
Rubel 2023^m (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	78	19,36	3,21	78	19,14	3,47	n. z.	n. z.	n. z.
	3	78	15,78	3,81	78	18,65	3,5	-0,78	-1,07; -0,48	n. z.
Titov 2009, Lorian 2011^k (GAD-7)					Warteliste					
KVT-DI	BL	25	14,33	4,5	23	13,62	3,51	n. z.	n. z.	n. z.
	2,25	25	6,92	4,4	23	12,29	4,26	-1,03	-1,54; -0,57	n. z.

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
Titov 2010ⁿ (PSWQ)					Warteliste					
KVT-DI	BL	18	66,17	8,77	16	65,19	9,78	n. z.	n. z.	n. z.
	2	18	60,94	9,4	16	61,94	11,16	-0,4	-0,9; 0,16	n. z.
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche										
Dahlin 2022^g (GAD-7)					KVT-DI Support bei Bedarf					
KVT-DI wöchentlicher Support	BL	42	11,26	4,74	43	9,56	4,07	n. z.	n. z.	n. z.
	2	42	5,38	3,58	43	6,25	4,44	n. s. ^o	k. A.	k. A.
Dahlin 2022^g (GAD-7)					KVT-DI individualisiert					
KVT-DI Angst	BL	42	11,17	4,72	43	9,65	4,13	n. z.	n. z.	n. z.
	2	42	5,54	3,56	43	6,09	4,47	n. s. ^o	k. A.	k. A.
Dear 2015^p (GAD-7)					KVT-DI transdiagnostisch					
KVT-DI GAD	BL	140	12,69	4,45	151	12,36	4,31	n. z.	n. z.	n. z.
	2	140	6,25	3,99	151	6,07	4,03	0,04 ^e	-0,19; 0,27 ^f	0,701
	3	140	5,56	4,14	151	5,44	4,05	0,03 ^e	-0,20; 0,26 ^f	0,803
	12	140	5,48	3,89	151	4,83	3,37	0,18 ^e	-0,05; 0,41 ^f	0,132
	24	140	5,95	4,30	151	4,17	3,07	0,48 ^e	0,24; 0,71 ^{f,q}	< 0,001

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
Dear 2015 (GAD-7)					KVT-DI unbetreut					
KVT-DI therapeutisch betreut	BL	144	12,61	4,40	147	12,42	4,34	n. z.	n. z.	n. z.
	2	144	6,09	3,96	147	6,23	4,05	-0,03	-0,26; 0,19	k. A.
	3	144	5,49	4,63	147	5,06	3,48	0,22	-0,02; 0,45	k. A.
	12	144	5,16	3,55	147	5,12	3,72	0,01	-0,22; 0,24	k. A.
	24	144	5,23	4,36	147	4,83	3,24	0,10	-0,12; 0,33	k. A.
Robinson 2010^k (GAD-7)					KVT-DI therapeutisch betreut					
KVT-DI technisch betreut	BL	50	11,90	3,38	47	12,45	4,14	n. z.	n. z.	n. z.
	2,75	50	6,02	3,43	47	5,55	4,73	0,11 ^e	k. A.	n. s. ^o
	5,75	50	6,26	3,64	47	5,55	5,14	0,16 ^e	k. A.	0,31
CBM versus Sham und Head-to-Head-Vergleiche										
Hirsch 2018^d (GAD-7)					Sham					
CBM-RNT	BL	22	14,09	3,12	20	14,55	3,46	n. z.	n. z.	n. z.
	1	22	10,59	4,69	20	11,15	4,33	-0,29	-0,64; 0,18	k. A.
	2	22	8,77	6,18	20	11,50	4,96	-0,38	-0,8; -0,02	n. z.
CBM	BL	22	13,91	3,31	20	14,55	3,46	k. A.	k. A.	k. A.
	1	22	12,59	5,03	20	11,15	4,33	k. A.	k. A.	k. A.
	2	22	8,00	5,03	20	11,50	4,96	k. A.	k. A.	k. A.
Hirsch 2018^d (GAD-7)					CBM					
CBM-RNT	BL	22	14,09	3,12	22	13,91	3,31	n. z.	n. z.	n. z.
	1	22	10,59	4,69	22	12,59	5,03	0,40 ^r	k. A.	n. s. ^o
	2	22	8,77	6,18	22	8,00	5,03	-0,34	k. A.	n. s. ^o

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
Hirsch 2020 ^d (GAD-7)										
CBM-RNT	BL	50	12,55	4,13	Sham			n. z.	n. z.	n. z.
	1	50	11,11	5,46	53	11,92	4,42	-0,36 ^r	-0,64; -0,07	k. A.
	2	50	8,45	5,19	53	9,92	4,6	-0,33	-0,61; -0,04	n. z.
CBM-ENH	BL	53	12,92	3,84	53	13,25	4,16	k. A.	k. A.	k. A.
	1	53	10,28	4,52	53	11,92	4,42	k. A.	k. A.	k. A.
	2	53	7,46	4,20	53	9,92	4,6	k. A.	k. A.	k. A.
Hirsch 2020 ^d (GAD-7)										
CBM-RNT	BL	50	12,55	4,13	CBM-ENH			n. z.	n. z.	n. z.
	1	50	11,11	5,46	53	10,28	4,52	0,20 ^r	k. A.	n. s. ^o
	2	50	8,45	5,19	53	7,46	4,20	0,25	k. A.	n. s. ^o
Hirsch 2021 ^s (GAD-7)										
CBM-RNT	BL	103	15,63	3,58	Sham			n. z.	n. z.	n. z.
	1	102	11,08	4,84	104	13,11	4,72	-0,39 ^r	-0,63; -0,16	k. A.
	4	102	8,70	4,92	103	10,43	5,01	-0,35	-0,57; -0,12	n. z.
KVT-DI + CBM versus Warteliste										
Berger 2017 ^t (PSWQ)										
KVT-DI + CBM	BL	29	67,6	7,0	Warteliste			n. z.	n. z.	n. z.
	2,25	29	62,8	1,97 ^u	29	66,3	1,97 ^u	0,34 ^e	-0,17; 0,86 ^f	k. A.

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
KVT-DI versus andere Interventionen										
Andersson 2012					PDT-DI					
KVT-DI	BL	27	10,44	1,09	27	10,95	1,14	n. z.	n. z.	n. z.
	2	23	8,53	2,37	26	8,34	3,31	0,14 ^e	-0,5; 0,78	k. A.
	5	23	6,04	4,12	16	5,51	3,70	-0,13 ^e	-0,51; 0,77 ^f	k. A.
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: selbst berechnet, wenn nicht anders angegeben c: nicht zutreffend bei eigenen Berechnungen mit Bayesianischen Methoden d: Per-protocol Analyse e: Berechnung aus Publikation; Cohen's d f: Berechnung aus Publikation; 95 %-Konfidenzintervall g: ITT; Missing At Random Annahme h: ITT; Missing At Random Annahme; Maximum Likelihood Estimation i: ITT; Restricted Maximum Likelihood Model Estimation j: ITT Expectation Maximisation k: ITT; Last Observation Carried Forward l: Berechnung aus Publikation; Pearson's r m: ITT; Multiple Imputation by Chained Equations n: ITT; Baseline Observation Carried Forward o: Laut Angaben in Publikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen p: ITT Generalized Estimation Model q: zeigt Vorteil von transdiagnostischer KVT-DI r: Berechnung aus Publikation; Hedge's g s: modifizierte ITT t: ITT; Parameter zu fehlenden Werten wurden mit mixed-effects Modellen geschätzt u: Standardfehler v: Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung										

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention		Vergleich		Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt	N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt	SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW		SD			
BL: Baseline; CBM: Cognitive Bias Modification; DI: digitale Intervention; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. z.: nicht zutreffend; PDT: psychodynamische Therapie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz								

Tabelle 24: Ergebnisse – GA-Symptomatik Schwellenwert

Studie (Erhebungsinstrument)	Betrachteter Vergleich	Zeit- punkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich	
			N	Patientinnen und Patienten mit GAD-7 ≥ 10		N	Patientinnen und Patienten mit GAD-7 ≥ 10		SMD ^a	95 %- Vertrauens- intervall ^a
				n	%		n	%		
Loughnan 2019^b (GAD-7)	KVT-DI versus Standardbehandlung	BL	35	35	100 ^a	28	28	100 ^a	n. z.	n. z.
		1,5	35	13	37,1 ^a	28	18	64,3 ^a	-0,66	-1,08; -0,23
Schneider 2020^b (GAD-7)	KVT-DI versus Warteliste	BL	13	13	100 ^a	11	11	100 ^a	n. z.	n. z.
		2	13	2	15,4 ^a	11	9	81,8 ^a	-1,15	-1,85; -0,56
a: selbst berechnet										
b: Per-protocol-Analyse										
BL: Baseline; DI: digitale Intervention; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; N: Zahl der Personen in der Auswertung aus ITT-Population; n: Zahl der Personen mit GAD-7 Score über Schwellenwert; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz										

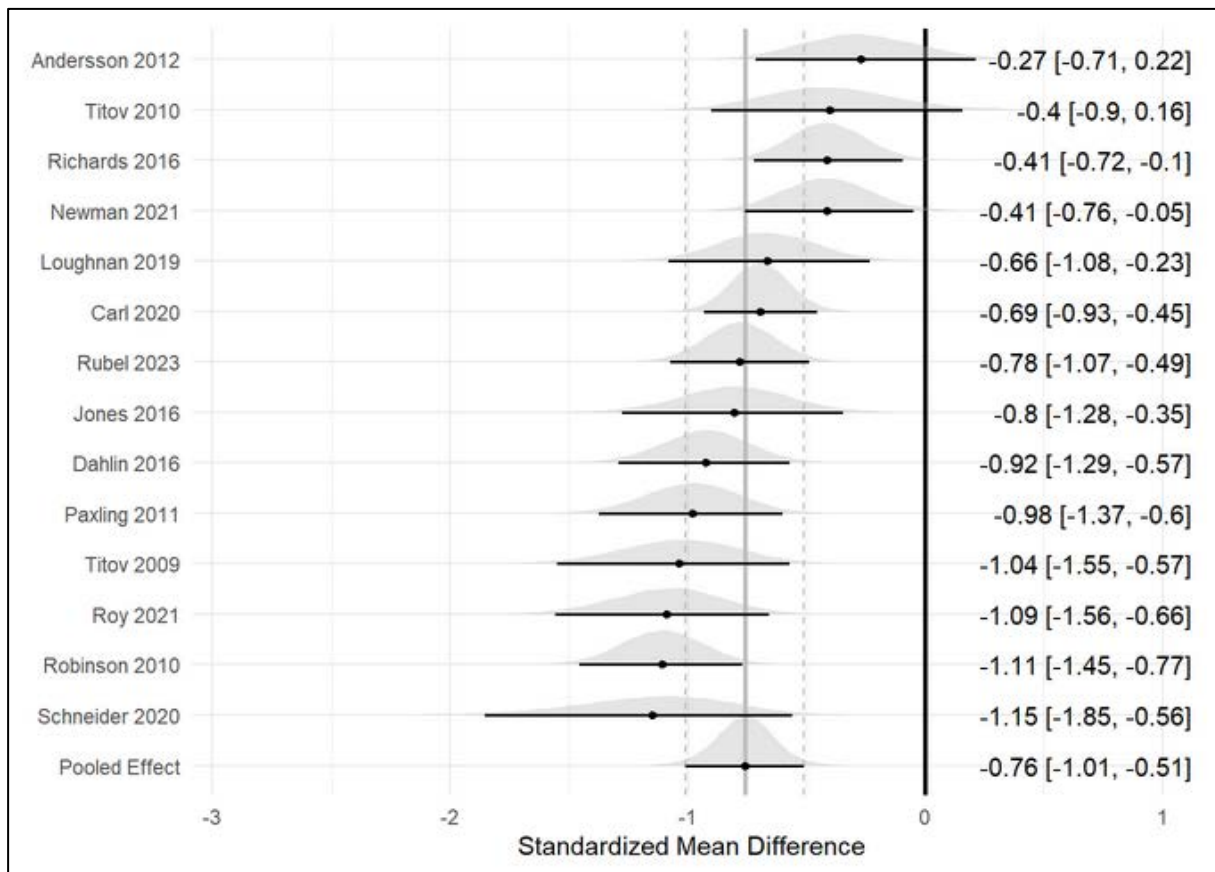
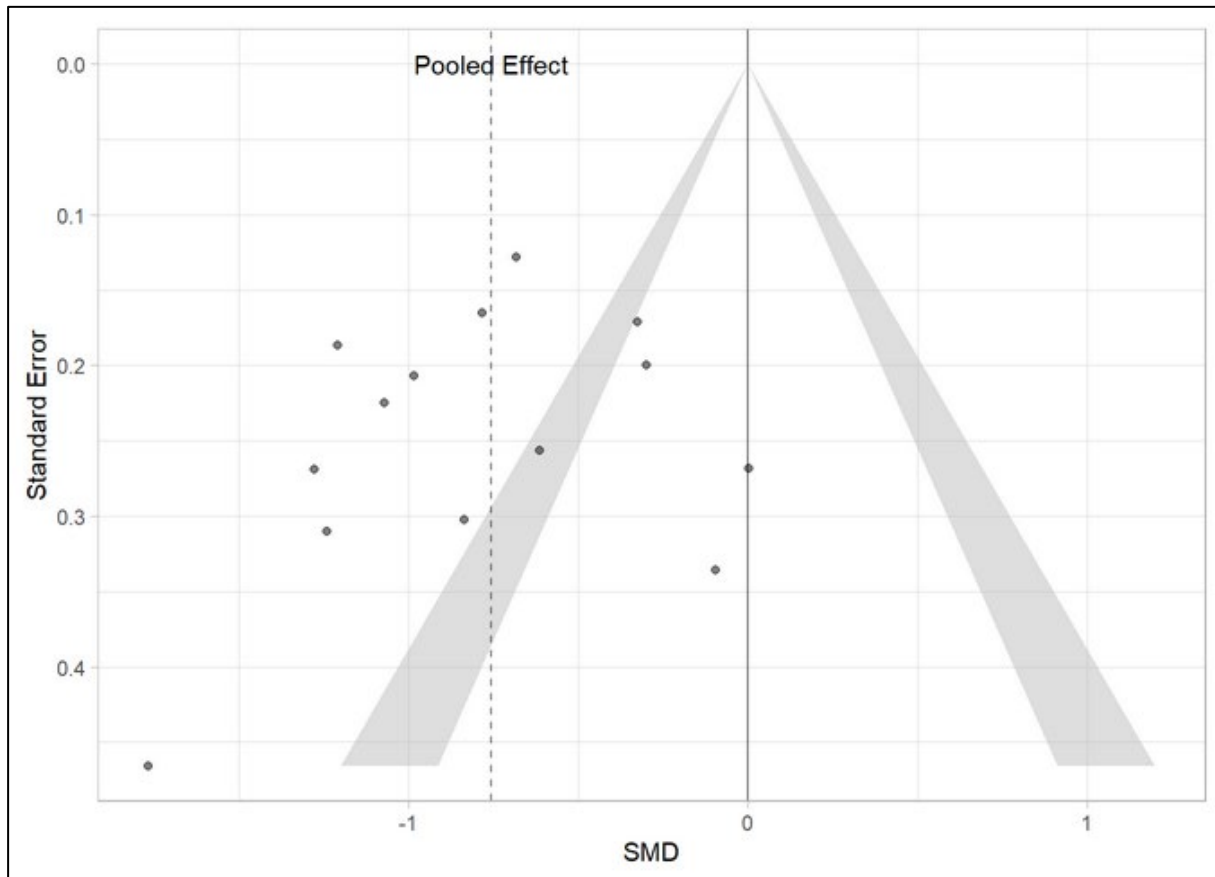


Abbildung 2: Metaanalyse – GA-Symptomatik, KVT-DI versus keine Behandlung



Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Effektschätzer (SMD -0,76), die durchgezogene Linie den Nulleffekt. Die grauen Flächen kennzeichnen die Bereiche im Plot, in denen sich Studien finden würden, deren Ergebnisse bei klassisch verwendeten Signifikanzschwellen als grenzwertig anzusehen sind (p-Werte kleiner als 0,1 aber größer als 0,01). Die weißen Flächen zwischen dem Nulleffekt und den grauen Flächen entsprechen p-Werten größer als 0,1.

Abbildung 3: Funnel-Plot-Analyse zur oben dargestellten Metaanalyse

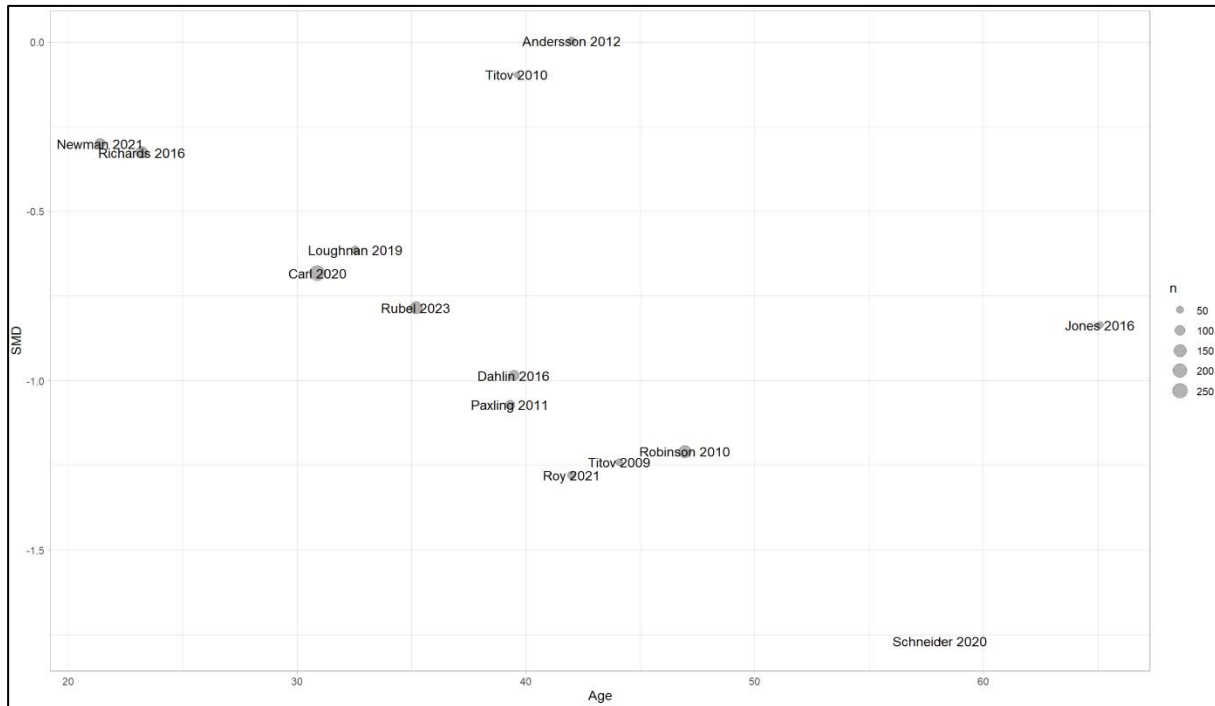


Abbildung 4: Meta-Regression zum Altersdurchschnitt der untersuchten Personen

In den weiteren Meta-Regressionen und Subgruppenanalysen konnten keine eindeutigen Effekte der folgenden Faktoren festgestellt werden:

- Interventionsdauer: 95 %-Vertrauensintervall [-0,12; 0,1]
- Kontrollgruppe (Warteliste versus unbehandelt): 95 %-Vertrauensintervall [-0,34; 0,41]
- GA-Status (Diagnose versus Schwellenwert auf Basis eines Erhebungsinstruments): 95 %-Vertrauensintervall [-0,28; 0,48]
- theoretischer Schwerpunkt (KVT oder Mindfulness): 95 %-Vertrauensintervall [-0,25; 0,55]
- inhaltliche Ausrichtung (allgemein oder spezifische Population): 95 %-Vertrauensintervall [-0,34; 0,41]
- Geschlecht (Frauenanteil): 95 %-Vertrauensintervall [-0,03; 0,02]

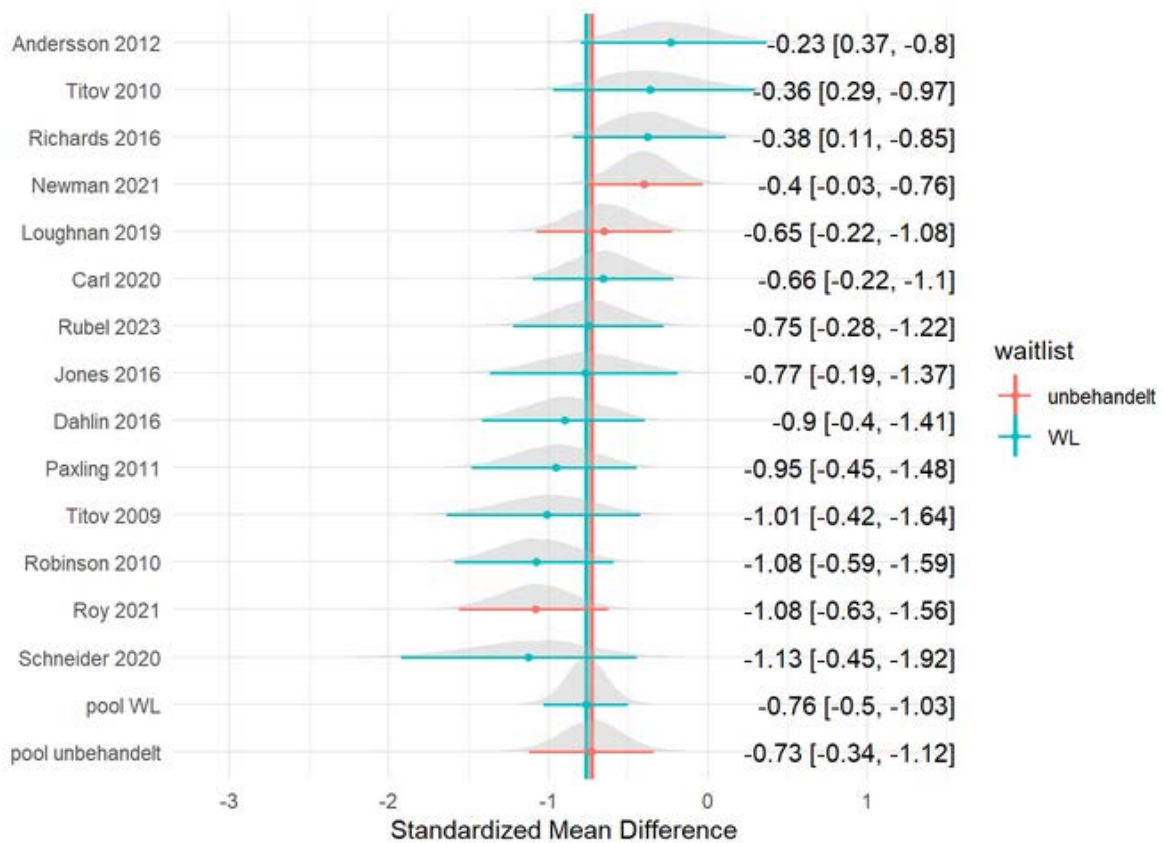


Abbildung 5: Subgruppenanalyse zum Faktor Kontrollgruppe

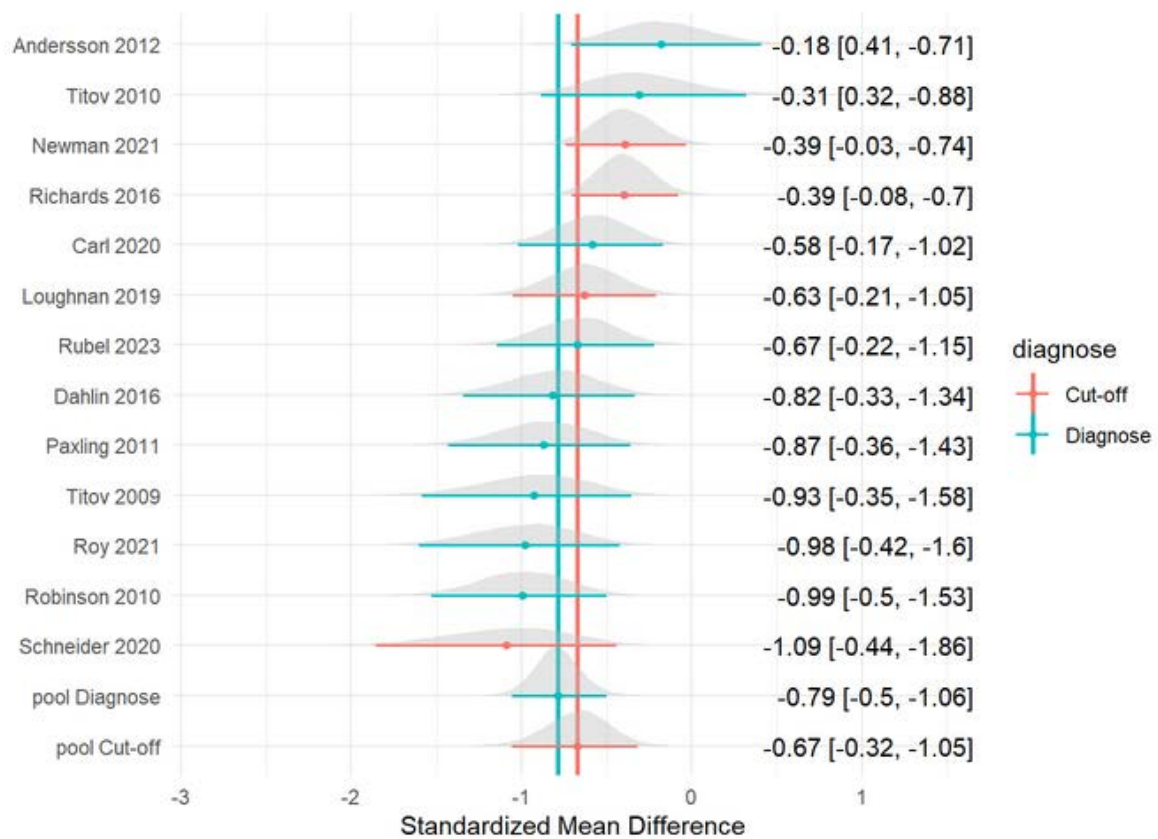


Abbildung 6: Subgruppenanalyse zum Faktor GA-Status

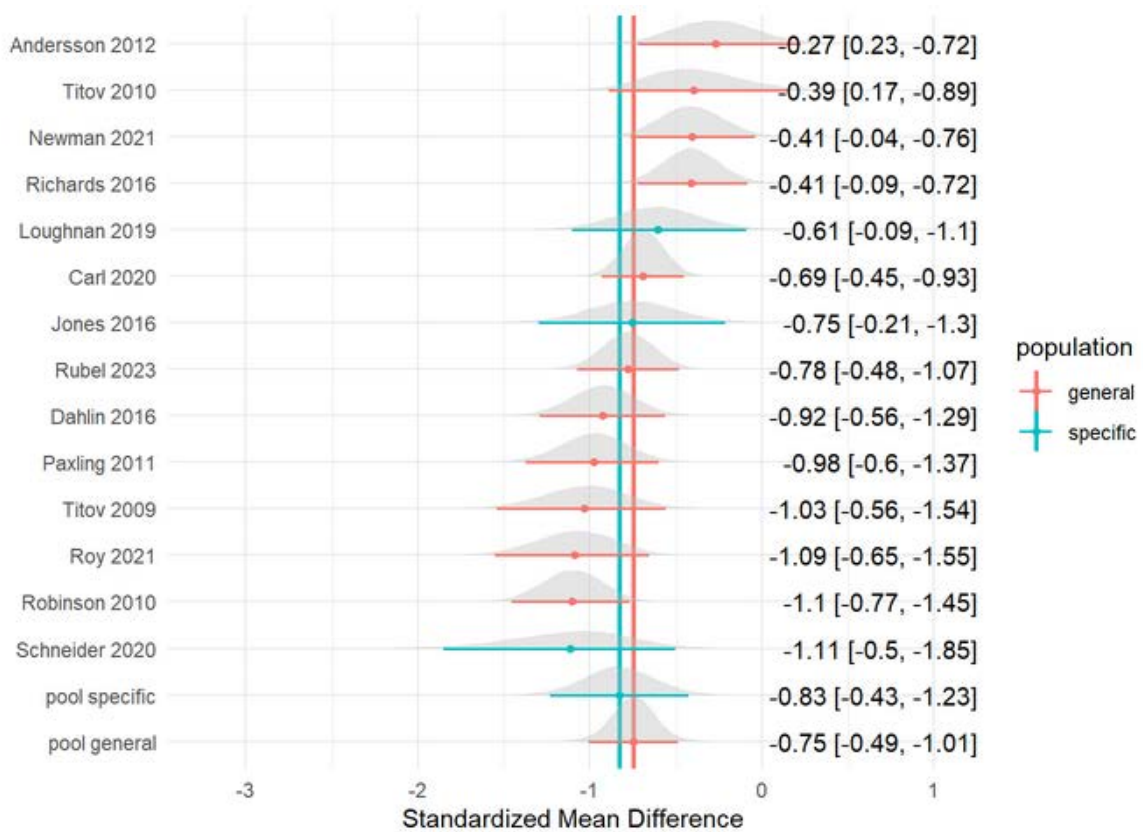


Abbildung 7: Subgruppenanalyse zum Faktor inhaltliche Ausrichtung

Tabelle 25: Überblick über berichtete Prä-Post-Effekte in Interventionsgruppen in Studien zum Vergleich KVT-DI versus keine Behandlung

Studie	Zeitpunkt FU	Statistisch signifikanter Prä-Post-Effekt in Interventionsgruppe?			
		letzter kontrollierter Messzeitpunkt		FU-Zeitpunkt	
Andersson 2012	18 M	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	ja nein	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	ja nein
Carl 2020	6,5 M	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	k. A. ^a k. A. ^a	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	ja ja
Dahlin 2016	6 M	GA-Symptomatik:	ja	GA-Symptomatik:	ja
Jones 2016	3,5 M	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	k. A. ^b k. A. ^b	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	k. A. ^b k. A. ^a
Paxling 2011	12 M ^c	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	k. A. ^b k. A. ^b	GA-Symptomatik: Lebensqualität:	k. A. ^b k. A. ^b
Robinson 2010	3 M	GA-Symptomatik: Alltagsfunktionen:	ja ja	GA-Symptomatik: Alltagsfunktionen:	ja ja
Schneider 2020	3 M	GA-Symptomatik:	ja	GA-Symptomatik:	ja
Titov 2010	3 M	GA-Symptomatik:	k. A. ^b	GA-Symptomatik:	k. A. ^b
a: Prä-Post-Effekt nicht berichtet. b: Prä-Post-Effekte berichtet, aber ohne Angabe von Konfidenzintervallen oder statistischer Signifikanz. c: Weitere Erhebung 36 M nach Interventionsbeginn, aber Effekte nicht berichtet. GA: generalisierte Angststörung; FU: Follow-up					

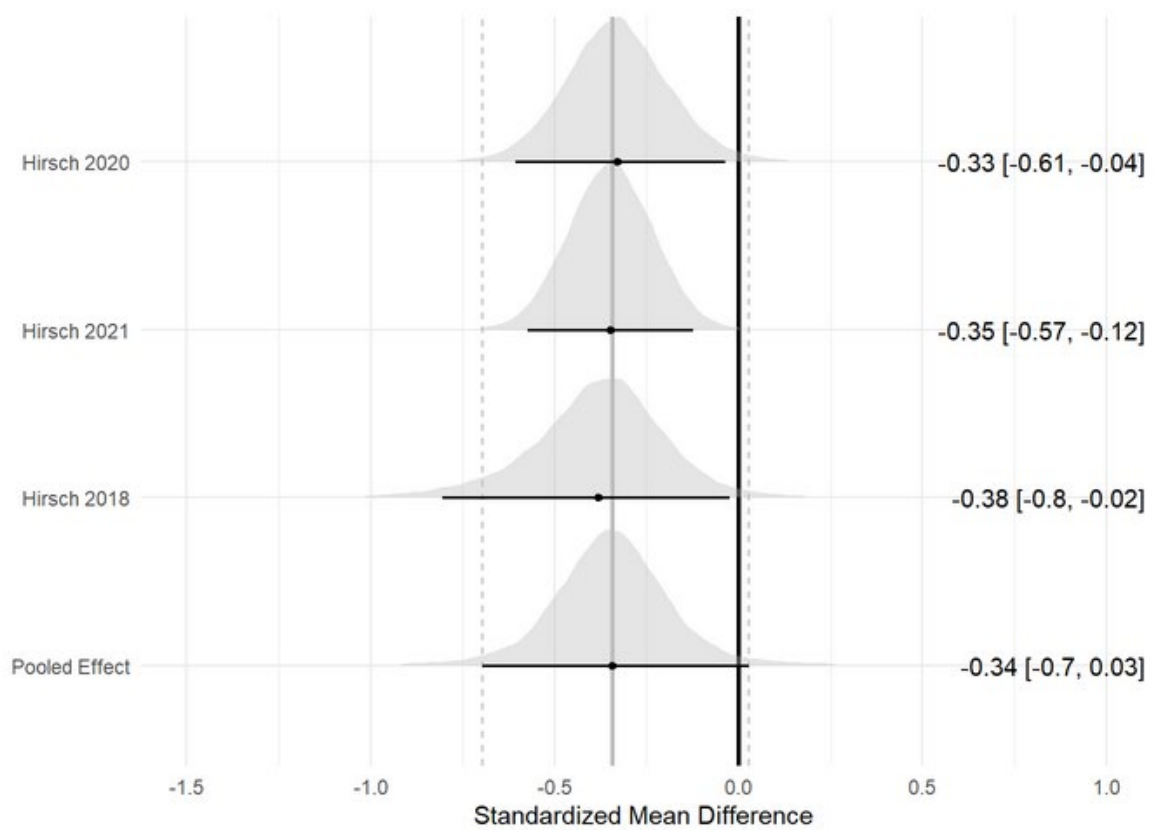


Abbildung 8: Metaanalyse zu GA-Symptomatik, Vergleich CBM versus Sham

A3.3.2 Lebensqualität

Tabelle 26: Ergebnisse – Lebensqualität

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
KVT-DI versus unbehandelt ^l										
Andersson 2012 ^d (QOLI)					Warteliste					
KVT-DI	BL	27	0,57	0,175	27	0,67	1,43	0,45 0,15	0,14; 0,73 k. A.	n. s. ^e
	2	23	1,64	1,50	26	1,00	1,56			
	5	23	1,06	2,01	20	1,28	1,50			
IPDT	BL	27	0,80	1,54	27	0,67	1,43	k. A. 0,51 ^f	k. A. -0,17; 1,16 ^g	k. A. k. A.
	2	26	1,23	1,65	26	1,00	1,56			
	5	16	2,01	1,35	20	1,28	1,50			
Carl 2020 ^h (WEMWBS)					Warteliste					
KVT-DI	BL	128	34,4	8,0	128	34,4	8,0	0,49 1,01 ^f	0,3; 0,69 0,75; 1,27 ^g	
	1,5	128	40,68	9,50	128	35,68	9,36			
	2,5	128	43,43	10,18	128	35,31	8,80			
Dahlin 2016 ⁱ (QOLI)					Warteliste					
KVT-DI	BL	52	0,58	1,76	51	0,95	1,57	0,36	0,01; 0,6	
	2,25	52	1,68	1,33	51	1,51	1,4			
Jones 2016 (WHOQOL-BREF)					Warteliste					
KVT-DI	BL	24	13,16	3,39	22	12,8	3,93	0,5	0,22; 0,86	
	2,5	24	14,84	3,28	22	12,45	3,44			
Paxling 2011 ^j (QOLI)					Warteliste					
KVT-DI	BL	44	0,38	1,55	45	0,24	1,74			

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
	2	44	1,34	1,72	45	0,44	1,79	0,47	0,22; 0,74	
Rubel 2023^k (WHO-5)					Warteliste					
KVT-DI	BL	78	2,33	0,73	78	2,39	0,68			
	3	78	2,85	1,00	78	2,41	0,76	0,47	0,25; 0,7	
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche										
Dahlin 2022^h (BBQ)					KVT-DI Support bei Bedarf					
KVT-DI wöchentlicher Support	BL	42	42,57	19,56	43	40,95	18,36			
	2	42	51,24	19,04	43	49,19	17,79	k. A.	k. A.	n. s. ^e
Dahlin 2022 (BBQ)					KVT-DI individualisiert					
KVT-DI Angst	BL	42	41,86	19,76	43	41,65	18,18			
	2	42	50,83	18,87	43	49,59	18,01	k. A.	k. A.	n. s. ^e
KVT-DI versus andere Interventionen										
Andersson 2012 (QOLI)					IPDT					
KVT-DI	BL	27	0,57	0,175	27	0,80	1,54			
	2	23	1,64	1,50	26	1,23	1,65	k. A.	k. A.	k. A.
	5	23	1,06	2,01	16	2,01	1,35	-0,16	-1,35; -0,03	k. A.
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: selbst berechnet, wenn nicht anders angegeben c: nicht zutreffend bei eigenen Berechnungen mit Bayesianischen Methoden d: Per-protocol Analyse e: Laut Angaben in Publikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen f: Berechnung aus Publikation; Cohen's d g: Berechnung aus Publikation; 95 %-Konfidenzintervall h: ITT; Missing At Random Annahme										

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention		Vergleich		Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt	N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt	SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW		SD			
i: ITT; Missing At Random Annahme; Maximum Likelihood Estimation j: ITT; Restricted Maximum Likelihood Model Estimation k: ITT; Multiple Imputation by Chained Equations l: Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung								
BBQ: Brunnsviken Brief Quality of life scale;BL: Baseline; CBM: Cognitive Bias Modification; DI: digitale Intervention; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population, PDT: psychodynamische Therapie; QOLI: Quality of Life Inventory;SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; WEMWBS: Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale; WHO-5: The World Health Organisation- Five Well-Being Index								

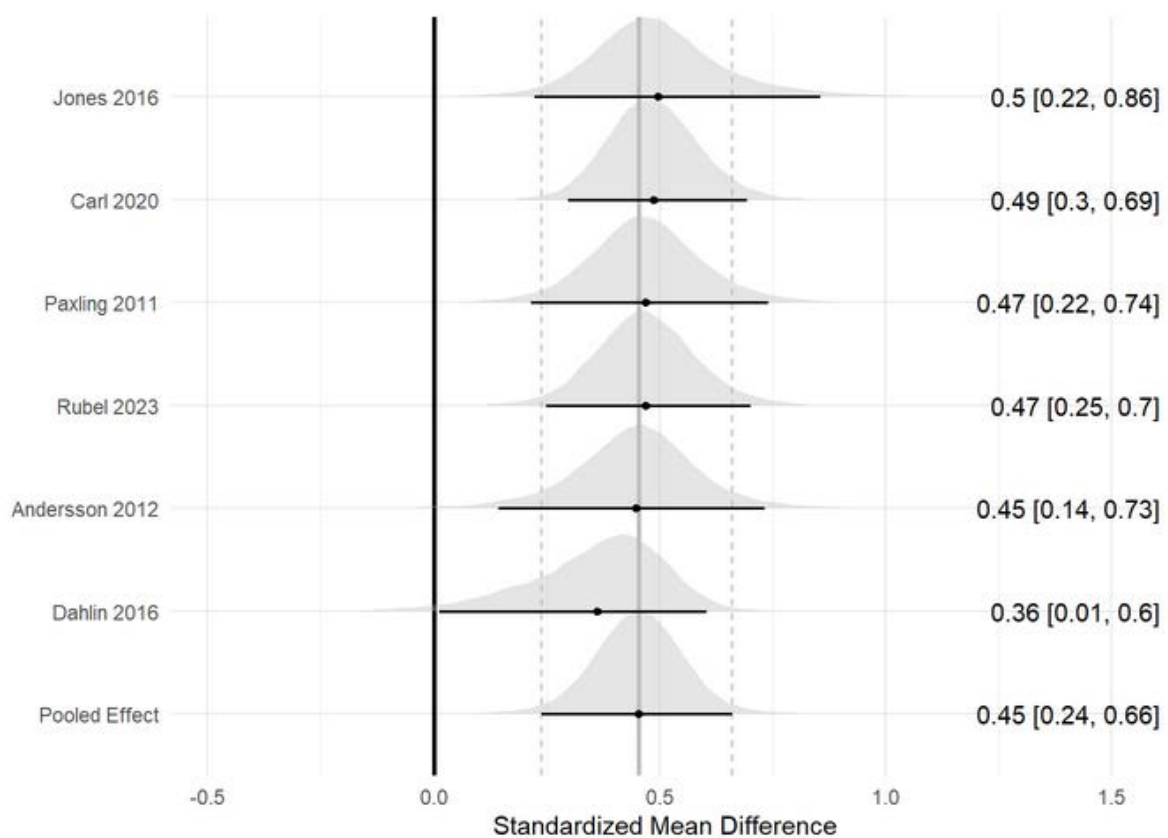


Abbildung 9: Metaanalyse – Lebensqualität, KVT-DI versus keine Behandlung

A3.3.3 Alltagsfunktionen

Tabelle 27: Ergebnisse – Alltagsfunktionen

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW	SD		MW	SD			
KVT-DI versus unbehandelt ^d										
Richards 2016 ^e (WSAS)					Warteliste					
KVT-DI	BL	70	11,93	6,39	67	14,48	6,31			
	1,5	70	9,69	6,16	67	13,34	5,75	0,6	0,32; 0,88	
Robinson 2010 ^f (SDS)					Warteliste					
KVT-DI	BL	97	15,92	7,61	48	15,08	8,31			
	2,75	97	9,18	8,59	48	15,75	7,71	0,7	0,42; 1,05	
Rubel 2023 ^g (WSAS)					Warteliste					
KVT-DI	BL	78	4,69	1,63	78	4,86	1,67			
	3	78	4,16	1,77	78	4,67	1,7	0,42	0,1; 0,71	
Titov 2009, Lorian 2011 ^f (SDS)					Warteliste					
KVT-DI	BL	25	13,17	9,3	23	16,38	8,96			
	2,25	25	7,83	7,86	23	15	10,34	0,65	0,27; 1,1	
KVT-DI: Head-to-Head-Vergleiche										
Robinson 2010 ^f (SDS)					KVT-DI therapeutisch betreut					
KVT-DI technisch betreut	BL	50	16,92	7,44	47	14,85	7,72			
	2,75	50	8,98	7,87	47	9,40	9,37	0,05	k. A.	n. s. ^h
	5,75	50	8,22	7,89	47	8,17	9,63	0,01	k. A.	0,37
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

Studie (Erhebungsinstrument) Arm	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention		Vergleich		Intervention versus Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt	N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt	SMD ^b	95 %- Vertrauens- intervall ^b	p-Wert ^c
			MW		SD			
b: selbst berechnet, wenn nicht anders angegeben c: nicht zutreffend bei eigenen Berechnungen mit Bayesianischen Methoden d: Warteliste / unbehandelt / Standardbehandlung e: ITT Expectation Maximisation f: Last Observation Carried Forward g: ITT; Multiple Imputation by Chained Equations h: Laut Angaben in Publikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen								
BL: Baseline; CBM: Cognitive Bias Modification; DI: digitale Intervention; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population, PDT: psychodynamische Therapie; SD: Standardabweichung; SDS: Sheehan Disability Scale; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; WSAS: Work and Social Adjustment Scale								

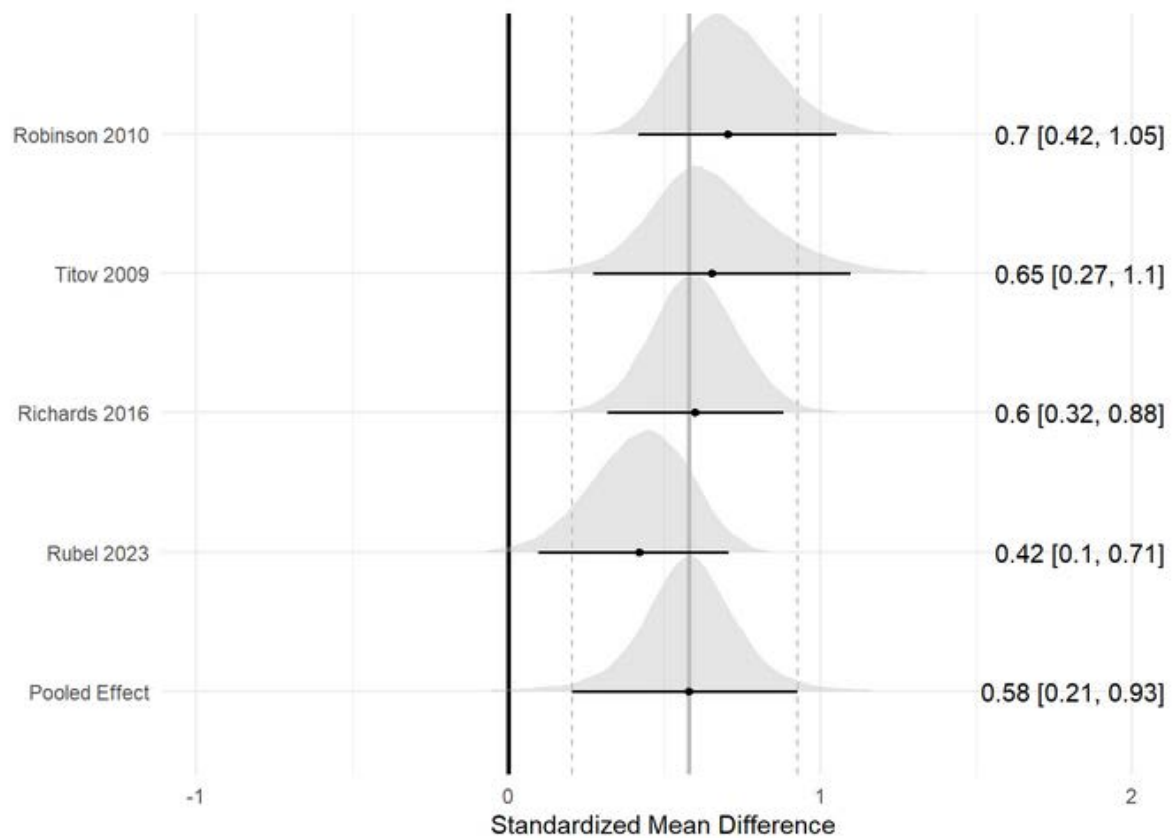


Abbildung 10: Metaanalyse – Alltagsfunktionen, KVT-DI versus keine Behandlung

A3.3.4 GA-Diagnose (Remission)

Tabelle 28: Ergebnisse – GA-Diagnose (Remission)

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Mon.)	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich		
			N	Patientinnen und Patienten mit GA-Diagnose		N	Patientinnen und Patienten mit GA-Diagnose		Differenz % Änderung zu BL	95 %-KI	p-Wert
				n	%		n	%			
Andersson 2012	KVT-DI versus Warteliste	BL	20	20	100	25	25	100			
		2	20	13	65,0	25	21	84,0	19 ^a	k. A.	k. A.
	PDT-DI versus Warteliste	BL	22	22	100	25	25	100			
		2	22	10	45,5	25	21	84,0	38,5 ^a	k. A.	k. A.
	KVT-DI versus PDT-DI	BL	20	20	100	22	22	100			
		2	20	13	65,0	22	10	45,5	-19,5 ^a	k. A.	k. A.
Berger 2017	KVT-DI + CBM versus Warteliste	BL	29	29	100	29	29	100			
		2,25	29	16	55,2	29	29	100	44,8 ^a	k. A.	< 0,001 ^c
Dear 2015	KVT-DI GA versus	BL	k. A. ^b	k. A.	83	k. A.	k. A.	89			
	KVT-DI transdiagnostisch	3	k. A. ^b	k. A.	28	k. A.	k. A.	31	-5 ^a	k. A.	k. A.
	KVT-DI therapeutisch betreut	BL	k. A. ^b	k. A.	86	k. A.	k. A.	86			
	versus KVT-DI unbetreut	3	k. A. ^b	k. A.	32	k. A.	k. A.	26	-6 ^a	k. A.	k. A.
a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b: Prozentangaben wurden modelliert, N unklar c: Angabe in der Studie BL: Baseline; DI: digitale Intervention; GA: generalisierte Angststörung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit GA-Diagnose; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PDT: psychodynamische Therapie											

A3.3.5 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Unerwünschtes Ereignis	Studie	Intervention			Vergleich			Intervention versus Vergleich p-Wert
		N	n	(%)	N	n	(%)	
Niedergeschlagenheit	Carl 2020	105	63	60	122	93	76	0,009
Müdigkeit / Erschöpfung	Carl 2020	105	62	59	122	92	75	0,009
Extreme Müdigkeit	Carl 2020	105	34	32	122	717	58	< 0,001
Gefühl der Unruhe	Carl 2020	105	54	52	122	86	71	0,003
Erinnerungsschwächen	Carl 2020	105	42	40	122	76	62	0,001
Körperliche Schmerzen	Carl 2020	105	41	39	122	60	49	0,126
Kopfschmerzen / Migräne	Carl 2020	105	38	36	122	68	56	0,003
Euphorie / intensive Steigerung der Stimmung	Carl 2020	105	16	15	122	22	18	0,574
Konzentrationsschwäche	Carl 2020	105	53	51	122	90	74	< 0,001
Antriebslosigkeit	Carl 2020	105	61	58	122	101	83	< 0,001
Veränderungen bei Hunger / Appetit	Carl 2020	105	41	39	122	60	49	0,142
Verschwommene Sicht	Carl 2020	105	6	6	122	18	15	0,029
Schwindel	Carl 2020	105	18	17	122	44	36	0,001
Reizbarkeit	Carl 2020	105	53	51	122	96	79	< 0,001
Ängstlichkeit	Roy 2021	28	2	7,1	33	0	0	k. A.
Rückenschmerzen	Roy 2021	28	1	3,6	33	0	0	k. A.
N: Anzahl ausgewerteter Personen; n: Anzahl Personen mit UE; UE: unerwünschtes Ereignis								

In den Studien Hirsch 2018, Hirsch 2020, Hirsch 2021 und Dahlin 2022 wurden keine Informationen zu unerwünschten Ereignissen berichtet, die über die in Abschnitt 4.5.5 beschriebenen hinausgehen.

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

Die Interventionskosten teilen sich bei **DI** in mehrere typischerweise anfallende Kostenblöcke. Sie bestehen aus einmaligen Kosten für Entwicklung und Bereitstellung der Anwendung sowie laufenden Kosten, wie z. B. Serverkosten oder Kosten für den technischen Support der Nutzerinnen und Nutzer. Zusätzlich entstehen, primär zu Beginn, gegebenenfalls Kosten bei der Durchführung klinischer Studien zur Wirksamkeit, und bei den laufenden Kosten ist je nach Gestaltung der Anwendung ein zusätzlicher persönlicher Support z. B. durch psychologische oder psychotherapeutische Fachkräfte einzurechnen, wobei hier auch Einschulungskosten anfallen können. Die einmaligen Kosten fallen bei hohen Nutzerzahlen wenig ins Gewicht, und auch die laufenden Kosten sind nur teilweise von der Anzahl der Nutzerinnen und Nutzer abhängig. Diese Gegebenheiten können erklären, wieso die Interventionskosten von digitalen Anwendungen in ökonomischen Studien sehr unterschiedlich gehandhabt werden. Die einmalig anfallenden Kosten werden (je nach angenommener Reichweite) nicht immer eingerechnet. Aber auch laufende Kosten werden, abgesehen von einem therapeutischen Support, manchmal mit 0 angesetzt (siehe auch [104]).

Im deutschen DiGA-Verzeichnis sind 2 Anwendungen für die Indikation GA gelistet. Bei den Interventionen, die in den Studien der Nutzenbewertung [37-55,58-61] untersucht wurden, konnten darüber hinaus 7 weitere aktuell verfügbare Interventionen identifiziert werden (5 Webanwendungen: e-couch [131], Mental Health Online [132], Generalised Anxiety Program [133], Wellbeing Course [134], Oroshjälpen [135]; 2 Apps: Daylight [136], Unwinding Anxiety [137]). Das Programm Oroshjälpen dürfte nur in Schweden, die App Daylight nur in den USA und im UK zum Einsatz kommen, die anderen Programme sind prinzipiell auch in Deutschland verfügbar, allerdings nur in englischer Sprache. Die Kosten dieser Programme erstrecken sich anhand der Angaben auf der jeweiligen Website über eine Bandbreite von 0 bis etwa 200 € bei einer Anwendung für 1 Jahr. Die Stiftung Warentest hat im Jahr 2021 7 Apps für Angststörungen getestet [138], davon 3, die die Indikation der GA inkludieren: die beiden im DiGA-Verzeichnis gelisteten Anwendungen sowie eine Website, die verschiedene Pakete zum kostenpflichtigen Download bietet – ein E-Book kostet knapp 10 €, ein Paket mit E-Book, MP3-Dateien (Meditationen / Hypnosen) und 1 Coaching-Stunde kostet knapp 200 € [139].

Die weitere Darstellung beschränkt sich auf die in den identifizierten Studien untersuchten und in deutscher Sprache verfügbaren Anwendungen, die beide im DiGA-Verzeichnis gelistet sind.

Die (vorgesehene) Nutzungsdauer wird in den oben erwähnten Programmen, wenn überhaupt erwähnt, unterschiedlich angegeben; die Preisangaben beziehen sich häufig auf 3 Monate, in 2 Fällen auf 1 Jahr. Bei den beiden Anwendungen im DiGA-Verzeichnis ist eine

Mindestdauer von 90 Tagen vorgesehen, eine Verlängerung über nochmalige Verordnung ist möglich, eine Höchstdauer ist nicht festgelegt.

Patientinnen und Patienten mit einer GA sollen gemäß S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen Psychotherapie oder Pharmakotherapie angeboten werden. KVT wird dabei als erste Empfehlung bei **Psychotherapie** genannt (Einzel- oder auch Gruppentherapie), bei **Pharmakotherapie** werden Escitalopram (Tagesdosis 10 bis 20 mg), Paroxetin (Tagesdosis 20 bis 50 mg), Duloxetin (Tagesdosis 60 bis 120 mg) und Venlafaxin (Tagesdosis 70 bis 225 mg) mit dem höchsten Empfehlungsgrad genannt. Häufig eingesetzt werden die SSRI Escitalopram und Paroxetin [140]. Für eine Übersicht der Kosten der Vergleichsinterventionen werden im Weiteren Psychotherapie im Einzelsetting sowie SSRI dargestellt.

In Tabelle 30 werden die Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Anwendung dargestellt. Die Anzahl der Anwendungen pro Jahr nimmt dabei Bezug auf Angaben in den jeweiligen Vergütungskatalogen (wie Mindestdauer oder Höchstgrenzen), bei der medikamentösen Therapie auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie [5]. Bei allen Interventionen ist von einer (anfänglichen) ärztlichen Untersuchung und / oder einer vorliegenden Diagnose auszugehen.

Tabelle 30: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwen- dung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungs- fähigkeit
DI (KVT / Mindfulness beziehungsweise KVT / CBM)	Indikation: GA, Alter: ab 18, Geschlecht: weiblich	Selfapys Online-Kurs bei Generalisierter Angststörung	228,5 für 90 Tage	1-4 ^a	DiGA- Verzeichnis (Zugriff 16.05.2023) [141]	ja
	Indikation: GA, Alter: ab 18	velibra	230 für 90 Tage	1-4 ^a		
Vergleichs- intervention Psychotherapie	Indikation: Angststörungen und Zwangsstörungen ^b	35421 Verhaltenstherapie (Kurzzeittherapie 1, Einzelbehandlung)	108,14 je Sitzung zu 50 Minuten	12-24 ^c	EBM (Stand 13.04.2023) [62]	ja
		35422 Verhaltenstherapie (Kurzzeittherapie 2, Einzelbehandlung)				
		35425 Verhaltenstherapie (Langzeittherapie, Einzelbehandlung)		60 ^c		
Vergleichs- intervention SSRI: Escitalopram, Paroxetin	Indikation: GA, Alter: ab 18	Escitalopram Aurobindo 10 mg Filmtabletten	0,19 ^d	182,5-365 ^e	Lauer-Taxe (Stand 15.06.2023)	ja
		Escitalopram Aurobindo 20 mg Filmtabletten	0,31 ^d			
		Paroxedura 20 mg Filmtabletten	0,24 ^d	182,5-365 ^e		
		Paroxedura 30 mg Filmtabletten + Paroxedura 20 mg Filmtabletten	0,57 ^d			

a: Das DiGA-Verzeichnis gibt eine Mindestdauer von 90 Tagen an mit Verlängerung nach individueller Einschätzung beziehungsweise Einschätzung von Ärztin / Arzt.

b: Psychotherapie-Richtlinie [142] § 27

c: Psychotherapie-Richtlinie [142] §§ 29 und 30 (die in § 30 genannte Höchstgrenze von 80 Sitzungen wird hier im Rahmen eines 12-Monats-Zeitraums nicht herangezogen)

d: entspricht dem Apothekenverkaufspreis pro Tablette inkl. Mehrwertsteuer für die Packungsgröße N3, abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke und (gegebenenfalls) des Herstellers; herangezogen wurde das jeweils preisgünstigste Präparat (bei beiden Wirkstoffen: Preis < Festbetrag)

e: S3-Leitlinie [5] Abschnitte 1.7.2.2 (Tagesdosis), 5.1.2.7 und 6.2.2.15 (Therapiedauer)

GA: generalisierte Angststörung; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; mg: Milligramm; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

In Tabelle 31 werden erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind (z. B. regelmäßige Kontrolluntersuchungen oder medikamentöse Begleittherapien).

Tabelle 31: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen

Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
digitale Gesundheitsanwendung	Bei den 2 Anwendungen des DiGA-Verzeichnisses [141] (siehe Tabelle 30) fallen keine zusätzlichen erstattungsfähigen Leistungen an. Bei Anwendungen, die durch externe Fachkräfte begleitet werden, sind hier zusätzliche Leistungen z. B. aus dem psychotherapeutischen oder psychologischen Bereich relevant.					
Vergleichsintervention Psychotherapie	Abklärungs-gespräch	35151 Psychotherapeutische Sprechstunde	Sitzung zu 25 Minuten	54,24	1-6 ^a	EBM (Stand 13.04.2023) [62], Psychotherapie-Richtlinie [142]
	Probe-sitzung(en)	35150 Probatorische Sitzung	Sitzung zu 50 Minuten	81,47	2-4 ^a	
Vergleichsintervention SSRI: Escitalopram, Paroxetin	Eine engmaschige Überwachung der Patientinnen und Patienten, vor allem jener mit hohem Suizidrisiko, ist insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen vorgesehen [143-145].					
a: Bei Kindern und Jugendlichen gelten höhere Höchstgrenzen.						

In Tabelle 32 werden die Zuzahlungen dargestellt, die mit der Erbringung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) sowie der zusätzlich erforderlichen Leistungen verbunden sind.

Tabelle 32: Zuzahlungen

Bezeichnung der Zuzahlung	Einheit	Zuzahlung pro Einheit in €	Einheiten pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
Patientenzuzahlung	Escitalopram Aurobindo und Paroxedura, jeweils Packung zu 100 Stück (alle Dosierungen)	5	1,825-7,3	Lauer-Taxe (Stand 15.06.2023)

In Tabelle 33 werden nicht erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen zusätzlich erforderlich sind.

Tabelle 33: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen

Bezeichnung der Intervention	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
digitale Gesundheitsanwendung	Patientinnen und Patienten müssen über ein internetfähiges Endgerät, einen Internetzugang und gegebenenfalls einen aktuellen Browser verfügen.					

In Tabelle 34 werden die Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr durch Zusammenführung der Angaben in Tabelle 30 bis Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 34: Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsinterventionen pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr in €
digitale Gesundheitsanwendung: Selfapy	Erstattungsfähige Kosten^a	
	Kosten Intervention	228,50-914,00
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Ausstattung	internetfähiges Endgerät, Internetzugang
	Summe gesamt	228,50-914,00
digitale Gesundheitsanwendung: velibra	Erstattungsfähige Kosten^a	
	Kosten Intervention	230,00-920,00
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Ausstattung	internetfähiges Endgerät, Internetzugang, aktueller Browser
	Summe gesamt	230,00-920,00
Vergleichsintervention Psychotherapie: Verhaltenstherapie (Einzeltherapie)	Erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Vergleichsintervention	1297,68 ^b -6488,40 ^c
	Abklärungsgespräch	54,24 ^d -325,44 ^e
	Probesitzung(en)	162,94 ^f -325,88 ^g
	Summe erstattungsfähige Kosten	1514,86-7139,72
	Nicht erstattungsfähige Kosten	-

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr in €
	Summe gesamt	1514,86-7139,72
Vergleichsintervention SSRI: Escitalopram	Erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Vergleichsintervention	25,77 ^h -95,56 ⁱ
	Summe erstattungsfähige Kosten	
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Patientenzuzahlung	9,13 ^j -18,25 ^k
	Summe gesamt	34,89-113,81
Vergleichsintervention SSRI: Paroxetin	Erstattungsfähige Kosten	
	Kosten Vergleichsintervention	34,55 ^h -172,28 ⁱ
	Summe erstattungsfähige Kosten	
	Nicht erstattungsfähige Kosten	
	Patientenzuzahlung	9,13 ^j -36,50 ^k
	Summe gesamt	43,67-208,78
a: Bei Anwendungen, die durch externe Fachkräfte begleitet werden, sind hier zusätzliche Leistungen z. B. aus dem psychotherapeutischen oder psychologischen Bereich relevant. b: Kurzzeittherapie zu 12 Sitzungen c: Langzeittherapie zu 60 Sitzungen d: 1x25 Minuten e: 6x25 Minuten f: 2x50 Minuten g: 4x50 Minuten h: 6 Monate Therapie mit Tagesdosis 10 mg (Escitalopram) beziehungsweise 20 mg (Paroxetin) i: 12 Monate Therapie mit Tagesdosis 20 mg (Escitalopram) beziehungsweise 50 mg (Paroxetin) j: 6 Monate Therapie k: 12 Monate Therapie		

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 11 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.2. Die letzte Suche fand am 26.01.2023 statt. Da eine als ausreichend aktuelle und hochwertig bewertete systematische Übersichtsarbeit vorlag (Gega 2022 [104]), um zum Zweck der Identifizierung relevanter ökonomischer Evaluationen verwendet zu werden, wurde der Suchzeitraum auf 2018 und später eingeschränkt.

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

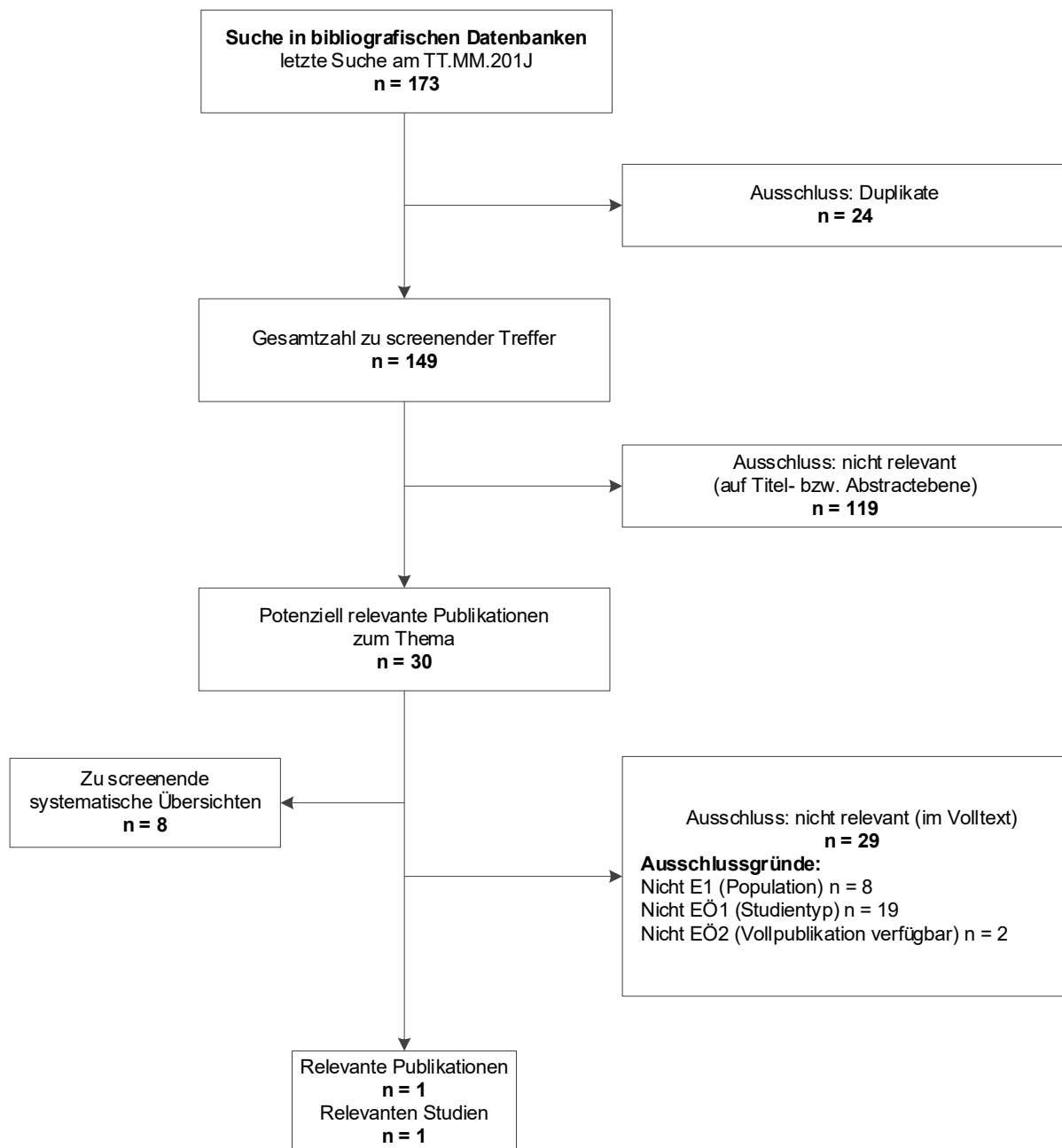


Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – gesundheitsökonomische Evaluationen

A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.2.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten (darunter die in Abschnitt A4.2.1.1 erwähnte) wurden gesichtet.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten:

Tabelle 35: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Kumar 2018	[63]

Autorinnen- und Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorinnen- und Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 36). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 36: Übersicht zu Autorinnen- und Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Jankovic 2022	▪ Schwellenwertanalyse für die DI-Interventionskosten für den Vergleich DI versus Kontrollgruppen	ja	▪ Schwellenwertanalyse wurde aufgrund des Gesamtergebnisses nicht durchgeführt.

A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 37).

Tabelle 37: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Jankovic 2022	[146], ergänzend: [36,104]
Kumar 2018	[63]

A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A4.2.2.1 Studiendesign

In Tabelle 38 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 38: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungs--kontext	Endpunkt Kosten-effektivität	Studienfinanzierung
			Prüfintervention	Vergleichs-intervention			
Jankovic 2022	Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analyse / entscheidungs-analytische Modellierung	Erwachsene mit GA (GAD-7 5-9: 17,9 %, GAD-7 10-14: 78,6 %, GAD-7 15-21: 3,5 %), Alter zu Beginn: 46,7, % Weiblich: 72,4	▪ Begleitete DI ▪ Unbegleitete DI	▪ Begleitete DK ▪ unbegleitete DK ▪ Arzneimittel-therapie (SSRI)^a ▪ Gruppentherapie^b ▪ TAU	UK, ambulant beziehungsweise zu Hause	Kosten-Nutzwert, Nettonutzen (monetär)	UK's National Institute for Health Research, Health Technology Assessment Programme, grant number 17/93/06, 2019
Kumar 2018	Kosten-Nutzwert-Analyse / entscheidungsanalytische Modellierung	Erwachsene mit GA (GAD-7 10-14: 66 %, GAD-7 15-21: 34 %) mit/ohne Begleiterkrankungen, Alter zu Beginn: 38	▪ iKVT (durch Coach begleitet, Software: "Lantern", Dauer: 3 Monate)	▪ TAU ▪ KVT (Einzeltherapie, 12–20 einstündige Sitzungen)	USA, ambulant beziehungsweise zu Hause	Kosten-Nutzwert	Thrive Network, Inc. (DBA, Lantern)
a: Tatsächlich beziehen sich die Daten zu SSRI auf eine Studie [53], die (lediglich) Sertralin als Vergleichsintervention untersucht [36]. b: nicht näher beschrieben – in der zugrunde liegenden Metaanalyse finden sich 2 Studien mit einem Gruppentherapie-Arm, eine mit KVT und eine mit Achtsamkeitstraining [36] DI = digitale Intervention, DK = digitale Kontrolle, GA = generalisierte Angststörung, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Assessment, iKVT = internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie, KVT = kognitive Verhaltenstherapie, SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, TAU = treatment as usual							

In Tabelle 39 werden die Parameter der zugrunde liegenden Modellierung dargestellt.

Tabelle 39: Modell

Studie	Modellierungs- technik	Anzahl und Art der Gesundheits- zustände / Ereignisse	Zykluslänge / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
Jankovic 2022	Markov-Modell	5 Gesundheitszustände: GAD-7 0-4, GAD-7 5-9, GAD-7 10-14 GAD-7 15-21, Tod	3 Monate / Lebenszeit	▪ Ab Zyklus 2 (nach Intervention/ Kontrolle) verbessern sich die GA-Symptome in den ersten 3 Jahren kontinuierlich ▪ Behandlungseffekt bleibt konstant erhalten ▪ Den mit den Gesundheitszuständen assoziierten Nutzwerten wurde eine altersbedingte Verschlechterung unterlegt. ▪ Zusätzliche GA-bedingte Mortalität, differenziert nach Stadium	deterministische (konstant bleibender Behandlungseffekt, spontane Symptomverbesserung, Inanspruchnahme von Gesund- heitsleistungen per Gesundheitszustand, Interventionskosten) und probabilistische Sensitivitäts- analysen
Kumar 2018	Markov-Modell	7 Gesundheitszustände: GAD-7 0-4, GAD-7 5-9, GAD-7 10-14 mit/ohne Begleiterkran- kungen ^a , GAD-7 15-21 mit/ohne Begleiterkran- kungen, Tod	3 Monate / Lebenszeit	▪ 59 % erhalten Arzneimittel- therapie^b ▪ Behandlungseffekt ist im 1. Jahr konstant und lässt dann kontinuierlich nach ▪ Höhere Mortalität in den Gesundheitszuständen mit Begleiterkrankungen wegen höherem Suizidrisiko	Deterministische Sensitivitätsanalyse (alle Kostenparameter, iKVT- Wirksamkeit, Nachhaltigkeit der Effekte von iKVT und KVT, suizidbedingte Mortalität)
a: schwere Depression und / oder Drogenmissbrauch b: alle Strategien, alle Gesundheitszustände (außer Tod), geht nur als Kostenfaktor ein GA = generalisierte Angststörung, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Assessment, iKVT = internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie					

A4.2.2.2 Inputparameter

In Tabelle 40 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 40: Daten zum Nutzen

Studie	primäre klinische Endpunkte <Effektmaß>	Nutzenparameter im Modell	Quellen [Zitat]
Jankovic 2022	Veränderung GAD-7	gewonnene QALYs	systematische Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse [36]
Kumar 2018	Anteil Responder ^a	gewonnene QALYs	▪ iKVT: (offenbar unpublizierte) Daten aus der Lantern Pilotstudie (siehe Kumar 2018 Supplement 1 [63]) ▪ KVT: Cochrane Review Hunot 2007 (zitiert in [63])
a: Response = Übergang in einen besseren der 3 GAD-7-Gesundheitszustände GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Assessment, iKVT = internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie, KVT = kognitive Verhaltenstherapie, QALY = Quality-adjusted Life Year, TAU = treatment as usual			

In Tabelle 41 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 41: Daten zu Nutzwerten

Studie	Erhebungsinstrument (gegebenenfalls Tarif)	Quelle [Zitat]
Jankovic 2022	Studie zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nutzwerten bei GA-Pat., SF-12 Health Survey, SF-6D Utility Index	Revicki 2008 (zitiert in [146])
Kumar 2018	Studie zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nutzwerten bei GA-Pat., SF-12 Health Survey, SF-6D Utility Index	Revicki 2008 (zitiert in [63])
GA = generalisierte Angststörung, Pat. = Patientinnen und Patienten		

In Tabelle 42 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 42: Daten zu Kosten

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskont- rate	Perspektive	Kosten- arten	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)
Jankovic 2022	Pfund (2019)	3,5 %	Öffentliche Kostenträger im Gesundheits- system (inkl. soziale Dienste) ^a	direkt medizinisch	▪ Interventionskosten: ▫ digitale Intervention: Nullkostenannahme ▫ therapeutischer Support bei begleiteter Intervention: Saramago 2021 [36], NHS Improvement. National Cost Collection 2018/19 (zitiert in [146]) ▫ Arzneimitteltherapie (SSRI^b inkl. laut Leitlinie notwendige Arztvisiten): Pharmaceutical Services Negotiating Committee. Professional Fees (Drug Tariff Part IIIA) 2019, OpenPrescribing.net. EBM DataLab 2020, NICE 2011 (alle zitiert in [146]) ▫ Gruppentherapie: Navarro-Haro 2019, Topper 2017, NHS Improvement. National Cost Collection 2018/19 (alle zitiert in [146]) ▪ Kosten für Primärversorgung, psychische Versorgung, stationäre Versorgung, psychotropische Arzneimittel und andere Dienste wie Sozialarbeit: Kaltenthaler 2006 (zitiert in [146])
Kumar 2018	US-Dollar (2016)	3 %	Öffentliche Kostenträger im Gesundheits- system, Gesell- schaft	direkt me- dizinisch, indirekt	▪ Medizinische Grundversorgung (nicht GA-bezogen): Meara 2004 (zitiert in [63]) ▪ Interventionskosten: Expertenmeinung, Healthcare blue book. CAREOperative 2017 (zitiert in [63]) ▪ Arzneimittelkosten: Berger 2011 (zitiert in [63]) ▪ Arzt- und Unfallambulanzvisiten, Krankenhausaufenthalte: Spitzer 2006, Zhu 2009, Berger 2011, Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey 2016 (alle zitiert in [63]) ▪ Arbeitsunfähigkeitstage: Spitzer 2006, Kroenke 2001 (alle zitiert in [63]), durchschnittlicher US-Tageslohn gemäß U.S. Bureau of Labor Statistics (zitiert in [63])
a: „National Health Service and personal social services perspective“ b: Tatsächlich beziehen sich die Daten zu SSRI auf eine Studie[53], die (lediglich) Sertralin als Vergleichsintervention untersucht [36]. GA = generalisierte Angststörung					

A4.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 43 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Patientin beziehungsweise Patient und / oder die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, werden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) in € konvertiert und mittels des aktuellen Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts inflationiert.

Tabelle 43: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität

Studie	Kosten(differenzen) der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit sofern angegeben)	Nutzen(differenzen) der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit sofern angegeben)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autorinnen / Autoren
Jankovic 2022	Kosten in € [€] ^a (95%-KI) ■ SSRI: 11754 (1839-47063) [15066 (2357-60325)] ■ Gruppentherapie: 12442 (128-59171) [15948 (164-75845)] ■ Begleitete DI: 14298 (218-63232) [18327 (279-81050)] ■ Unbegleitete DI: 14114 (25-68008) ■ Begleitete DK: 14623 (31-74315) [18744 (40-95256)] ■ unbegleitete DK: 14822 (18-75923) [18999 (23-97317)] ■ TAU: 16069 (1-87123) [20597 (1-111674)]	Nutzen in QALYs (95%-KI) ■ SSRI: 12,9 (11,5-14,3) ■ Gruppentherapie: 12,2 (10,4-14,2) ■ Begleitete DI: 11,9 (10,5-13,7) ■ Unbegleitete DI: 11,8 (9,7-14,1) ■ Begleitete DK: 11,6 (9,2-14,0) ■ unbegleitete DK: 11,5 (8,9-14,1) ■ TAU: 11,1 (9,4-12,4)	■ SSRI dominant gegenüber allen anderen Interventionen ■ Wahrscheinlichkeit für Kosteneffektivität: 34 %	15000 €/QALY (Lomas 2019, zitiert in [146])	Wahrscheinlichkeit für Kosteneffektivität verändert sich bei Schwellenwerten > 15000 € nur mehr geringfügig. In der deterministischen Sensitivitätsanalyse verändert sich nur das Ausmaß der Differenzen, nicht das Ranking.	DI hatten einen geringeren Nettonutzen ^b als SSRIs and Gruppentherapie, aber einen höheren Nettonutzen als die Kontrollgruppen und TAU. Begleitete DI verursachten höhere Kosten als unbegleitete, aber ihr Nettonutzen war höher ab einem Schwellenwert von unter 15 000 € / QALY. Die hohe Ergebnisunsicherheit lässt keine verlässlichen Schlussfolgerungen zu. Hauptbereiche für zukünftige Forschung sind: mehr Primärdaten zu den Behandlungseffekten, optimale Rolle der DI im Behandlungsablauf.
Kumar 2018	Kostendifferenz iKVT versus KVT in \$ [€] ^a ■ gesellschaftliche Perspektive: -23810 [-25431] ■ Kostenträgerperspektive: -3600 [3845] Kostendifferenz iKVT versus TAU in \$ [€]:	Nutzendifferenz iKVT versus KVT in QALYs: ■ 0,36564 Nutzendifferenz iKVT versus TAU in QALYs: ■ 0,83841	■ iKVT dominant gegenüber KVT und TAU	Nicht angegeben	Bei Erhöhung der KVT-Ansprechrates von 42 % auf 76 % (und gleichbleibend 70 % bei iKVT) wird KVT zur „preferred intervention“ im Vergleich zu iKVT (keine numerischen	Die Autorinnen / Autoren schätzen ihr Ergebnisse als robust ein, betonen aber, dass die Analyse bei Vorliegen verlässlicherer Effektivitätsdaten wiederholt werden sollte.

Studie	Kosten(differenzen) der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit sofern angegeben)	Nutzen(differenzen) der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit sofern angegeben)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autorinnen / Autoren
	▪ gesellschaftliche Perspektive: -47330 [50553] ▪ Kostenträgerperspektive: -6300 [6729]				Ergebnisse berichtet)	
a: Währungskonversion: Euro-Referenzkurse der Europäischen Zentralbank, Inflationsanpassung: Harmonisierter Verbraucherpreisindex des Statistischen Bundesamts b: Der „net monetary benefit“ wurde berechnet, indem die durch die Intervention gewonnenen QALYs mit dem Schwellenwert von 15000 €/QALY (Opportunitätskosten) multipliziert wurden. DI = digitale Intervention, iKVT = internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie, KI = Konfidenzintervall, KVT = kognitive Verhaltenstherapie, QALY = Quality-adjusted Life Year, SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, TAU = treatment as usual						

A4.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit**A4.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität**

In Tabelle 44 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 44: Bewertung der Berichtsqualität

Kriterium		Jankovic 2022		Kumar 2018		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
Hintergrund						
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
Methoden						
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	ja	ja	ja	ja	
3	Interventionsalternativen	ja	ja	ja	ja	
4	Entscheidungs-/ Versorgungskontext	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
5	Wahl der Perspektive	ja	ja	ja	ja	
6	Zeithorizont	ja	nein	ja	nein	
7	Schwellenwert	ja	ja	nein	nicht zutreffend	
8	Nutzenparameter / klinische Parameter					
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja	ja	ja	ja	
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja	ja	teilweise	nein	Kumar 2018: keine eigene Literatursuche, für iKVT werden (offenbar unveröffentlichte) Daten aus einer einarmigen

Kriterium		Jankovic 2022		Kumar 2018		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
						Pilotstudie herangezogen
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja	ja	nein	nein	
9	Nutzwerte					
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	ja	ja	ja	teilweise	
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	ja	ja	ja	ja	
10	Ressourcenverbrauch und Kosten					
10a	Vollständigkeit der eingehenden Ressourcen und Kostenparameter (unter Berücksichtigung der gewählten Perspektive)	nein	nicht zutreffend	ja	teilweise	Jankovic 2022: Unerwünschte Ereignisse durch SSRI nicht berücksichtigt
10b	Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbrauch und Preise	ja	ja	ja	nein	
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation)	ja	ja	ja	ja	
11	Modelle (sofern zutreffend)					
11a	Wahl der Modellierungstechnik	ja	nein	ja	nein	
11b	Darstellung der Modellstruktur	ja	ja	ja	ja	
11c	Zykluslänge	ja	nein	ja	ja	
11d	In das Modell einfließende Daten (z. B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	ja	ja	ja	ja	
11e	Annahmen	ja	ja	ja	ja	

Kriterium		Jankovic 2022		Kumar 2018		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
11f	Modellvalidierung	ja	nein	nein	nein	
12	Diskontierung Kosten und Nutzen	ja	ja	ja	ja	
13	Statistische Verfahren					
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z. B. Sensitivitätsanalysen)	ja	teilweise	ja	nein	
13b	Weitere analytische Methoden (z. B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen)	ja	ja	teilweise	teilweise	Kumar 2018: fehlende Erläuterung zum Umgang mit dem Fehlen von komparativen Nutzendaten
14	Ergebnisse					
14a	Ergebnisse der Analyse/ Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	teilweise	nicht zutreffend	teilweise	nicht zutreffend	Kumar 2018: absolute Werte nur bei den Kosten
14b	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni-/ multivariat, probabilistisch)	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
14c	Heterogenität/ Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	teilweise	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
15	Diskussion					
15a	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
15b	Diskussion der Übertragbarkeit	ja	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	
15c	Schlussfolgerungen	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
16	Weiteres					
16a	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
a: Die Studie enthält zum jeweiligen Kriterium eine kurze Erläuterung oder eine Quellenangabe.						

A4.2.4.2 Übertragbarkeit

In Tabelle 45 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 45: Bewertung der Übertragbarkeit

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Jankovic 2022	Kumar 2018	Kommentare
	Ja Nein Teilweise Unklar	Ja Nein Teilweise Unklar	
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?	nein	nein	
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baselinecharakteristika)	ja	ja	Allerdings beziehen sich die Modellierungen prinzipiell nur auf Erwachsene.
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?	teilweise	teilweise	Auf mögliche unerwünschte Ereignisse wird nicht eingegangen.
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts?	ja	nein	Kumar 2018: Die Effekt-Daten für iKVT kommen aus einer einarmigen Pilotstudie.
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen et cetera)?	teilweise	teilweise	Mengengerüste und Kostenstruktur dürften prinzipiell übertragbar sein.
Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht?	ja	ja	
Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts?	ja	ja	
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	ja	ja	Verfügbarkeit der Interventionen am deutschen Markt

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

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Nach ethischen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in den Datenbanken Social Science Citation Index (SSCI), MEDLINE über OVID sowie ETHMED (Ethik in der Medizin) gesucht. Diese Datenbanksuche wurde ergänzt durch eine umfassende Handsuche in Google / Google Scholar sowie die Durchforstung weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem. Sie umfasste Angaben aus Leitlinien, Websites von Interessenvertretungen sowie in die Nutzen- und gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Die Ergebnisse aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherche wurden von 1 Reviewer auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Als Orientierung diente die vorab ausgearbeitete Liste möglicher relevanter Aspekte (siehe Abschnitt A2.3.2). Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Um die Qualität der ethischen Analyse zu unterstützen, wurden darüber hinaus „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Berichtsautoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische und soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 46 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt. Es erfolgt dabei eine Zuordnung zu den Fragestellungen nach EUnetHTA 2016 [147].

Tabelle 46: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Ethische Aspekte (EUnetHTA 2016)	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangaben
Balance von Nutzen und Belastungen		
Was sind die Symptome und Belastungen der Krankheit oder des Gesundheitszustands für Patientinnen und Patienten?	Die Erkrankung verläuft chronisch und mit fluktuierender Intensität. Betroffene erleben ihre Sorgen als unkontrollierbar. Als Reaktion auf Ängste und Sorgen werden Stresshormone produziert, die sich auf unterschiedliche Körperfunktionen auswirken, was beispielsweise zu Herzklopfen, Muskelverspannungen, Atembeschwerden, Nervosität, Benommenheit, Konzentrationsproblemen oder Schlafstörungen führen kann.	Abschnitt 1.2.1
Was sind die bekannten und geschätzten Vorteile und Nachteile für Patientinnen und Patienten, wenn die Technologie eingeführt oder nicht eingeführt wird?	Im Falle der nachgewiesenen Wirksamkeit von DI könnten durch die Einführung der Technologie Patientengruppen profitieren, die einen erschwerten Zugang zur Gesundheitsversorgung haben (z. B. durch zeitliche und räumliche Distanzen, Angst vor Stigmatisierung aufgrund einer psychischen Erkrankung et cetera).	Fangerau et al. 2016 Groß/Schmidt 2018 Rubeis/Steger 2019 Wies et al. 2021
	Eine Unter- beziehungsweise Fehlversorgung bestimmter Patientengruppen kann entstehen, wenn die Technologie aus Kostengründen flächendeckend eingeführt wird, ohne die Bedürfnisse und Merkmale dieser Gruppen zu berücksichtigen (z. B. fehlende Gesundheitskompetenzen sowie Lese-, Schreib-, Sprach- und Medienkompetenz, kulturelle Unterschiede, bildungsferne Personen).	Rubeis/Steger 2019 Rubeis/Ketteler 2020 Wies et al. 2021
	Studienergebnisse weisen darauf hin, dass digitale Gesundheitstechnologien nicht für alle Bevölkerungsgruppen in gleichem Maße zugänglich sind, insbesondere Menschen mit gesundheitlichen Problemen haben oft besonders große Schwierigkeiten beim Zugang zu diesen Tools.	WHO 2022 Veinot et al. 2018
	Ein Schadenspotenzial ist insofern gegeben, als einheitliche Qualitätsstandards zur Entwicklung und Beurteilung von Apps weitgehend fehlen. Nutzerinnen und Nutzern sowie Fachkräften fällt es aufgrund dessen mitunter schwer, die Qualität einzuschätzen.	Manzeschke/Niederlag 2020 Groß/Schmidt 2018 Henson 2019 Martinez-Martin et al. 2018 Wies et al. 2021 Yogarajah et al. 2020

Ethische Aspekte (EUnetHTA 2016)	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangaben
Welche Chancen und Risiken bringt die Technologie für Angehörige, andere Patientinnen und Patienten, Organisationen, Unternehmen, die Gesellschaft mit sich?	Gesellschaftliche Chancen: Die Einführung der Technologie unter Berücksichtigung der Bedürfnisse einzelner Patientengruppen könnte zur Verbesserung der Versorgungsdichte beitragen.	Fangerau et al. 2016 Groß/Schmidt 2018
	Gesellschaftliches Risiko: Insbesondere Apps als Stand-alone-Lösung sind nicht in gewachsene Gesundheitsstrukturen integriert, derzeit fehlt eine systematische Einbettung in Gesundheitsstrategien und Versorgungskonzepte, womit ein umfassender Nutzen fraglich ist.	Groß/Schmidt 2018
	Gesellschaftliches und individuelles Risiko: Wegen des großen Angebots an Gesundheitsapps ist die Qualitätssicherung insbesondere auf dem 2. Gesundheit-smarkt im Vergleich zu therapeutischen Angeboten besonders fraglich, da die Evidenzbasierung vieler Angebote unklar ist.	Rubeis/Steger 2019
	Umweltrisiko: Digitale Technologien leisten schon heute einen hohen Beitrag zum weltweiten CO ₂ -Aufkommen: nach Martus 2020 (zitiert in Wittpahl 2020 [148]) höher als jener der zivilen Luftfahrt.	Wittpahl 2020
Gibt es weitere versteckte oder unbeabsichtigte Folgen für Patientinnen und Patienten beziehungsweise Nutzerinnen und Nutzer, Angehörige, andere Patientinnen und Patienten, Organisationen, Wirtschaftsunternehmen, die Gesellschaft et cetera?	Wie sich bereits bei anderen technischen Innovationen gezeigt hat, könnte durch eine flächendeckende Implementierung von mobilgestützten Interventionen in die Regelversorgung der Druck auf deren Anwendung steigen. Wenn individuelle Patientenbedürfnisse zugunsten einer erwarteten Kosteneffizienz hintangestellt werden, kann das zu einer Gefährdung des Patientenwohls führen.	Rubeis/Ketteler 2020
Gibt es ethisch relevante Hindernisse für die Gewinnung von Erkenntnissen über den Nutzen und Schaden der Intervention?	Es besteht ein sichtlicher Widerspruch zwischen der dynamischen Entwicklung im Bereich digitaler Anwendungen und der geringen Bedeutung von Begleitforschung.	Groß/Schmidt 2018
	Es muss ein stärkeres Ausgenmerk auf unerwünschte Effekte gelegt werden, um ein potenzielles Schadensrisiko zu vermeiden.	Rubeis/Ketteler 2020 Schüz/Urban 2020 Abschnitt 4 (Nutzenbewertung)
	Die WHO schätzt, dass rund 20 % der Kinder und Jugendlichen weltweit an einer psychischen Erkrankung leiden und damit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine fast doppelt so hohe Erkrankungsrate aufweisen. Angststörungen sind die häufigsten psychischen Störungen des Kindes- und Jugendalters. Für die	Steubl/Baumeister 2022 Schneider 2006 Wies et al. 2021 Palmer/Burrows 2021

Ethische Aspekte (EUnetHTA 2016)	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangaben
	Nutzenbewertung des vorliegenden Berichts konnten ausschließlich Studien identifiziert werden, die Erwachsene (ab 18 Jahren) untersuchen.	Abschnitt 4 (Nutzenbewertung)
Autonomie		
Wird die Technologie für besonders vulnerable Personen eingesetzt?	Personen mit GA können als vulnerable Personen gesehen werden, wenn durch die psychische Störung die Autonomie-, Entscheidungs- und Handlungsfähigkeit eingeschränkt ist. Empowerment der Patientenautonomie kann nur gelingen, wenn eine eingehende Diagnostik erstellt wird und der Einsatz von Apps auf einem Informed Consent beruht.	Rubeis/Ketteler 2020
	Geflüchtete Menschen weisen eine hohe Prävalenz an psychischen Störungen auf, unter anderem auch Angststörungen. Darüber hinaus gibt es unter den geflüchteten Personen hochvulnerable Gruppen mit besonderem Behandlungsbedarf.	Rubeis 2021 Wirz et al. 2021
Beeinträchtigt die Einführung oder Nutzung der Technologie die Fähigkeit und Möglichkeit der Patientin oder des Patienten, ihre oder seine Autonomie auszuüben?	Ein Informed Consent als Instrument der autonomen Entscheidungsfindung setzt ein Aufklärungsgespräch voraus. Dieses findet bei digitalen Anwendungen nicht zwingend statt.	Groß/Schmidt 2018 Martinez-Martin et al. 2018
	Möglichkeiten der Autonomie werden insofern erhöht, als Nutzerinnen und Nutzer selbst bestimmen können, wann und in welchem Tempo sie Angebote des Programms nutzen, und dazu befähigt werden, ihre individuellen Ressourcen selbstbestimmten Handelns besser zu nutzen. Durch die Ermöglichung selbstständigen Lernens kann das Gefühl der „Selbstwirksamkeit“ und Selbstkontrolle gestärkt werden.	Rubeis/Steger 2019 Rubeis/Ketteler 2020 Groß/Schmidt 2018
	Für Nutzerinnen und Nutzer mit schweren und rezidivierenden Störungen sowie für jene, denen eine Technikaffinität fehlt oder die eine geringe Lese-, Schreib- und Medienkompetenz sowie eine geringe Gesundheitskompetenz aufweisen, bedeutet der Einsatz von internetbasierten beziehungsweise mobilgestützten Interventionen möglicherweise keinen Zugewinn an Autonomie. Vielmehr besteht das Risiko einer hohen Abbruchrate und der Symptomverschlechterung.	Rubeis/Ketteler 2020
Besteht Bedarf an spezifischen Interventionen oder unterstützenden Maßnahmen in Bezug auf Information, um die Patientenautonomie zu	Um die Autonomie der Nutzerinnen und Nutzer zu unterstützen, benötigen medizinische und therapeutische Fachkräfte fundiertes Wissen zu Möglichkeiten und Grenzen von Apps und diesbezüglich bedarf es einer verbesserten Aus- und Weiterbildung für diese Fachkräfte.	Rubeis/Steiger 2019

Ethische Aspekte (EUnetHTA 2016)	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangaben
respektieren, wenn die Technologie verwendet wird?	Damit Nutzerinnen und Nutzer selbstbestimmt entscheiden können, muss eine evidenzbasierte, partizipative, prozesshafte und transparente Aufklärung stattfinden. Bislang werden Form und Qualität der Aufklärung zu wenig thematisiert.	Rubeis/Steiger 2019
Verändert die Einführung oder Rücknahme der Technologie berufliche Werte, Ethik oder traditionelle Rollen?	Digitale Gesundheitsanwendungen haben das Potenzial, die Kommunikationsstrukturen und damit die Beziehung zwischen Therapeutinnen oder Therapeuten und Nutzerinnen oder Nutzern zu verändern.	Groß/Schmidt 2018
	Das therapeutische Bündnis zwischen Therapeutinnen oder Therapeuten und Behandelten könnte geschwächt werden, wenn Potenziale und Qualität der Apps schlecht einzuschätzen sind und der Bedarf an ärztlicher / therapeutischer Kontrolle und Unterstützung unterschätzt wird.	Groß/Schmidt 2018 Rubeis/Ketteler 2020
	Insgesamt fordert der digitale Wandel im Gesundheitswesen eine allgemein konsentierende Methode zur ethischen Bewertung und Einordnung von digitalen Gesundheitsanwendungen sowie einheitliche Qualitätsstandards für diese.	von Jan 2020 Henson et al. 2019 Palmer/Burrows 2019
Menschenwürde / Integrität		
Wird die Menschenwürde durch die Einführung oder Nutzung der Technologie beeinträchtigt?	Der Schutz der Menschenwürde impliziert einen basalen Diskriminierungsschutz für alle Menschen. Digitale Gesundheitsinterventionen bergen neben Potenzialen auch das Risiko, gesundheitliche Ungleichheiten zu verstärken.	Groß/Schmidt 2018 WHO 2022 Veinoth et al. 2018 Rubeis/Ketteler 2020 Fangerau et al. 2016
Beeinträchtigen die Einführung und Nutzung der Technologie die moralische, religiöse oder kulturelle Integrität der Patientin oder des Patienten?	Das individualistische Konzept von Autonomie als Selbsthilfe in der Behandlungssituation, das bei der Anwendung von Apps vorausgesetzt ist, kann für Personen mit Migrationshintergrund schwer nachvollziehbar und schwer akzeptierbar sein.	Rubeis/Ketteler 2020
Greift die Technologie in die Privatsphäre der Patientin oder des Patienten beziehungsweise der Nutzerin oder des Nutzers ein?	Im herkömmlichen Behandlungskontext sind Patientinnen und Patienten durch die Schweigepflicht geschützt, bei vielen Apps ist nicht nachvollziehbar, wer zu welchem Zeitpunkt welche Daten einsehen kann und was damit passiert.	Groß/Schmidt 2018
	Insbesondere bei einem bewusst auf Datentracking ausgerichteten Geschäftsmodell sind die Folgen für Nutzerinnen und Nutzer nicht kontrollierbar. Auch Bedienungsfehler oder technische Defizite erhöhen das Risiko einer ungewollten Preisgabe von Daten und Informationen.	Groß/Schmidt 2018

Ethische Aspekte (EUnetHTA 2016)	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangaben
Chancengerechtigkeit		
Wie wirkt sich die Einführung oder Rücknahme der Technologie auf die Verteilung der Ressourcen im Gesundheitswesen aus?	Die Einführung der Technologie unter Berücksichtigung der Bedürfnisse einzelner Patientengruppen könnte zur Verbesserung der Versorgungsdichte beitragen. Werden diese besonderen Bedürfnisse (z. B. „digitale Gesundheitskompetenz“) nicht berücksichtigt, kann es zu einer Verschärfung der Ungleichheit kommen.	Groß/Schmidt 2018 Rubeis/Steger 2019 Rubeis/Ketteler 2020 Wies et al. 2021 Schütz/Urban 2020
Wie werden Technologien mit ähnlichen ethischen Problemen im Gesundheitswesen behandelt?	Im Feld der E-Health und Telemedizin generell wurden bereits Stellungnahmen vorgenommen, Empfehlungen ausgesprochen, Kodizes gefordert und entwickelt, um medizinethische Normen im Umgang mit digitalen Versorgungsangeboten zu etablieren.	Fangerau et al. 2016
Gibt es Faktoren, die verhindern können, dass eine Gruppe oder einzelne Personen Zugang zu dieser Technologie erhalten?	Neue Zugangsbarrieren zur Gesundheitsversorgung könnten entstehen einerseits durch Kosten für Endgeräte oder Programme / Apps, die für sozial schwächere Personen nicht leistbar sind, andererseits für Personen, die in Regionen mit mangelhafter Internetverbindung beziehungsweise Netzdichte leben.	Fangerau et al. 2016 Groß/Schmidt 2018
Recht		
Beeinträchtigt die Einführung oder Nutzung der Technologie die Verwirklichung der grundlegenden Menschenrechte?	nein	
Kann der Einsatz der Technologie ethische Herausforderungen mit sich bringen, die in den bestehenden Gesetzen und Vorschriften nicht berücksichtigt wurden?	Fragen der Haftung sowie des Umgangs mit Patientendaten sind weitgehend ungeklärt.	Martinez-Martin et al. 2018 Groß/Schmidt 2018 Schütz/Urban 2020
	Verglichen mit den Auflagen für die Markteinführung bei Arzneimitteln sind die Auflagen bei Medizinprodukten geringer. Das kann die Patientensicherheit gefährden, wenn Apps eine diagnostische und therapeutische Funktion haben.	Rubeis/Steiger 2019
Ethische Konsequenzen des HTA		
Welche ethischen Konsequenzen ergeben sich aus der Wahl der Endpunkte, Grenzwerte und Komparatoren / Kontrollen für die Bewertung?	Gefordert ist ein stärkeres Augenmerk auf unerwünschte Effekte. Es muss auch danach gefragt werden, welche Patientengruppen vom Einsatz von Apps nicht profitieren und in welchen Fällen sich dieser Einsatz schädlich auf das Patientenwohl auswirkt.	Schütz/Urban 2020 Rubeis/Ketteler 2020

Ethische Aspekte (EUnetHTA 2016)	Identifizierter Aspekt und Erläuterung	Quellenangaben
Gibt es ethische Probleme im Zusammenhang mit den Daten oder den Annahmen in der ökonomischen Evaluation?	Bei einer der beiden identifizierten ökonomischen Evaluationen werden bei der Vergleichsintervention medikamentöse Behandlung mögliche unerwünschte Ereignisse nicht mitberücksichtigt.	Abschnitt 5.2 (gesundheitsökonomische Bewertung)
Welche ethischen Konsequenzen hat die Durchführung der Technologiebewertung zu diesem Zeitpunkt?	Im Aktionsplan zur Förderung der digitalen Gesundheit in der Europäischen Region der WHO 2023-2030 wird unter anderem die Förderung des Wissensaustausches im Bereich der digitalen Gesundheit als strategische Priorität festgelegt.	WHO

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Nach sozialen Aspekten wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche in den Datenbanken MEDLINE und Social Sciences Citation Index (SSCI) gesucht, zudem erfolgte eine Handsuche in Google/Google Scholar sowie die Durchforstung weiterer relevanter Informationsquellen im Schneeballsystem. Die orientierende Recherche umfasste ebenso Angaben aus Richtlinien, interessenabhängige Informationsquellen wie Websites von Interessenvertretungen sowie in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien und darüber hinaus das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

Soziale und ethische Aspekte sind nicht immer trennscharf zu unterscheiden, vielmehr überschneiden sie sich oftmals, insbesondere wenn es um das Prinzip der Gerechtigkeit geht. Deshalb werden in diesem Abschnitt nur jene Aspekte behandelt, die nicht in Abschnitt A5.1 behandelt wurden.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.1.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

Tabelle 47: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten

Themen/ Problemstellungen	Identifizierter Aspekt - Erläuterungen	Quellenangaben
Behandlungspräferenzen	Es wird angenommen, dass die Berücksichtigung der persönlichen Situation, der technischen Fähigkeiten und der Behandlungspräferenzen die Patientenzufriedenheit, Wirksamkeit, Akzeptanz und Therapietreue erhöht.	Lokkerbol et al. 2019 Wallin et al. 2018 Riadi et al. 2022 Hadjistavropoulos et al. 2017
	Die Präferenz eines persönlichen Kontaktes (Face-to-Face-Therapie) zur Therapeutin oder zum Therapeuten beziehungsweise zur Klinikerin oder zum Kliniker wird in vielen Studien sowie in der Betroffenenbefragung angesprochen.	Pedersen et al. 2020 Lokkerbol et al. 2019 Bushey et al. 2020 Hanlon et al. 2022 Meurk et al. 2016 Betroffenenbefragung
Erwartungen, Motivation und Therapietreue	Der Grad der Bereitschaft, eine internetbasierte Intervention zu nutzen, ist abhängig von der Erwartung, davon zu profitieren, ob die Symptome als moderat wahrgenommen werden, sowie von bisherigen positiven Erfahrungen mit solchen Interventionen.	Gordon et al. 2021
	Hinderliche Faktoren der Nutzung sind mangelnde Individualisierung des Programms und Überforderung durch Inhalt und Tempo.	Weisel et al. 2020
	Als einer der Hauptgründe für niedrige Therapietreue und hohe Abbruchraten wird die mangelnde	Jonassaint et al. 2020

Themen/ Problemstellungen	Identifizierter Aspekt - Erläuterungen	Quellenangaben
	psychologische Unterstützung von Patientinnen und Patienten genannt.	
	Herausforderungen für die Therapietreue sind unter anderen eine hohe Variabilität der Stimmung, vorübergehend auftretende Krisengefühle und die Heterogenität der Symptome auf individueller Ebene. Diese Herausforderungen machen es schwer, eine „Einheits-App“ bereitzustellen, die für eine bestimmte Person zu einem bestimmten Zeitpunkt relevant ist.	Huckvale et al. 2020 Abschnitt A11 (Betroffenenbefragung)
	Motivation und Engagement können möglicherweise durch die ständige Präsenz der App beeinträchtigt werden: „Dann waren da so Erinnerungen und eigentlich hat es nur gestresst und genervt.“	Abschnitt A11 (Betroffenenbefragung)
	4 von 5 Befragten im Rahmen der Betroffenenbefragung äußerten ein mangelndes Vertrauen in die Wirksamkeit der von ihnen verwendeten App-Programme: „Da habe ich mir gedacht - ich glaube nicht, dass sie wissen, wovon sie da reden. Da habe ich gleich gemerkt, die können mir gar nicht helfen.“	Abschnitt A11 (Betroffenenbefragung)
	Als Gründe für einen Abbruch wurden in der Betroffenenbefragung negative Gefühle und eine wahrgenommene Verschlechterung der Symptome sowie sinkendes Interesse genannt. 1 Person begründete den Abbruch mit den Kosten der App.	Abschnitt A11 (Betroffenenbefragung)
	Das Engagement und die Begeisterung von Therapeutinnen und Therapeuten wirkt sich direkt darauf aus, ob Patientinnen und Patienten die empfohlene App verwenden. Betroffenenbefragung: „Hätte mir die Therapeutin eine App empfohlen, dann hätte das auch einen anderen Stellenwert gehabt.“	Gonzales-Robles et al. 2021 Trap et al. 2022 Abschnitt A11 (Betroffenenbefragung)
Negative situationsbezogene Selbstbewertung als zusätzliche Belastung	Der Mangel an Motivation, die von der App geforderten Aufgaben zu erfüllen, kann zur negativen Selbstbewertung und damit zu einer zusätzlichen Belastung der Betroffenen führen: „Das war dann immer so eine Erinnerung, dass ich nicht einmal das schaffe“, „Das verschlimmert meinen Zustand, mit den Dingen konfrontiert zu sein, die man nicht schafft“.	Abschnitt A11 (Betroffenenbefragung) Sayar et al. 2023 Schüz/Urban 2020
Soziodemografische und sozioökonomische Unterschiede in der Nutzung und im Nutzen von Apps	DI im Bereich der psychischen Gesundheit werden, wie eine empirische Studie zeigt, vor allem von Frauen, höher gebildeten und sozioökonomisch begünstigten Personen genutzt.	Meurk et al. 2016
	Ethnische Minderheiten als Personengruppe mit einem tendenziell weniger begünstigten Zugang zum Gesundheitssystem können von digitalen Interventionen durch den niederschweligen Zugang profitieren, wenn sie von der Wirksamkeit der Intervention überzeugt sind und ein hohes Maß an	Jonassaint et al. 2020

Themen/ Problemstellungen	Identifizierter Aspekt - Erläuterungen	Quellenangaben
	professioneller psychologischer Unterstützung erhalten.	
Ältere Menschen	Studien weisen darauf hin, dass ältere Menschen eine stärkere Präferenz für eine nicht digitale Behandlung hatten.	Lokkerbol et al. 2019 Lipschitz et al. 2020
	Digitale Interventionen bei älteren Menschen sind dann erfolgreich, wenn sie benutzerfreundlich sind, Möglichkeiten der sozialen Interaktion und menschlichen Unterstützung bieten und auf die Bedürfnisse der Nutzerinnen und Nutzer zugeschnitten sind.	Riadi et al. 2022
Junge Menschen	Qualitativ hochwertige Beziehungen können die psychische Gesundheit verbessern. Für junge Menschen (14-24 Jahre) zeichnet sich eine solche durch eine umfassende Verbundenheit, das Gefühl der Zugehörigkeit sowie die Verbindung zu ähnlichen Menschen aus. Digitale Aspekte, die zu einer hochwertigen Beziehung beitragen, sind: gesicherte Anonymität, Vertraulichkeit und gegebenenfalls angebotene Unterstützung durch Gleichaltrige. Als hinderlich wird eine Trennung von der realen Welt und die Unmöglichkeit, die Körpersprache zu sehen, wahrgenommen.	Dewa et al. 2021
	Eine empirische Studie aus dem Jahr 2020 zeigt auf, dass Jugendliche (13-17 Jahre) zwar die Bequemlichkeit von Onlinesitzungen schätzen, aber persönliche Sitzungen präferieren.	Smart et al. 2021
Menschen mit Migrationshintergrund und Geflüchtete	Menschen mit Migrationshintergrund und Geflüchtete weisen eine hohe Prävalenz an psychischen Störungen auf und sind gleichzeitig mit Zugangsbarrieren konfrontiert: ▪ Sprachkompetenz ▪ mögliche kulturell geprägte Ablehnungshaltung gegenüber psychischen Erkrankungen ▪ Mangel an therapeutischem und klinischem Personal mit interkultureller Kompetenz Kultursensible und in mehreren Sprachen verfügbare Angebote sowie interkulturelle Kompetenzen der eingesetzten Fachkräfte sind daher auch bei digitalen Anwendungen für diese Gruppen von Bedeutung.	Rubeis/Ketteler 2020 Wirz et al. 2021 Rubeis 2021 Rotondi et al. 2021
	Wie eine australische Studie zeigt, spielt hinsichtlich der genannten Zugangsbarrieren bei Migrantinnen und Migranten jedoch auch der Bildungsstand eine Rolle.	Kayrouz et al. 2020

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu rechtlichen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen Monografien, Projektberichte, Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug zu Patientinnen und Patienten in Deutschland gegeben sein und es musste der rechtliche Rahmen für die Verwendung von digitalen Gesundheitsanwendungen adressiert sein. Auf Aspekte, die dabei spezifisch auf die Verwendung bei GA oder psychischen Erkrankungen im Allgemeinen zutreffen, wurde spezielles Augenmerk gelegt.

Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien 16 Dokumente und andere Quellen zu rechtlichen Aspekten des Einsatzes digitaler Gesundheitsanwendungen in Deutschland. Diese Dokumente wurden ausschließlich über die Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert. Tabelle 48 gibt einen nach Dokumenttyp strukturierten Überblick.

Darüber hinaus wurden „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Berichtsautoren bezogene Nachdenken über mögliche organisatorische Aspekte, als Informationsquelle genutzt.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.2.

Tabelle 48: Einbezogene Dokumente

Studie / Quelle	Gesetz, Verordnung	Richtlinie, Leitlinie	Publikation, Broschüre, Sonstiges
Apple Developer Program License Agreement	nein	nein	ja [101]
Apple App Store Review Guidelines	nein	nein	ja [102]
DiGA-Bericht (Bericht des GKV-Spitzenverbandes)	nein	nein	ja [19]
Digital-Gesetz (DigiG)	ja ^a [107]	nein	nein
Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG)	ja [13]	nein	nein
Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV)	ja [14]	nein	nein
DiGA-Verzeichnis	nein	nein	ja [16]
DiGA-Leitfaden: Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V	nein	nein	ja [15]
Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO)	ja [149]	nein	nein
Google-Play-Richtlinien	nein	nein	ja [100]

Studie / Quelle	Gesetz, Verordnung	Richtlinie, Leitlinie	Publikation, Broschüre, Sonstiges
Google-Play-Vertriebsvereinbarung	nein	nein	ja [99]
Heilmittelwerbegezet (HWG)	ja [98]	nein	nein
Medical Device Regulation (MDR)	ja [150]	nein	nein
Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz (MPDG)	ja [97]	nein	nein
Psychotherapie-Richtlinie	nein	ja [151]	nein
SGB V	ja [152]	nein	nein
a: Vorhaben zum Gesetz am 30.08.2023 vom Bundeskabinett beschlossen			

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

In Tabelle 49 sind die durch die orientierende Recherche identifizierten rechtlichen Implikationen des Einsatzes von digitalen Gesundheitsanwendungen bei GA-Patientinnen und GA-Patienten in Anlehnung an Brönneke 2016 [153] überblickshaft dargestellt. Im Bericht werden die zusammengefassten Aspekte zudem textlich beschrieben und dabei weiter erläutert (siehe Abschnitt 6.3).

Tabelle 49: Informationsaufbereitung zu den identifizierten rechtlichen Aspekten

Bereich	Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe
Rechtlicher Rahmen und Markt-zulassung	▪ Für DI gilt je nach Zweckbestimmung das MPDG: ▫ Eine DI, die zur „Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten“ bestimmt ist, ist als Medizinprodukt zu deklarieren (Zweckbestimmung) [97,154]. ▫ Da die Zweckbestimmung einer DI auf der Eigendefinition des Herstellers basiert, können prinzipiell auch Apps verfügbar sein, die ähnliche Inhalte haben, aber nicht als Medizinprodukt definiert sind, vor allem auch Apps, die im Ausland entwickelt wurden beziehungsweise über ausländische Websites bezogen werden. ▪ Unabhängig von der Einstufung als Medizinprodukt gelten für alle DI die datenschutzrechtlichen Bestimmungen laut DSGVO. Zudem unterliegen DI, die medizinische oder therapeutische Wirkungen versprechen oder bewerben, den Bestimmungen des HWG [98]. ▪ Hersteller von DI, die als Apps angeboten werden, verpflichten sich in einer Vertriebsvereinbarung mit dem jeweiligen App-Store, bestimmte Richtlinien einzuhalten. Diese umfassen unter anderem Bestimmungen zu Datenschutz, unangemessenen Inhalten, Täuschung, geistigem Eigentum, unerwünschter Software und Malware, sind jedoch nicht über die verschiedenen App-Stores hinweg identisch [99-102]. Ob und wie die Einhaltung dieser Richtlinien überprüft wird, lässt sich nicht beurteilen. ▪ In Deutschland wurde mit dem DVG eine gesetzliche Basis für die Verordnung und Erstattung von DI nach wissenschaftlicher Bewertung und Aufnahme im DiGA-Verzeichnis geschaffen.

Bereich	Identifizierte Aspekte: Erläuterungen mit Quellenangabe
	▫ Für eine Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis muss eine Gesundheitsanwendung ein Medizinprodukt der Klasse I oder IIa sein und die dementsprechenden Anforderungen erfüllen [15]: - Die Hersteller sind verantwortlich für die Einhaltung der Bestimmungen nach MDR beziehungsweise MPDG, insbesondere zur Registrierung, Konformitätsprüfung, CE-Kennzeichnung und Überwachung der Produkte nach Inverkehrbringen. Bei Medizinprodukten der Klasse IIa muss zusätzlich eine benannte Stelle zur Prüfung festgelegt und in der CE-Kennzeichnung angegeben werden [150]. ▫ Die DI muss über eine vom Hersteller definierte Zweckbestimmung verfügen. ▫ Darüber hinaus müssen gemäß Abschnitt 2 der DiGAV weitere Kriterien erfüllt sein einschließlich Anforderungen an Sicherheit und Funktionstauglichkeit, Datenschutz und -sicherheit sowie Qualität der digitalen Intervention, insbesondere Interoperabilität, Benutzerfreundlichkeit, Werbefreiheit [14,15]. ▫ Ein Nachweis des positiven Versorgungseffekts (medizinischer Nutzen oder patientenrelevante Struktur- und Verfahrensverbesserung) muss erbracht werden, kann aber nach einer vorläufigen Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis innerhalb einer Probezeit von 12 Monaten (mögliche Verlängerung auf insgesamt 24 Monate) erfolgen [14,15]. - Stand 12.05.2023: 27 vorläufig aufgenommene DiGA, 18 dauerhaft aufgenommene DiGA, 6 wieder aus dem Verzeichnis gestrichene DiGA [16] - Die beiden DiGA für GA (Selfapy, Velibra) sind dauerhaft aufgenommen [16]. ▫ DiGA stehen in Abgrenzung zu [15]: - Anwendungen mit rein primärpräventivem Zweck (z. B. Fitness-Apps) - Anwendungen zum Auslesen und Steuern von Geräten - Anwendungen, die lediglich von Ärztinnen und Ärzten bei der Behandlung eingesetzt werden („Praxisausstattung“) - Anwendungen, die passiv Gesundheitsdaten sammeln ohne Interaktion mit der Patientin beziehungsweise dem Patienten ▫ Zu beachten ist zudem, dass sich weitere fortlaufende Verpflichtungen aus der DSGVO beziehungsweise aus datenschutzrechtlichen Vorgaben, dem Medizinprodukterecht und den für die DiGA relevanten Prozessen ergeben.
Kostenerstattung und Nutzung	▪ Voraussetzung für eine Kostenerstattung über die GKV ist die Aufnahme der digitalen Gesundheitsanwendung in das DiGA-Verzeichnis [152]. ▫ Im Vergleich zu vielen in RCTs untersuchten Anwendungen für GA sind derzeit nur wenige (2) im DiGA-Verzeichnis aufgenommen [16]. ▫ Dies ist unter anderem dadurch erklärbar, dass Studien, die als Grundlage zur Aufnahme dienen sollen, in Deutschland durchgeführt werden müssen [15]. ▪ In der Regel werden die Kosten zu 100 % von der Kasse übernommen; aufgrund bestimmter Höchstbetragsregelungen sind privat zu tragende Mehrkosten für Patientinnen und Patienten in bestimmten Fällen möglich; im Berichtszeitraum September 2020 bis September 2022 war allerdings keine DiGA davon betroffen [19]. ▪ Zugang: DiGA können von Ärztinnen, Ärzten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten verschrieben werden; außerdem ist eine direkte Genehmigung durch die Krankenkasse möglich, sofern eine entsprechende bestätigte medizinische Indikation durch eine Ärztin, einen Arzt, eine Psychotherapeutin oder einen Psychotherapeuten bereits nachweislich vorliegt [19].
DI: digitale Intervention; DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung(en); DiGAV: Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung; DSGVO: Datenschutz-Grundverordnung; DVG: Digitale-Versorgung-Gesetz; GA: generalisierte Angststörung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HWG: Heilmittelwerbegesetz; MDR: Medical Device Regulation; MPDG: Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz; RCT: Randomized controlled Trial	

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Auswahl relevanter Publikationen zu organisatorischen Aspekten, die neben allgemeinen Publikationen Monografien, Projektberichte, Leitlinien, Berufsbilder oder Handlungsempfehlungen umfassen, musste entsprechend der Fragestellung der Bezug zu Patientinnen und Patienten in Deutschland und zu digitalen Gesundheitsanwendungen gegeben sein. Auf Aspekte, die dabei spezifisch auf die Verwendung bei GA oder psychischen Erkrankungen im Allgemeinen zutreffen, wurde gegebenenfalls spezielles Augenmerk gelegt.

Die orientierende Recherche ergab nach diesen Kriterien 3 Dokumente zu organisatorischen Aspekten des Einsatzes von digitalen Gesundheitsanwendungen in Deutschland. Außerdem wurden 5 Dokumente verwendet, die bereits in der Aufbereitung der ethischen oder rechtlichen Aspekte verwendet wurden. Diese Dokumente wurden ausschließlich über die Handsuche in Quellen außerhalb von MEDLINE identifiziert.

Darüber hinaus wurden „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Berichtsautoren bezogene Nachdenken über mögliche organisatorische Aspekte, sowie die Betroffenenengespräche als Informationsquelle genutzt.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.3.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 50 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [35] dargestellt.

Tabelle 50: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe ^a
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	- teilweise Verschiebung von psychotherapeutischen Praxen auf Behandlung zu Hause möglich - in Auswertungen der GKV und der TK keine regionalen Unterschiede in der Nutzung erkennbar (z. B. Stadt versus Land oder Ost versus West; allerdings über alle DiGA hinweg, keine separate Auswertung zu psychischen Erkrankungen) [19,155]
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	- bei formalen Qualifikationen keine Änderungen erforderlich: Psychotherapie-RL umfasst Einsatz von DiGA [151] - in Befragung: Fast 90 % der Ärztinnen und Ärzte beziehungsweise Therapeutinnen und Therapeuten schätzten ihr Wissen über digitale Gesundheitsanwendungen als unzureichend ein und über 90 % gaben an, mehr Informationen erhalten zu wollen; etwa 70 % gaben an, sich nicht kompetent zu fühlen, eine gute von einer schlechten DiGA zu unterscheiden [103].

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe ^a
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	▪ möglicherweise reduzierter Bedarf an Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten bei Einsatz von unbegleiteten digitalen Gesundheitsanwendungen
Einfluss auf Prozesse	alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	▪ Verfahrensabläufe bei psychotherapeutischen oder psychologischen Fachkräften könnten sich bei verstärktem Einsatz von digitalen Gesundheitsanwendungen ändern, vor allem bei die Therapie begleitenden Anwendungen.
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	▪ Eventuelle temporäre oder lokale Engpässe bei der persönlichen psychotherapeutischen Versorgung beziehungsweise Fachkräftemangel könnten durch die digitalen Gesundheitsanwendungen überbrückt werden. Ebenso könnte die Technologie dazu beitragen, Allokationsprobleme zu bewältigen [66,69]. ▪ von September 2020 bis September 2022 circa 7000 eingelöste Freischaltcodes für Velibra (5000 Einlösungen) und Selfapy (2000 Einlösungen) [19] ▪ Google Play Store (Stand Mai 2023): selfapy 10 000+ Downloads
	Kommunikations- und Kooperationsformen	▪ Seit Januar 2023 müssen Hersteller nachweisen, dass sie auf Anfrage der Patientin oder des Patienten Daten aus der DiGA in die elektronische Patientenakte übermitteln können [19]; im Vorhaben zum DigiG (beschlossen vom Bundeskabinett am 30.08.2023) ist eine anwendungsbegleitende Erfolgsmessung vorgesehen, die Ergebnisse sollen im DiGA-Verzeichnis veröffentlicht werden [107]; daraus ergeben sich mögliche Auswirkungen auf Arzt-Patienten-Kommunikation, individuelle Behandlungspfade und für Wissenschaft und Forschung.
Weitere Aspekte	Interessengruppen	▪ Interessenkonflikte für Therapeutinnen und Therapeuten sind denkbar, so kann die Verschreibung einer auf KVT basierenden DiGA (anstelle einer Face-to-Face-Therapie) einen Einkommensverlust bedeuten. ▪ Seitens der GKV wird kritisiert, dass eine vorläufige Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis ohne Nachweis eines positiven Versorgungseffekts möglich ist und dass die initialen Preise (für die ersten 12 Monate) rein von den Herstellern bestimmt werden können und damit zu teuer sind.
	Akzeptanz	▪ Akzeptanz unter Ärztinnen und Ärzten beziehungsweise Therapeutinnen und Therapeuten: Knapp 2 Drittel gaben an, die Verordnungsfähigkeit von DiGA positiv zu sehen [103].
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	▪ Geografisch variierende Internetabdeckung beziehungsweise -geschwindigkeit kann die Nutzungsmöglichkeit von digitalen Anwendungen potenziell beeinflussen.
a: Aspekte ohne Quellenangabe spiegeln die Einschätzung des Autorenteam wider. DiGA: Digitale Gesundheitsanwendung(en); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RL: Richtlinie; TK: Techniker Krankenkasse		

A6 Literatur

1. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2015; 17: 327-335.
2. Becker E. Generalisierte Angststörung. In: Margraf J, Schneider S (Ed). *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*, Band 2. Heidelberg: Springer; 2018. S. 87-104.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders [online]. [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>.
5. Bandelow B, Aden I, Alpers GW, Benecke A, Benecke C, Deckert J et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Version 2. 2021.
6. Margraf J, Ehlers A. *Das Beck-Angstinventar (BAI)*. 2007.
7. Joorman J, Stöber J. Measuring facets of worry: A lisrel analysis of the worry domains questionnaire. *Pers Individ Dif* 1997; 5: 827-837.
8. Hoyer J, Gräfe K. *Meta-Kognitions-Fragebogen*. 1999.
9. Beard C. Cognitive bias modification for anxiety: current evidence and future directions. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(2): 299-311.
10. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci* 2008; 3(5): 400-424.
11. Evans S, Ferrando S, Findler M, Stowell C, Smart C, Haglin D. Mindfulness-based cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2008; 22(4): 716-721.
12. apotheke adhoc. Warentest: Mit Apps gegen die Angst [online]. [Zugriff: 29.09.2023].
13. Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG). Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation [online]. 30.05.2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl119s2562.pdf#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl119s2562.pdf%27%5D_1653903896466.
14. Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV). Verordnung über das Verfahren und die Anforderungen zur Prüfung der Erstattungsfähigkeit digitaler Gesundheitsanwendungen in der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 30.05.2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl120s0768.pdf#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0768.pdf%27%5D_1653906377264.

15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V. Ein Leitfaden für Hersteller, Leistungserbringer und Anwender. 2022. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.pdf?blob=publicationFile.
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DiGA-Verzeichnis [online]. [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>.
17. DiGA - Digitale Gesundheitsanwendung. Selfapys Online-Kurs bei Generalisierter Angststörung - Information für Fachkreise [online]. [Zugriff: 17.10.2022]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/1049/fachkreise>.
18. DiGA - Digitale Gesundheitsanwendung. velibra - Information für Fachkreise [online]. [Zugriff: 17.10.2022]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/316/fachkreise>.
19. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen. Berlin: 2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2022_DiGA_Bericht_BMG.pdf.
20. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen. Berlin: 2021.
21. Greiner W, Gensorowsky D, Witte J, Batram M. DiGA-Report 2022 [online]. [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.tk.de/presse/themen/digitale-gesundheit/digitaler-fortschritt/diga-report-2022-2125138?tkcm=ab>.
22. Beauchamp TC, JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 2013.
23. Stan. Stan Modeling Language Users Guide and Reference Manual [online]. [Zugriff: 29.06.2023].
24. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. J Clin Epidemiol 2008; 61(10): 991-996.
25. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R et al. Welcome to the Tidyverse. Journal of Open Source Software 2019; 4(43): 1686.
26. zenodo. tidybayes: Tidy Data and Geoms for Bayesian Models (v3.0.6) [online]. [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8242124>.
27. metaHelper. Transform Measures Used for Meta-Analysis [online]. [Zugriff: 29.06.2023].
28. R-Project. ggrridges: Ridgeline Plots in 'ggplot2' [online]. [Zugriff: 29.05.2023].

29. R-Project. glue: Interpreted String Literals [online]. [Zugriff: 29.05.2023].
30. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Arch Intern Med 2006; 166(10): 1092-1097.
31. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA JA 2 - WP8 Deliverable: Joint Action on HTA 2012-2015. 2016.
32. 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. 2016.
33. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects. 2016.
34. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects. 2016.
35. 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.
36. 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. Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation 2021; 12: 726222.
37. Newman MG, Jacobson NC, Rackoff GN, Bell MJ, Taylor CB. A randomized controlled trial of a smartphone-based application for the treatment of anxiety. Psychotherapy Research 2021; 31(4): 443-454.
38. Richards D, Timulak L, Rashleigh C, McLoughlin O, Colla A, Joyce C et al. Effectiveness of an internet-delivered intervention for generalized anxiety disorder in routine care: A randomised controlled trial in a student population. Internet Interv 2016; 6: 80-88.
39. Jones SL, Hadjistavropoulos HD, Soucy JN. A randomized controlled trial of guided internet-delivered cognitive behaviour therapy for older adults with generalized anxiety. J Anxiety Disord 2016; 37: 1-9.
40. Hirsch CR, Krahe C, Whyte J, Loizou S, Bridge L, Norton S et al. Interpretation training to target repetitive negative thinking in generalized anxiety disorder and depression. J Consult Clin Psychol 2018; 86(12): 1017-1030.
41. Schneider LH, Hadjistavropoulos HD, Dear BF, Titov N. Efficacy of internet-delivered cognitive behavioural therapy following an acute coronary event: A randomized controlled trial. Internet Interventions 2020; 21: 100324.

42. Loughnan SA, Butler C, Sie AA, Grierson AB, Chen AZ, Hobbs MJ et al. A randomised controlled trial of 'MUMentum postnatal': Internet-delivered cognitive behavioural therapy for anxiety and depression in postpartum women. *Behav Res Ther* 2019; 116: 94-103.
43. Roy A, Hoge EA, Abrante P, Druker S, Liu T, Brewer JA. Clinical Efficacy and Psychological Mechanisms of an App-Based Digital Therapeutic for Generalized Anxiety Disorder: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(12): e26987.
44. Carl JR, Miller CB, Henry AL, Davis ML, Stott R, Smits JAJ et al. Efficacy of digital cognitive behavioral therapy for moderate-to-severe symptoms of generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Depression & Anxiety* 2020; 37(12): 1168-1178.
45. 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.
46. Dahlin M, Johansson A, Romare H, Carlbring P, Andersson G. Worry-specific versus self-tailored internet-based treatments for generalized anxiety disorder, with scheduled support or support on demand: A pilot factorial design trial. *Internet Interventions* 2022; 28: 100531.
47. Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K. Internet treatment for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One* 2010; 5(6): e10942.
48. Hirsch CR, Krahe C, Whyte J, Bridge L, Loizou S, Norton S et al. Effects of modifying interpretation bias on transdiagnostic repetitive negative thinking. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2020; 88(3): 226-239.
49. Hirsch CR, Krahe C, Whyte J, Krzyzanowski H, Meeten F, Norton S et al. Internet-delivered interpretation training reduces worry and anxiety in individuals with generalized anxiety disorder: A randomized controlled experiment. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2021; 89(7): 575-589.
50. 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.
51. Andersson G, Paxling B, Roch-Norlund P, Ostman G, Norgren A, Almlöv J et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012; 81(6): 344-355.
52. Amir N, Taboas W, Montero M. Feasibility and dissemination of a computerized home-based treatment for Generalized Anxiety Disorder: A randomized clinical trial. *Behaviour Research & Therapy* 2019; 120: 103446.

53. Christensen H, Mackinnon AJ, Batterham PJ, O'Dea B, Guastella AJ, Griffiths KM et al. The effectiveness of an online e-health application compared to attention placebo or Sertraline in the treatment of Generalised Anxiety Disorder. *Internet Interventions* 2014; 1(4): 169-174. 169.
54. Mason EC, Grierson AB, Sie A, Sharrock MJ, Li I, Chen AZ et al. Co-occurring insomnia and anxiety: a randomized controlled trial of internet cognitive behavioral therapy for insomnia versus internet cognitive behavioral therapy for anxiety. *Sleep* 2023; 46(2).
55. Paxling B, Almlov J, Dahlin M, Carlbring P, Breitholtz E, Eriksson T et al. Guided internet-delivered cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2011; 40(3): 159-173.
56. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130(3): 181-192.
57. DiGA-Verzeichnis. Selfapys Online-Kurs bei Generalisierter Angststörung [online].
58. Dahlin M, Andersson G, Magnusson K, Johansson T, Sjogren J, Hakansson A et al. Internet-delivered acceptance-based behaviour therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2016; 77: 86-95.
59. Lorian CN, Titov N, Grisham JR. Changes in risk-taking over the course of an internet-delivered cognitive behavioral therapy treatment for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2012; 26(1): 140-149.
60. Titov N, Andrews G, Johnston L, Robinson E, Spence J. Transdiagnostic Internet treatment for anxiety disorders: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2010; 48(9): 890-899.
61. Titov N, Andrews G, Robinson E, Schwencke G, Johnston L, Solley K et al. Clinician-Assisted Internet-Based Treatment is Effective for Generalized Anxiety Disorder: Randomized Controlled Trial. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2009; 43(10): 905-912. 905.
62. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Berlin: 2023.
63. Kumar S, Jones Bell M, Juusola JL. Mobile and traditional cognitive behavioral therapy programs for generalized anxiety disorder: A cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190554.
64. Fangerau H, Griemert M, Albrecht U-V. Kapitel 9 - Gesundheits-Apps und Ethik. Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA) 2016: 211. 194.

65. Groß D, Schmidt M. E-Health und Gesundheitsapps aus medizinethischer Sicht - Wollen wir alles, was wir können? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(3): 349. 357.
66. Rubeis G, Steger F. Internet- und mobilgestützte Interventionen bei psychischen Störungen. Nervenarzt 2019; 90(5): 497-502.
67. Wies B, Landers C, Ienca M. Digital Mental Health for Young People: A Scoping Review of Ethical Promises and Challenges. Front Digit Health 2021; 3: 697072.
68. WHO. Equity within digital health technology within the WHO European Region: a scoping review. Denmark: 2022.
69. Rubeis G, Ketteler D. Wem nützt die App? Internet- und mobilgestützte Interventionen (IMIs) im Spannungsfeld von Autonomie und Patientenwohl. [Who benefits from the app? Internet- and mobile-based interventions (IMIs) and the tension between autonomy and patient well-being.]. PPMp: Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie 2020; 70: 467-474.
70. Schüz B, Urban M. Unerwünschte Effekte digitaler Gesundheitstechnologien: Eine Public-Health-Perspektive. Bundesgesundheitsblatt; Gesundheitsforschung; Gesundheitsschutz 2020; 63(2): 198. 192.
71. Steubl L, Baumeister H. Digitale Interventionen bei Angststörungen. PiD - Psychotherapie im Dialog 2022 2022; 23(03): 78. 75.
72. Veinot TC, Mitchell H, Ancker JS. Good intentions are not enough: how informatics interventions can worsen inequality. J Am Med Inform Assoc 2018; 25(8): 1088. 1080.
73. Palmer KM, Burrows V. Ethical and Safety Concerns Regarding the Use of Mental Health-Related Apps in Counseling: Considerations for Counselors. Journal of Technology in Behavioral Science 2021; 6(1): 150. 137.
74. Schneider S. Verhaltenstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Angststörungen. Psychotherapeut 2006; 51(2): 106. 99.
75. Wirz C, Boettcher J, Knaevelsrud C, Heeke C. Sechs Jahre nach der „Flüchtlingskrise“ – Welche digitalen Interventionen stehen Geflüchteten mit psychischen Störungen zur Verfügung? Psychotherapeut 2021; 66: 430. 424.
76. Rubeis G. Digitale Interventionen für Geflüchtete. Herausforderungen, Chancen und die Perspektive der agency. Ethik in der Medizin 2021; 33(3): 352. 335.
77. Henson DG, Albright K, Torous J. Deriving a practical framework for the evaluation of health apps. The Lancet Digital Health 2019; 1(2): e51. e52.

78. Albrecht U-V, von Jan U. 15 Gesundheits-Apps – mobil, komfortabel, frei und ethisch doch verbindlich. In: Manzeschke A, Niederlag WH (Ed). Ethische Perspektiven auf Biomedizinische Technologie. Berlin, Boston: De Gruyter; 2020. S. 143.
79. Martinez-Martin N, Kreitmair K. Ethical Issues for Direct-to-Consumer Digital Psychotherapy Apps: Addressing Accountability, Data Protection, and Consent. JMIR Mental Health 2018; 5(2): e32. e32.
80. Hadjistavropoulos HD, Faller YN, Klatt A, Nugent MN, Dear BF, Titov N. Patient Perspectives on Strengths and Challenges of Therapist-Assisted Internet-Delivered Cognitive Behaviour Therapy: Using the Patient Voice to Improve Care. Community Ment Health J 2018; 54(7): 944-950.
81. Lokkerbol J, van Voorthuijsen JM, Geomini A, Tiemens B, van Straten A, Smit F et al. A discrete-choice experiment to assess treatment modality preferences of patients with anxiety disorder. J Med Econ 2019; 22(2): 177. 169.
82. Riadi I, Kervin L, Teo K, Churchill R, Cosco TD. Digital Interventions for Depression and Anxiety in Older Adults: Protocol for a Systematic Review. JMIR research protocols 2020; 9(12): e22738.
83. Wallin E, Norlund F, Olsson EMG, Burell G, Held C, Carlsson T. Treatment Activity, User Satisfaction, and Experienced Usability of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Depression and Anxiety After a Myocardial Infarction: Mixed-Methods Study. J Med Internet Res 2018; 20(3): e87.
84. Bushey MA, Kroenke K, Weiner J, Porter B, Evans E, Baye F et al. Telecare management of pain and mood symptoms: Adherence, utility, and patient satisfaction. Journal of Telemedicine & Telecare 2020; 26(10): 619-626.
85. Hanlon I, Hewitt C, Evans S, Taylor J, Selinger C, Mikocka-Walus A. Adapting 'Tame Your Gut' for patients with inflammatory bowel disease and co-morbid anxiety and/or depression. J Health Psychol 2022; 27(1): 58-68.
86. Meurk C, Leung J, Hall W, Head BW, Whiteford H. Establishing and Governing e-Mental Health Care in Australia: A Systematic Review of Challenges and A Call For Policy-Focussed Research. J Med Internet Res 2016; 18(1): e10.
87. Pedersen MK, Mohammadi R, Mathiasen K, Elmoose M. Internet-based cognitive behavioral therapy for anxiety in an outpatient specialized care setting: A qualitative study of the patients' experience of the therapy. Scand J Psychol 2020; 61(6): 854. 846.
88. Huckvale K, Nicholas J, Torous J, Larsen ME. Smartphone apps for the treatment of mental health conditions: status and considerations. Current opinion in psychology 2020; 36: 70. 65.

89. Weisel KK, Fuhrmann LM, Berking M, Baumeister H, Cuijpers P, Ebert DD. Standalone smartphone apps for mental health—a systematic review and meta-analysis. *npj Digital Medicine* 2019; 2(118).
90. Gonzalez-Robles A, Suso-Ribera C, Diaz-Garcia A, Garcia-Palacios A, Castilla D, Botella C. Predicting response to transdiagnostic iCBT for emotional disorders from patient and therapist involvement. *Internet Interventions* 2021; 25: 100420.
91. Tarp K, Holmberg TT, Moeller AM, Lichtenstein MB. Patient and therapist experiences of using a smartphone application monitoring anxiety symptoms. *INTERNATIONAL JOURNAL OF QUALITATIVE STUDIES ON HEALTH AND WELL-BEING* 2022; 17(1).
92. Lipschitz JM, Connolly SL, Miller CJ, Hogan TP, Simon SR, Burdick KE. Patient interest in mental health mobile app interventions: Demographic and symptom-level differences. *J Affect Disord* 2020; 263: 216-220.
93. Riadi I, Kervin L, Dhillon S, Teo K, Churchill R, Card KG et al. Digital interventions for depression and anxiety in older adults: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3(8): e571. e558.
94. Smart K, Smith L, Harvey K, Waite P. The acceptability of a therapist-assisted internet-delivered cognitive behaviour therapy program for the treatment of anxiety disorders in adolescents: a qualitative study. 2021.
95. Dewa LH, Lawrance E, Roberts L, Brooks-Hall E, Ashrafian H, Fontana G et al. Quality Social Connection as an Active Ingredient in Digital Interventions for Young People With Depression and Anxiety: Systematic Scoping Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res* 2021; 23(12): e26584.
96. Kayrouz R, Karin E, Staples LG, Nielssen O, Dear BF, Titov N. A comparison of the characteristics and treatment outcomes of migrant and Australian-born users of a national digital mental health service. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 111.
97. MPDG M-D-. Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz - MPDG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/>.
98. Heilmittelwerbegesetz (HWG). Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/heilmwerbg/BJNR006049965.html>.
99. Google Play. Google Play – Vertriebsvereinbarung für Entwickler [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: https://play.google.com/intl/ALL_de/about/developer-distribution-agreement.html
100. Google Play. Richtlinienübersicht für Entwickler [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://play.google.com/intl/de/about/developer-content-policy/>.

101. Apple. Apple Developer Program License Agreement [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://developer.apple.com/support/terms/apple-developer-program-license-agreement/#ui-data-privacy>
102. Apple. App Store Review Guidelines [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://developer.apple.com/app-store/review/guidelines/>.
103. Dahlhausen F, Zinner M, Bieske L, Ehlers JP, Boehme P, Fehring L. Physicians' Attitudes Toward Prescribable mHealth Apps and Implications for Adoption in Germany: Mixed Methods Study. JMIR Mhealth Uhealth 2021; 9(11): e33012.
104. Gega L, Jankovic D, Saramago P, Marshall D, Dawson S, Brabyn S et al. Digital interventions in mental health: evidence syntheses and economic modelling. Health Technology Assessment (Winchester, England) 2022; 26(1): 1-182.
105. Hall J, Kellett S, Berrios R, Bains MK, Scott S. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Generalized Anxiety Disorder in Older Adults: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. Am J Geriatr Psychiatry 2016; 24(11): 1063-1073.
106. van Dis EAM, van Veen SC, Hagenaaars MA, Batelaan NM, Bockting CLH, van den Heuvel RM et al. Long-term Outcomes of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 2020; 77(3): 265-273.
107. Digital-Gesetz (DigiG). Gesetz zur Beschleunigung der Digitalisierung des Gesundheitswesens [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/gesetze-und-verordnungen/guv-20-lp/digig.html>.
108. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Dunson DB, Vehtari A, Rubin DB. Bayesian Data Analysis Third edition. 2021. URL: <http://www.stat.columbia.edu/~gelman/book/BDA3.pdf>.
109. Kruschke JK, Liddell TM. Bayesian data analysis for newcomers. Psychon Bull Rev 2018; 25(1): 155-177.
110. Kruschke JK, Liddell TM. The Bayesian New Statistics: Hypothesis testing, estimation, meta-analysis, and power analysis from a Bayesian perspective. Psychon Bull Rev 2018; 25(1): 178-206.
111. Szucs D, Ioannidis JPA. When Null Hypothesis Significance Testing Is Unsuitable for Research: A Reassessment. Front Hum Neurosci 2017; 11: 390.
112. Gill J. The Insignificance of Null Hypothesis Significance Testing. Political Research Quarterly 1999; 52(3): 647.
113. Sjolander A, Vansteelandt S. Frequentist versus Bayesian approaches to multiple testing. Eur J Epidemiol 2019; 34(9): 809-821.

114. Gronau QF, Heck DW, Berkhout SW, Haaf JM, Wagenmakers E-J. A Primer on Bayesian Model-Averaged Meta-Analysis. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science* 2021; 4(3): 251524592110312.
115. IQWiG. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
116. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
117. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472632/>.
118. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
119. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
120. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
121. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
122. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
123. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. National Institute for Health Research; 2011.
124. Hofmann B. Towards a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International Journal for Technology Assessment in Health Care* 2005; 21(3): 312-318.
125. 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.

126. une - University of New England. A randomised controlled trial comparing the clinical efficacy of internet-delivered cognitive behavioural therapy for perinatal anxiety and depression to treatment as usual. Study 2: The Perinatal MUMentum Program: Postpartum Course [online]. [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12616000559415.aspx>.
127. DiGA-Verzeichnis. Velibra [online]. (Informationen für Fachkreise). URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/00316>.
128. ANZCTR. The Sweet Spot: A randomised controlled trial comparing five levels of support for an anxiety and depression course plus usual care, to usual care alone [online]. [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12617000608369.aspx>.
129. ANZCTR. Evaluation of the effectiveness of a youth mobile help-seeking ToolKit; A Randomised Controlled Trial, Testing the Efficacy of the ToolKit app on the mental health and wellbeing of young Australians. [online]. [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12619000377134.aspx>.
130. ANZCTR. An Evaluation of Low Intensity Digital Mental Health Treatment Models for Reducing Anxiety and Depression in Adults: An Adaptive Treatment Randomised Controlled Trial [online]. [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12620000422921.aspx>.
131. ecouch. Information and self-help for common mental health problems [online]. [Zugriff: 28.09.2023].
132. mentalhealthonline. About the GAD Online Program [online]. [Zugriff: 11.10.2023].
133. This Way up. Generalised Anxiety Program [online]. [Zugriff: 28.09.2023].
134. eCentreClinic. Wellbeing Course [online]. [Zugriff: 28.09.2023].
135. Sveriges Kommuner och Regioner. Oroshjälpen 3.0 [online]. [Zugriff: 28.09.2023].
136. Big Health. Mental health care for all, no prescription necessary [online]. [Zugriff: 28.09.2023].
137. Unwinding Anxiety. Feel less anxious. Find more joy. [online]. [Zugriff: 29.09.2023].
138. apotheke ad hoc. Warentest: Mit Apps gegen die Angst? [online]. [Zugriff: 28.09.2023].
139. Kim Fleckenstein. Ängste stoppen! [online]. [Zugriff: 29.09.2023]. (Der SelbstlernKurs bei Ängsten und Angststörungen).
140. Gesundheitsinformation.de. Generalisierte Angststörung. Behandlungsmöglichkeiten bei generalisierter Angststörung [online]. [Zugriff: 14.06.2023].
141. DiGA-Verzeichnis. [Zugriff: 15.06.2023]. URL: <https://diga.bfarm.de/de>.

142. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie. (Psychotherapie-Richtlinie). Bundesanzeiger (BAnz AT 17.02.2021 B1): 2021. URL: https://www.kbv.de/media/sp/2020_11_20_Psycho_RL.pdf.
143. Fachinfo.de. Paroxedura 20 mg/30 mg Filmtabletten [online]. [Zugriff: 19.06.2023]. (Viatris, Fachinformation). URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/022435>.
144. Fachinfo.de. Paroxedura 40 mg Tabletten [online]. 19.06.2023 (Viatris, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fachinformation). URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/022436>.
145. BfArM.de. Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II. Antidepressiva: Einheitliche Warnhinweise zum erhöhten Risiko für suizidales Verhalten bei jungen Erwachsenen [online]. [Zugriff: 19.06.2023]. (Bescheid vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2009). URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/a-f/antidepressiva/antidepressiva_bescheid.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
146. Jankovic D, Saramago Goncalves P, Gega L, Marshall D, Wright K, Hafidh M et al. Cost Effectiveness of Digital Interventions for Generalised Anxiety Disorder: A Model-Based Analysis. *PharmacoEconomics Open* 2022; 6(3): 377-388.
147. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
148. Wittpahl V. Klima: Politik & Green Deal - Technologie & Digitalisierung - Gesellschaft & Wirtschaft. Springer; 2020.
149. Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). VERORDNUNG (EU) 2016/679 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union; 2016. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32016R0679>.
150. Medical Device Regulation (MDR). VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union; 2017. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=de#d1e1058-1-1>.

151. Psychotherapie-Richtlinie. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie. Gemeinsamer Bundesausschuss,; 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.
152. SGB V. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Bundesministerium der Justiz; 2022. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/.
153. 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.
154. Maaß L, Freye M, Pan C-C, Dassow H-H, Niess J, Jahnel T. The Definitions of Health Apps and Medical Apps From the Perspective of Public Health and Law: Qualitative Analysis of an Interdisciplinary Literature Overview. JMIR Mhealth Uhealth 2022; 10(10): e37980.
155. Techniker Krankenkasse. DiGA-Report 2022. Hamburg: 2022. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2125136/dd3d3dbafcfafef0984dcf8576b1d7713/tk-diga-report-2022-data.pdf>.
156. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10.
157. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
158. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: JPT H, J T, J C, MS C, T L, MJ P et al (Ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <https://training.cochrane.org/handbook>: 2019. (Band 25.07.2022). URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
159. Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. J Clin Epidemiol 2008; 61(1): 34-40.

160. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and Testing of Search Filters to Identify Economic Evaluations in MEDLINE and EMBASE [online].

[Zugriff: 25.07.2022]. URL:

https://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A7 Topics des EUnetHTA Core Model

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core Model [31] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (siehe Tabelle 51). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Model verwendet.

Tabelle 51: Domänen des EUnetHTA Core Model

EUnetHTA-Domäne	Informationen in den Abschnitten
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	Hintergrund Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	Nutzenbewertung Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	Gesundheitsökonomische Bewertung Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Abschnitt A4
Ethical analysis (ETH)	Ethische Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	Soziale Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	Rechtliche Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	Organisatorische Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4

A8 Studienlisten

A8.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A8.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Adelman CB, Panza KE, Bartley CA, Bontempo A, Bloch MH. A meta-analysis of computerized cognitive-behavioral therapy for the treatment of DSM-5 anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(7): e695-704.
2. Andrews G, Basu A, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, English CL et al. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: An updated meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2018; 55: 70-78.
3. Arnberg FK, Linton SJ, Hultcrantz M, Heintz E, Jonsson U. Internet-delivered psychological treatments for mood and anxiety disorders: a systematic review of their efficacy, safety, and cost-effectiveness. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2014; 9(5): e98118.
4. Bandelow B, Reitt M, Rover C, Michaelis S, Gorlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30(4): 183-192.
5. Domhardt M, Geslein H, von Rezori RE, Baumeister H. Internet- and mobile-based interventions for anxiety disorders: A meta-analytic review of intervention components. *Depression & Anxiety* 2019; 36(3): 213-224.
6. 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. *Depression & Anxiety* 2021; 38(2): 196-219.
7. Gega L, Jankovic D, Saramago P, Marshall D, Dawson S, Brabyn S et al. Digital interventions in mental health: evidence syntheses and economic modelling. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2022; 26(1): 1-182.
8. Grist R, Croker A, Denne M, Stallard P. Technology Delivered Interventions for Depression and Anxiety in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Child & Family Psychology Review* 2019; 22(2): 147-171.
9. Kelson J, Rollin A, Ridout B, Campbell A. Internet-Delivered Acceptance and Commitment Therapy for Anxiety Treatment: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2019; 21(1): e12530.
10. Lindegaard T, Berg M, Andersson G. Efficacy of Internet-Delivered Psychodynamic Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychodynamic Psychiatry* 2020; 48(4): 437-454.
11. Loo Gee B, Griffiths KM, Gulliver A. Effectiveness of mobile technologies delivering Ecological Momentary Interventions for stress and anxiety: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2016; 23(1): 221-229.

12. Lowther H, Newman E. Attention bias modification (ABM) as a treatment for child and adolescent anxiety: a systematic review. *J Affect Disord* 2014; 168: 125-135.
13. Mayo-Wilson E, Montgomery P. Media-delivered cognitive behavioural therapy and behavioural therapy (self-help) for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9): CD005330.
14. McCall HC, Hadjistavropoulos HD, Sundstrom CRF. Exploring the Role of Persuasive Design in Unguided Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety Among Adults: Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Med Internet Res* 2021; 23(4): e26939.
15. Menon V, Rajan TM, Sarkar S. Psychotherapeutic Applications of Mobile Phone-based Technologies: A Systematic Review of Current Research and Trends. *Indian J Psychol Med* 2017; 39(1): 4-11.
16. Mewton L, Smith J, Rossouw P, Andrews G. Current perspectives on Internet-delivered cognitive behavioral therapy for adults with anxiety and related disorders. *Psychol Res Behav Manag* 2014; 7: 37-46.
17. Miralles I, Granell C, Diaz-Sanahuja L, Van Woensel W, Breton-Lopez J, Mira A et al. Smartphone Apps for the Treatment of Mental Disorders: Systematic Review. *JMIR MHealth and UHealth* 2020; 8(4): e14897.
18. National Library of Medicine. Computerized Cognitive Behavioral Therapy for Adults with Depressive or Anxiety Disorders [online]. In: MEDLINE (Ovid), 03.11.2022. [Zugriff: 29.08.2023].
19. Newby JM, McKinnon A, Kuyken W, Gilbody S, Dalgleish T. Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clin Psychol Rev* 2015; 40: 91-110.
20. 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* 2015; (3): CD011565.
21. 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.
22. Pasarelu CR, Andersson G, Bergman Nordgren L, Dobrea A. Internet-delivered transdiagnostic and tailored cognitive behavioral therapy for anxiety and depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther* 2017; 46(1): 1-28.

23. 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.
24. 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.
25. Saddichha S, Al-Desouki M, Lamia A, Linden IA, Krausz M. Online interventions for depression and anxiety - a systematic review. *Health Psychology & Behavioral Medicine* 2014; 2(1): 841-881.
26. 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. *Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation* 2021; 12: 726222.
27. SBU. Internet-based psychological treatment for anxiety and mood disorders [online]. In: HTA (INAHTA), 03.11.2022. [Zugriff: 28.06.2023].
28. Sevilla-Llewellyn-Jones J, Santesteban-Echarri O, Pryor I, McGorry P, Alvarez-Jimenez M. Web-Based Mindfulness Interventions for Mental Health Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mental Health* 2018; 5(3): e10278.
29. Trenoska Basile V, Newton-John T, Wootton BM. Remote cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. 2022.
30. Venturo-Conerly KE, Fitzpatrick OM, Horn RL, Ugueto AM, Weisz JR. Effectiveness of youth psychotherapy delivered remotely: A meta-analysis. *Am Psychol* 2022; 77(1): 71-84.
31. Vigerland S, Lenhard F, Bonnert M, Lalouni M, Hedman E, Ahlen J et al. Internet-delivered cognitive behavior therapy for children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016; 50: 1-10.
32. Ye X, Bapuji SB, Winters SE, Struthers A, Raynard M, Metge C et al. Effectiveness of internet-based interventions for children, youth, and young adults with anxiety and/or depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 313.
33. Zhang M, Ying J, Song G, Fung DSS, Smith H. Web-Based Cognitive Bias Modification Interventions for Psychiatric Disorders: Scoping Review. *JMIR Mental Health* 2019; 6(10): e11841.
34. Zhang W, Du Y, Yang X, Wang E, Fang J, Liu Z et al. Comparative efficacy of face-to-face and internet-based cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation* 2022; 13: 832167.

A8.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung

Nachfolgend aufgeführt finden sich aus der Basis-SÜ identifizierte Publikationen, die relevanten Studien zugeordnet sind, aber die Einschlusskriterien des Berichts nicht erfüllen.

Nicht EN1

1. Andersson E, Hedman E, Wadstrom O, Boberg J, Andersson EY, Axelsson E et al. Internet-Based Extinction Therapy for Worry: A Randomized Controlled Trial. *Behav Ther* 2017; 48(3): 391-402.
2. Christensen H, Batterham P, Mackinnon A, Griffiths KM, Kalia Hehir K, Kenardy J et al. Prevention of generalized anxiety disorder using a web intervention, iChill: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2014; 16(9): e199.
3. Howell AN, Rheingold AA, Uhde TW, Guille C. Web-based CBT for the prevention of anxiety symptoms among medical and health science graduate students. *Cogn Behav Ther* 2019; 48(5): 385-405.
4. Johansson R, Bjorklund M, Hornborg C, Karlsson S, Hesser H, Ljotsson B et al. Affect-focused psychodynamic psychotherapy for depression and anxiety through the Internet: a randomized controlled trial. *PeerJ* 2013; 1: e102.
5. Pham Q, Khatib Y, Stansfeld S, Fox S, Green T. Feasibility and Efficacy of an mHealth Game for Managing Anxiety: "Flowy" Randomized Controlled Pilot Trial and Design Evaluation. *Games Health J* 2016; 5(1): 50-67.
6. Topper M, Emmelkamp PM, Watkins E, Ehring T. Prevention of anxiety disorders and depression by targeting excessive worry and rumination in adolescents and young adults: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2017; 90: 123-136.

Nicht EN2

1. Gorini A, Pallavicini F, Algeri D, Repetto C, Gaggioli A, Riva G. Virtual reality in the treatment of generalized anxiety disorders. *Stud Health Technol Inform* 2010; 154: 39-43.
2. Hazen RA, Vasey MW, Schmidt NB. Attentional retraining: a randomized clinical trial for pathological worry. *J Psychiatr Res* 2009; 43(6): 627-633.
3. Navarro-Haro MV, Modrego-Alarcon M, Hoffman HG, Lopez-Montoyo A, Navarro-Gil M, Montero-Marin J et al. Evaluation of a Mindfulness-Based Intervention With and Without Virtual Reality Dialectical Behavior Therapy((R)) Mindfulness Skills Training for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: A Pilot Study. *Front Psychol* 2019; 10: 55.
4. Pallavicini F, Algeri D, Repetto C, Gorini A, Riva G. Biofeedback virtual reality and mobile phones in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD): a phase-2 controlled clinical trial. *J Cyber Ther Rehabil* 2009; 2: 315-327.
5. Repetto C, Gaggioli A, Pallavicini F, Cipresso P, Raspelli S, Riva G. Virtual reality and mobile phones in the treatment of generalized anxiety disorders: a phase-2 clinical trial. *Personal and Ubiquitous Computing* 2011; 17(2): 253-260. 253.

Nicht EN8

1. Teng MH, Hou YM, Chang SH, Cheng HJ. Home-delivered attention bias modification training via smartphone to improve attention control in sub-clinical generalized anxiety disorder: A randomized, controlled multi-session experiment. *J Affect Disord* 2019; 246: 444-451.

A8.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht EN1

1. Adam A, Jain A, Pletnikova A, Bagga R, Vita A, L NR et al. Use of a Mobile App to Augment Psychotherapy in a Community Psychiatric Clinic: Feasibility and Fidelity Trial. *JMIR Formative Research* 2020; 4(7): e17722.
2. Ainsworth B, Stanescu S, Stuart B, Russell D, Liddiard M, Djukanovic R et al. A feasibility trial of a digital mindfulness-based intervention to improve asthma-related quality of life for primary care patients with asthma. *J Behav Med* 2022; 45(1): 133-147.
3. Allan NP, Albanese BJ, Judah MR, Gooch CV, Schmidt NB. A multimethod investigation of the impact of attentional control on a brief intervention for anxiety and depression. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2020; 88(3): 212-225.
4. Allen SF, Wetherell MA, Smith MA. Online writing about positive life experiences reduces depression and perceived stress reactivity in socially inhibited individuals. *Psychiatry Res* 2020; 284: 112697.
5. Aminoff V, Sellen M, Sorliden E, Ludvigsson M, Berg M, Andersson G. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Psychological Distress Associated With the COVID-19 Pandemic: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Psychol* 2021; 12: 684540.
6. Andersson G, Olsson E, Ringsgard E, Sandgren T, Viklund I, Andersson C et al. Individually tailored Internet-delivered cognitive-behavioral therapy for survivors of intimate partner violence: A randomized controlled pilot trial. *Internet Interventions* 2021; 26: 100453.
7. Aspvall K, Andersson E, Melin K, Norlin L, Eriksson V, Vigerland S et al. Effect of an Internet-Delivered Stepped-Care Program vs In-Person Cognitive Behavioral Therapy on Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(18): 1863-1873.
8. Baldwin PA, Sanatkar S, Clarke J, Fletcher S, Gunn J, Wilhelm K et al. A Web-Based Mental Health Intervention to Improve Social and Occupational Functioning in Adults With Type 2 Diabetes (The Springboard Trial): 12-Month Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2020; 22(12): e16729.
9. Bathgate CJ, Kilbourn KM, Murphy NH, Wamboldt FS, Holm KE. Pilot RCT of a telehealth intervention to reduce symptoms of depression and anxiety in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21(2): 332-338.

10. Batterham PJ, Calear AL, Farrer L, Gulliver A, Kurz E. Efficacy of a Transdiagnostic Self-Help Internet Intervention for Reducing Depression, Anxiety, and Suicidal Ideation in Adults: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(1): e22698.
11. Batterham PJ, Calear AL, Sunderland M, Kay-Lambkin F, Farrer LM, Christensen H et al. A Brief Intervention to Increase Uptake and Adherence of an Internet-Based Program for Depression and Anxiety (Enhancing Engagement With Psychosocial Interventions): Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(7): e23029.
12. Baumgartner C, Schaub MP, Wenger A, Malischnig D, Augsburg M, Walter M et al. CANreduce 2.0 Adherence-Focused Guidance for Internet Self-Help Among Cannabis Users: three-Arm Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(4): e27463.
13. Beard C, Rifkin LS, Silverman AL, Björgvinsson T. Translating CBM-I Into Real-World Settings: augmenting a CBT-Based Psychiatric Hospital Program. *Behav Ther* 2019; 50(3): 515-530.
14. Beerse ME, Van Lith T, Stanwood G. Therapeutic psychological and biological responses to mindfulness-based art therapy. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress* 2020; 36(4): 419-432.
15. Ben-Zeev D, Chander A, Tauscher J, Buck B, Nepal S, Campbell A et al. A Smartphone Intervention for People With Serious Mental Illness: Fully Remote Randomized Controlled Trial of CORE. *J Med Internet Res* 2021; 23(11): e29201.
16. Berg M, Lindegaard T, Flygare A, Sjöbrink J, Hagvall L, Palmeback S et al. Internet-based CBT for adolescents with low self-esteem: A pilot randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2022; 51(5): 388-407.
17. Berg M, Rozental A, de Brun Mangs J, Nasman M, Stromberg K, Viberg L et al. The Role of Learning Support and Chat-Sessions in Guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With Anxiety: A Factorial Design Study. *Frontiers in Psychiatry* 2020; 11: 503.
18. Beshai S, Bueno C, Yu M, Feeney JR, Pitariu A. Examining the effectiveness of an online program to cultivate mindfulness and self-compassion skills (Mind-OP): Randomized controlled trial on Amazon's Mechanical Turk. *Behaviour Research & Therapy* 2020; 134: 103724.
19. Biliunaite I, Kazlauskas E, Sanderman R, Truskauskaitė-Kuneviciene I, Dumarkaitė A, Andersson G. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Informal Caregivers: Randomized Controlled Pilot Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(4): e21466.
20. Bisson JI, Ariti C, Cullen K, Kitchiner N, Lewis C, Roberts NP et al. Guided, internet based, cognitive behavioural therapy for post-traumatic stress disorder: pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial (RAPID). *BMJ* 2022; 377: e069405.
21. Bodschwinna D, Lorenz I, Bauereiß N, Gündel H, Baumeister H, Hönig K. A psycho-oncological online intervention supporting partners of patients with cancer (PartnerCARE): results from a randomized controlled feasibility trial. *Psycho oncology* 2022; 31(7): 1230-1242.

22. Boele FW, Weimer JM, Marsland AL, Armstrong TS, Given CW, Drappatz J et al. The effects of SmartCare© on neuro-oncology family caregivers' distress: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2022; 30(3): 2059-2068.
23. Boersma K, Sodermark M, Hesser H, Flink IK, Gerdle B, Linton SJ. Efficacy of a transdiagnostic emotion-focused exposure treatment for chronic pain patients with comorbid anxiety and depression: a randomized controlled trial. *Pain* 2019; 160(8): 1708-1718.
24. Bottche M, Wagner B, Vohringer M, Heinrich M, Stein J, Selmo P et al. Is only one cognitive technique also effective? Results from a randomized controlled trial of two different versions of an internet-based cognitive behavioural intervention for post-traumatic stress disorder in Arabic-speaking countries. *European Journal of Psychotraumatology* 2021; 12(1)(1): 1943870.
25. Cardi V, Albano G, Ambwani S, Cao L, Crosby RD, Macdonald P et al. A randomised clinical trial to evaluate the acceptability and efficacy of an early phase, online, guided augmentation of outpatient care for adults with anorexia nervosa. *Psychol Med* 2020; 50(15): 2610-2621.
26. Carleton R, Asmundson GJ, Korol SL, LeBouthillier DM, Hozempa K, Katz JD et al. Evaluating the efficacy of an attention modification program for patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain* 2020; 161(3): 584-594.
27. Carvalho SA, Skvarc D, Barbosa R, Tavares T, Santos D, Trindade IA. A pilot randomized controlled trial of online acceptance and commitment therapy versus compassion-focused therapy for chronic illness. *Clin Psychol Psychother* 2022; 29(2): 524-541.
28. Catuara Solarz S, Skorulski B, Estella Aguerri I, Avella Garcia CB, Shepherd S, Stott E et al. The Efficacy of "Foundations," a Digital Mental Health App to Improve Mental Well-being During COVID-19: proof-of-Principle Randomized Controlled Trial. *JMIR mHealth and uHealth* 2022; 10(7): e30976.
29. Clark DM, Wild J, Warnock Parkes E, Stott R, Grey N, Thew G et al. More than doubling the clinical benefit of each hour of therapist time: a randomised controlled trial of internet cognitive therapy for social anxiety disorder. *Psychol Med* 2022: 1-11.
30. Clarke J, Sanatkar S, Baldwin PA, Fletcher S, Gunn J, Wilhelm K et al. A web-based cognitive behavior therapy intervention to improve social and occupational functioning in adults with type 2 diabetes (The Springboard Trial): Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2019; 21(5)(5): e12246.
31. Comtois KA, Mata Greve F, Johnson M, Pullmann MD, Mosser B, Arean P. Effectiveness of Mental Health Apps for Distress During COVID-19 in US Unemployed and Essential Workers: remote Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JMIR mHealth and uHealth* 2022; 10(11): e41689.

32. Cornely RM, Subramanya V, Owen A, McGee RE, Kulshreshtha A. A mixed-methods approach to understanding the perspectives, experiences, and attitudes of a culturally tailored cognitive behavioral therapy/motivational interviewing intervention for African American patients with type 2 diabetes: a randomized parallel design pilot study. *Pilot & Feasibility Studies* 2022; 8(1): 107.
33. Cogle JR, Wilver NL, Day TN, Summers BJ, Okey SA, Carlton CN. Interpretation Bias Modification Versus Progressive Muscle Relaxation for Social Anxiety Disorder: A Web-Based Controlled Trial. *Behav Ther* 2020; 51(1): 99-112.
34. Cruz Pryor F, Lincoln A, Igelman R, Toma V, Iravani R. Efficacy of a computer-assisted cognitive-behavior therapy program for treating youth with anxiety and co-occurring autism spectrum disorder: camp Cope-A-Lot. *Res Autism Spectr Disord* 2021; 83.
35. Currie K, Gupta BV, Shivanand I, Desai A, Bhatt S, Tunuguntla HS et al. Reductions in anxiety, depression and insomnia in health care workers using a non-pharmaceutical intervention. *Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation* 2022; 13: 983165.
36. Danieli M, Ciulli T, Mousavi SM, Silvestri G, Barbato S, Di Natale L et al. Assessing the Impact of Conversational Artificial Intelligence in the Treatment of Stress and Anxiety in Aging Adults: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2022; 9(9): e38067.
37. De Jaegere E, van Landschoot R, van Heeringen K, van Spijker BAJ, Kerkhof A, Mokkenstorm JK et al. The online treatment of suicidal ideation: a randomised controlled trial of an unguided web-based intervention. *Behav Res Ther* 2019; 119: 103406.
38. De Kock JH, Latham HA, Cowden RG, Cullen B, Narzisi K, Jerdan S et al. Brief Digital Interventions to Support the Psychological Well-being of NHS Staff During the COVID-19 Pandemic: 3-Arm Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2022; 9(4): e34002.
39. de Lijster JM, Dieleman GC, Utens EM, van der Ende J, Alexander TM, Boon A et al. Online attention bias modification in combination with cognitive-behavioural therapy for children and adolescents with anxiety disorders: A randomised controlled trial. *Behav Change* 2019; 36(4): 200-215.
40. Diaz-Garcia A, Gonzalez-Robles A, Garcia-Palacios A, Fernandez-Alvarez J, Castilla D, Breton JM et al. Negative and positive affect regulation in a transdiagnostic internet-based protocol for emotional disorders: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(2): e21335.
41. Dincer B, Inangil D. The effect of Emotional Freedom Techniques on nurses' stress, anxiety, and burnout levels during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. *Explore: The Journal of Science & Healing* 2021; 17(2): 109-114.
42. Dirkse D, Hadjistavropoulos H, Alberts N, Karin E, Schneider L, Titov N et al. Making Internet-delivered cognitive behaviour therapy scalable for cancer survivors: A randomized non-inferiority trial of self-guided and technician-guided therapy. *J Cancer Surviv* 2020; 14(2): 211-225.

43. Doherty AM, Herrmann-Werner A, Rowe A, Brown J, Weich S, Ismail K. Feasibility study of real-time online text-based CBT to support self-management for people with type 1 diabetes: the Diabetes On-line Therapy (DOT) Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2021; 9(1).
44. Douma M, Maurice Stam H, Gorter B, Krol Y, Verkleij M, Wiltink L et al. Online psychosocial group intervention for parents: positive effects on anxiety and depression. *J Pediatr Psychol* 2021; 46(2): 123-134.
45. Duffecy J, Grekin R, Long JD, Mills JA, O'Hara M. Randomized controlled trial of Sunnyside: Individual versus group-based online interventions to prevent postpartum depression. *J Affect Disord* 2022; 311: 538-547.
46. Everitt N, Broadbent J, Richardson B, Smyth JM, Heron K, Teague S et al. Exploring the features of an app-based just-in-time intervention for depression. *J Affect Disord* 2021; 291: 279-287.
47. Felder JN, Epel ES, Neuhaus J, Krystal AD, Prather AA. Efficacy of Digital Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Insomnia Symptoms Among Pregnant Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(5): 484-492.
48. Felder JN, Epel ES, Neuhaus J, Krystal AD, Prather AA. Randomized controlled trial of digital cognitive behavior therapy for prenatal insomnia symptoms: Effects on postpartum insomnia and mental health. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 2022; 45(2): 1-9.
49. Fenger M, Lindschou J, Gluud C, Winkel P, Jorgensen L, Dybkjaer JH et al. Internet-based therapy with FearFighter for anxiety disorders: a randomised clinical trial. *Nord J Psychiatry* 2020; 74(7): 518-524.
50. Fitzsimmons-Craft EE, Chan WW, Smith AC, Firebaugh M-L, Fowler LA, Topooco N et al. Effectiveness of a chatbot for eating disorders prevention: A randomized clinical trial. *Int J Eat Disord* 2022; 55(3): 343-353.
51. Fonseca A, Alves S, Monteiro F, Gorayeb R, Canavarro MC. Be a Mom, a Web-Based Intervention to Prevent Postpartum Depression: Results From a Pilot Randomized Controlled Trial. *Behav Ther* 2020; 51(4): 616-633.
52. Gao M, Roy A, Deluty A, Sharkey KM, Hoge EA, Liu T et al. Targeting Anxiety to Improve Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial of App-Based Mindfulness Training. *Psychosom Med* 2022; 84(5): 632-642.
53. Geirhos A, Domhardt M, Lunkenheimer F, Temming S, Holl RW, Minden K et al. Feasibility and potential efficacy of a guided internet- and mobile-based CBT for adolescents and young adults with chronic medical conditions and comorbid depression or anxiety symptoms (youthCOACHCD): a randomized controlled pilot trial. *BMC Pediatr* 2022; 22(1): 69.
54. Gladstone T, Buchholz KR, Fitzgibbon M, Schiffer L, Lee M, Voorhees BWV. Randomized Clinical Trial of an Internet-Based Adolescent Depression Prevention Intervention in Primary Care: Internalizing Symptom Outcomes. *International Journal of Environmental Research & Public Health [Electronic Resource]* 2020; 17(21).

55. Gonzalez-Robles A, Diaz-Garcia A, Garcia-Palacios A, Roca P, Ramos-Quiroga JA, Botella C. Effectiveness of a Transdiagnostic Guided Internet-Delivered Protocol for Emotional Disorders Versus Treatment as Usual in Specialized Care: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2020; 22(7): e18220.
56. Gonzalez-Robles A, Roca P, Diaz-Garcia A, Garcia-Palacios A, Botella C. Long-term Effectiveness and Predictors of Transdiagnostic Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Emotional Disorders in Specialized Care: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2022; 9(10): e40268.
57. Graham AK, Greene CJ, Kwasny MJ, Kaiser SM, Lieponis P, Powell T et al. Coached Mobile App Platform for the Treatment of Depression and Anxiety Among Primary Care Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(9): 906-914.
58. Greer JA, Jacobs J, Pensak N, MacDonald JJ, Fuh CX, Perez GK et al. Randomized Trial of a Tailored Cognitive-Behavioral Therapy Mobile Application for Anxiety in Patients with Incurable Cancer. *Oncologist* 2019; 24(8): 1111-1120.
59. Grieve P, Egan SJ, Andersson G, Carlbring P, Shafran R, Wade TD. The impact of internet-based cognitive behaviour therapy for perfectionism on different measures of perfectionism: a randomised controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2022; 51(2): 130-142.
60. Guan F, Wu Y, Ren W, Zhang P, Jing B, Xu Z et al. Self-compassion and the mitigation of negative affect in the era of social distancing. *Mindfulness* 2021; 12(9): 2184-2195.
61. Guo L, Zhang J, Mu L, Ye Z. Preventing Postpartum Depression With Mindful Self-Compassion Intervention: A Randomized Control Study. *Journal of Nervous & Mental Disease* 2020; 208(2): 101-107.
62. Hadjistavropoulos HD, Peynenburg V, Thiessen DL, Nugent M, Adlam K, Owens KMB et al. A pragmatic factorial randomized controlled trial of transdiagnostic internet-delivered cognitive behavioural therapy: Exploring benefits of homework reflection questionnaires and twice-weekly therapist support. *Internet Interventions* 2020; 22: 100357.
63. Hald GM, Cipric A, Overup CS, Stulhofer A, Lange T, Sander S et al. Randomized controlled trial study of the effects of an online divorce platform on anxiety, depression, and somatization. *J Fam Psychol* 2020; 34(6): 740-751.
64. Haller SP, Stoddard J, Botz-Zapp C, Clayton M, MacGillivray C, Perhamus G et al. A Randomized Controlled Trial of Computerized Interpretation Bias Training for Disruptive Mood Dysregulation Disorder: A Fast-Fail Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2022; 61(1): 37-45.
65. Hamatani S, Matsumoto K, Takahashi J, Shiko Y, Ozawa Y, Niitsu T et al. Feasibility of guided internet-based cognitive behavioral therapy for patients with anorexia nervosa. *Internet Interventions* 2022; 27: 100504.
66. Hearn JH, Cotter I, Finlay KA. Efficacy of Internet-Delivered Mindfulness for Improving Depression in Caregivers of People With Spinal Cord Injuries and Chronic Neuropathic Pain: a Randomized Controlled Feasibility Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2019; 100(1): 17-25.

67. Heckendorf H, Lehr D, Ebert DD, Freund H. Efficacy of an internet and app-based gratitude intervention in reducing repetitive negative thinking and mechanisms of change in the intervention's effect on anxiety and depression: Results from a randomized controlled trial. *Behaviour Research & Therapy* 2019; 119: 103415.
68. Hennemann S, Bohme K, Kleinstaubler M, Baumeister H, Kuchler AM, Ebert DD et al. Internet-based CBT for somatic symptom distress (iSOMA) in emerging adults: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2022; 90(4): 353-365.
69. Hensel JM, Shaw J, Ivers NM, Desveaux L, Vigod SN, Cohen A et al. A Web-Based Mental Health Platform for Individuals Seeking Specialized Mental Health Care Services: Multicenter Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2019; 21(6): e10838.
70. Hepburn K, Nocera J, Higgins M, Epps F, Brewster GS, Lindauer A et al. Results of a Randomized Trial Testing the Efficacy of Tele-Savvy, an Online Synchronous/Asynchronous Psychoeducation Program for Family Caregivers of Persons Living with Dementia. *Gerontologist* 2022; 62(4): 616-628.
71. Hilmarsson E, Sigurðardóttir Á K, Arnardóttir RH. A Digital Lifestyle Program in Outpatient Treatment of Type 2 Diabetes: a Randomized Controlled Study. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15(5): 1134-1141.
72. Howell AN, Rheingold AA, Uhde TW, Guille C. Web-based CBT for the prevention of anxiety symptoms among medical and health science graduate students. *Cogn Behav Ther* 2019; 48(5): 385-405.
73. Huberty J, Puzia ME, Green J, Vlisides-Henry RD, Larkey L, Irwin MR et al. A mindfulness meditation mobile app improves depression and anxiety in adults with sleep disturbance: Analysis from a randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2021; 73: 30-37.
74. Hughes AJ, Botanov Y, Beier M. Dialectical behavior therapy skills training for individuals with multiple sclerosis and their support partners: a pilot randomized controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders* 2022; 59: 103481.
75. Hunt C, Campbell-Sills L, Chavira D, Craske M, Sherbourne C, Sullivan G et al. Prospective relations between anxiety sensitivity and transdiagnostic anxiety following cognitive-behavioral therapy: Evidence from the Coordinated Anxiety Learning management trial. *Behav Res Ther* 2022; 155: 104119.
76. Hwang WJ, Jo HH. Evaluation of the Effectiveness of Mobile App-Based Stress-Management Program: a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(21).
77. Isbasoiu AB, Tulbure BT, Rusu A, Sava FA. Can We Boost Treatment Adherence to an Online Transdiagnostic Intervention by Adding Self-Enhancement Strategies? Results From a Randomized Controlled Non-inferiority Trial. *Front Psychol* 2021; 12: 752249.

78. Jasinski JC, Jasinski JD, Hartel GF. Development and evaluation of an online coaching model for medical students' and doctors' mental and physical well-being management. In: Emotions and service in the digital age. Bingley, United Kingdom: Emerald Publishing; United Kingdom; 2020. S. 69-93. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=psyc18&AN=2020-78979-005>.
79. Johansson M, Berman AH, Sinadinovic K, Lindner P, Hermansson U, Andreasson S. Effects of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Harmful Alcohol Use and Alcohol Dependence as Self-help or With Therapist Guidance: Three-Armed Randomized Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(11): e29666.
80. Johansson O, Bjarehed J, Andersson G, Carlbring P, Lundh LG. Effectiveness of guided internet-delivered cognitive behavior therapy for depression in routine psychiatry: A randomized controlled trial. *Internet Interventions* 2019; 17: 100247.
81. Jonassaint CR, Kang C, Prussien KV, Yarboi J, Sanger MS, Wilson JD et al. Feasibility of implementing mobile technology-delivered mental health treatment in routine adult sickle cell disease care. *Transl Behav Med* 2018; 10(1): 58-67.
82. Kageyama K, Kato Y, Mesaki T, Uchida H, Takahashi K, Marume R et al. Effects of video viewing smartphone application intervention involving positive word stimulation in people with subthreshold depression: A pilot randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2021; 282: 74-81.
83. Kaiser J, Nagl M, Hoffmann R, Linde K, Kersting A. Therapist-Assisted Web-Based Intervention for Prolonged Grief Disorder After Cancer Bereavement: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2022; 9(2): e27642.
84. Kall A, Back M, Welin C, Aman H, Bjerkander R, Wanman M et al. Therapist-Guided Internet-Based Treatments for Loneliness: A Randomized Controlled Three-Arm Trial Comparing Cognitive Behavioral Therapy and Interpersonal Psychotherapy. *Psychother Psychosom* 2021; 90(5): 351-358.
85. Karyotaki E, Klein AM, Ciharova M, Bolinski F, Krijnen L, de Koning L et al. Guided internet-based transdiagnostic individually tailored Cognitive Behavioral Therapy for symptoms of depression and/or anxiety in college students: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2022; 150: 104028.
86. Kim SY, Suh H, Oh W, Daheim J. Daily change patterns in mindfulness and psychological health: a pilot intervention. *J Clin Psychol* 2021; 77(3): 496-515.
87. Kladnitski N, Smith J, Uppal S, James MA, Allen AR, Andrews G et al. Transdiagnostic internet-delivered CBT and mindfulness-based treatment for depression and anxiety: A randomised controlled trial. *Internet Interventions* 2020; 20: 100310.
88. Kosasih FR, Yee VTS, Toh SHY, Suendermann O. "Intellect", a Mobile Health Application based on cognitive-behavioral therapy principles, improves Anxiety and Worry: A Randomized Controlled Trial with an Active Control and a 2-Week Follow-Up. *medRxiv* 2022.

89. Kothari R, Barker C, Pistrang N, Rozental A, Egan S, Wade T et al. A randomised controlled trial of guided internet-based cognitive behavioural therapy for perfectionism: effects on psychopathology and transdiagnostic processes. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2019; 64: 113-122.
90. Kraepelien M, Schibbye R, Mansson K, Sundstrom C, Riggare S, Andersson G et al. Individually Tailored Internet-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Daily Functioning in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Parkinsons Dis* 2020; 10(2): 653-664.
91. Krafft J, Potts S, Schoendorff B, Levin ME. A Randomized Controlled Trial of Multiple Versions of an Acceptance and Commitment Therapy Matrix App for Well-Being. *Behav Modif* 2019; 43(2): 246-272.
92. Kroenke K, Baye F, Lourens SG, Evans E, Weitlauf S, McCalley S et al. Automated Self-management (ASM) vs. ASM-Enhanced Collaborative Care for Chronic Pain and Mood Symptoms: the CAMMPS Randomized Clinical Trial. *J Gen Intern Med* 2019; 34(9): 1806-1814.
93. Kyle SD, Hurry MED, Emsley R, Marsden A, Omlin X, Juss A et al. The effects of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on cognitive function: A randomized controlled trial. *Sleep* 2020; 43(9): 1-12.
94. Kyrios M, Ahern C, Fassnacht DB, Nedeljkovic M, Moulding R, Meyer D. Therapist-assisted Internet-based cognitive behavioral therapy versus progressive relaxation in obsessive-compulsive disorder: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2018; 20(8)(8): e242.
95. Lahtinen O, Salmivalli C. An effectiveness study of a digital mindfulness-based program for upper secondary education students. *Mindfulness* 2020; 11(11): 2494-2505.
96. Lambert KG, Aufricht WR, Mudie D, Brown LH. Does a phone-based meditation application improve mental wellness in emergency medicine personnel? *Am J Emerg Med* 2020; 38(12): 2740-2741.
97. Lang EV, Jackson W, Senn P, Aroni DKK, Finkelman MD, Corino TA et al. Efficacy of a Self-Hypnotic Relaxation App on Pain and Anxiety in a Randomized Clinical Trial: Results and Considerations on the Design of Active and Control Apps. *Int J Clin Exp Hypn* 2021; 69(2): 277-295.
98. Latif M, Awan F, Gul M, Husain M, Husain M, Sayyed K et al. Preliminary evaluation of a culturally adapted CBT-based online programme for depression and anxiety from a lower middle-income country. *the Cognitive Behaviour Therapist* 2021; 14: e36.
99. Lee TY, Hsieh TC, Sung HC, Chen WL. Internet-Delivered Cognitive Behavior Therapy for Young Taiwanese Female Nursing Students with Irritable Bowel Syndrome-A Cluster Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(5).
100. Lennard GR, Mitchell AE, Whittingham K. Randomized controlled trial of a brief online self-compassion intervention for mothers of infants: effects on mental health outcomes. *J Clin Psychol* 2021; 77(3): 473-487.

101. Li ACM, Wong KKL, Chio FHN, Mak WWS, Poon LWH. Delivering Mindfulness-Based Interventions for Insomnia, Pain, and Dysfunctional Eating Through a Text Messaging App: Three Randomized Controlled Trials Investigating the Effectiveness and Mediating Mechanisms. *J Med Internet Res* 2022; 24(5): e30073.
102. Lindegaard T, Seaton F, Halaj A, Berg M, Kashoush F, Barchini R et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for depression and anxiety among Arabic-speaking individuals in Sweden: a pilot randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2021; 50(1): 47-66.
103. Lindqvist K, Mechler J, Carlbring P, Lilliengren P, Falkenstrom F, Andersson G et al. Affect-focused psychodynamic internet-based therapy for adolescent depression: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2020; 22(3)(3): e18047.
104. Litvin S, Saunders R, Maier MA, Lüttke S. Gamification as an approach to improve resilience and reduce attrition in mobile mental health interventions: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2020; 15(9): e0237220.
105. Liu Z, Qiao D, Xu Y, Zhao W, Yang Y, Wen D et al. The Efficacy of Computerized Cognitive Behavioral Therapy for Depressive and Anxiety Symptoms in Patients With COVID-19: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(5): e26883.
106. Lopez R, Evangelista E, Barateau L, Chenini S, Bosco A, Billiard M et al. French Language Online Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol* 2019; 10: 1273.
107. Lotfi S, Ward RT, Ayazi M, Bennett KP, Larson CL, Lee H-J. The effects of emotional working memory training on worry symptoms and error-related negativity of individuals with high trait anxiety: A randomized controlled study. *Cognit Ther Res* 2021; 45(5): 969-985.
108. MacKinnon AL, Simpson KM, Salisbury MR, Bobula J, Penner-Goeke L, Berard L et al. Building Emotional Awareness and Mental Health (BEAM): A Pilot Randomized Controlled Trial of an App-Based Program for Mothers of Toddlers. *Frontiers in Psychiatry* 2022; 13: 880972.
109. Marshall JM, Dunstan DA, Bartik W. Smartphone psychological therapy during COVID-19: A study on the effectiveness of five popular mental health apps for anxiety and depression. *Front Psychol* 2021; 12: 775775.
110. Mason MJ, Coatsworth JD, Russell M, Khatri P, Bailey S, Moore M et al. Reducing Risk for Adolescent Substance Misuse with Text-Delivered Counseling to Adolescents and Parents. *Substance use & misuse* 2021; 56(9): 1247-1257.
111. Matsumoto K, Hamatani S, Makino T, Takahashi J, Suzuki F, Ida T et al. Guided internet-based cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: A multicenter randomized controlled trial in Japan. *Internet Interventions* 2022; 28: 100515.
112. McCloud T, Jones R, Lewis G, Bell V, Tsakanikos E. Effectiveness of a Mobile App Intervention for Anxiety and Depression Symptoms in University Students: Randomized Controlled Trial. *JMIR MHealth and UHealth* 2020; 8(7): e15418.

113. Moberg C, Niles A, Beermann D. Guided Self-Help Works: Randomized Waitlist Controlled Trial of Pacifica, a Mobile App Integrating Cognitive Behavioral Therapy and Mindfulness for Stress, Anxiety, and Depression. *J Med Internet Res* 2019; 21(6): e12556.
114. Mohr DC, Schueller SM, Tomasino KN, Kaiser SM, Alam N, Karr C et al. Comparison of the Effects of Coaching and Receipt of App Recommendations on Depression, Anxiety, and Engagement in the IntelliCare Platform: Factorial Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2019; 21(8): e13609.
115. Morriss R, Kaylor-Hughes C, Rawsthorne M, Coulson N, Simpson S, Guo B et al. A Direct-to-Public Peer Support Program (Big White Wall) Versus Web-Based Information to Aid the Self-management of Depression and Anxiety: Results and Challenges of an Automated Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(4): e23487.
116. Murphy KM, Burns J, Victorson D. Consider the source: Examining attrition rates, response rates, and preliminary effects of eHealth mindfulness messages and delivery framing in a randomized trial with young adult cancer survivors. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* 2021; 10(3): 272-281.
117. Murphy MJ, Newby JM, Butow P, Loughnan SA, Joubert AE, Kirsten L et al. Randomised controlled trial of internet-delivered cognitive behaviour therapy for clinical depression and/or anxiety in cancer survivors (iCanADAPT Early). *Psychooncology* 2020; 29(1): 76-85.
118. Murray A, Marenus M, Cahuas A, Friedman K, Ottensoser H, Kumaravel V et al. The Impact of Web-Based Physical Activity Interventions on Depression and Anxiety Among College Students: Randomized Experimental Trial. *JMIR Formative Research* 2022; 6(4): e31839.
119. Nguyen Feng VN, Romano FN, Frazier P. Emotional abuse moderates efficacy of an ecological momentary stress management intervention for college students. *J Couns Psychol* 2019; 66(4): 461-472.
120. Nielsen EG, Minda JP. The Mindful Lawyer: investigating the Effects of Two Online Mindfulness Programs on Self-Reported Well-Being in the Legal Profession. *J Occup Environ Med* 2021; 63(12): e871-e882.
121. Niemeyer H, Knaevelsrud C, Schumacher S, Engel S, Kuester A, Burchert S et al. Evaluation of an internet-based intervention for service members of the German armed forces with deployment-related posttraumatic stress symptoms. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 205.
122. Nilsson A, Magnusson K, Carlbring P, Andersson G, Hellner C. Behavioral couples therapy versus cognitive behavioral therapy for problem gambling: a randomized controlled trial. *Addiction* 2020; 115(7): 1330-1342.
123. Nissen ER, O'Connor M, Kaldo V, Hojris I, Borre M, Zachariae R et al. Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psychooncology* 2020; 29(1): 68-75.

124. Nissen ER, O'Connor M, Kaldo V, Hojris I, Borre M, Zachariae R et al. "Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: A randomized controlled trial": Corrigendum. *Psychooncology* 2021; 30(3): 426.
125. Nissling L, Kraepelien M, Kaldo V, Hange D, Larsson A, Persson M et al. Effects of patient-driven iCBT for anxiety in routine primary care and the relation between increased experience of empowerment and outcome: A randomized controlled trial. *Internet Interventions* 2021; 26: 100456.
126. O'Connor K, Bagnell A, McGrath P, Wozney L, Radomski A, Rosychuk RJ et al. An Internet-Based Cognitive Behavioral Program for Adolescents With Anxiety: Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2020; 7(7): e13356.
127. O'Dea B, Han J, Batterham PJ, Achilles MR, Caelear AL, Werner Seidler A et al. A randomised controlled trial of a relationship-focussed mobile phone application for improving adolescents' mental health. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2020; 61(8): 899-913.
128. Orosa Duarte Á, Mediavilla R, Muñoz Sanjose A, Palao Á, Garde J, López Herrero V et al. Mindfulness-based mobile app reduces anxiety and increases self-compassion in healthcare students: a randomised controlled trial. *Med Teach* 2021; 43(6): 686-693.
129. Owusu JT, Sibelli A, Moss-Morris R, van Tilburg MAL, Levy RL, Oser M. A pilot feasibility study of an unguided, internet-delivered cognitive behavioral therapy program for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility* 2021; 33(11): e14108.
130. Pan DN, Hoid D, Wang XB, Jia Z, Li X. When expanding training from working memory to emotional working memory: not only improving explicit emotion regulation but also implicit negative control for anxious individuals. *Psychol Med* 2022; 52(4): 675-684.
131. Perkins AM, Bowers G, Cassidy J, Meiser-Stedman R, Pass L. An enhanced psychological mindset intervention to promote adolescent wellbeing within educational settings: A feasibility randomized controlled trial. *J Clin Psychol* 2021; 77(4): 946-967.
132. Peynenburg V, Hadjistavropoulos H, Thiessen D, Titov N, Dear B. Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Postsecondary Students: Randomized Factorial Trial for Examining Motivational Interviewing and Booster Lessons. *J Med Internet Res* 2022; 24(9): e40637.
133. Possemato K, Wu J, Greene C, MacQueen R, Blonigen D, Wade M et al. Web-Based Problem-solving Training With and Without Peer Support in Veterans With Unmet Mental Health Needs: Pilot Study of Feasibility, User Acceptability, and Participant Engagement. *J Med Internet Res* 2022; 24(1): e29559.
134. Puertas Gonzalez JA, Mariño Narvaez C, Romero Gonzalez B, Sanchez Perez GM, Peralta Ramirez MI. Online cognitive behavioural therapy as a psychological vaccine against stress during the COVID-19 pandemic in pregnant women: a randomised controlled trial. *J Psychiatr Res* 2022; 152: 397-405.

135. Rackoff GN, Fitzsimmons-Craft EE, Taylor CB, Eisenberg D, Wilfley DE, Newman MG. A Randomized Controlled Trial of Internet-Based Self-Help for Stress During the COVID-19 Pandemic. *J Adolesc Health* 2022; 71(2): 157-163.
136. Raevuori A, Vahlberg T, Korhonen T, Hilgert O, Aittakumpu-Hyden R, Forman-Hoffman V. A therapist-guided smartphone app for major depression in young adults: A randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2021; 286: 228-238.
137. Rahmadiana M, Karyotaki E, Schulte M, Ebert DD, Passchier J, Cuijpers P et al. Transdiagnostic internet intervention for indonesian university students with depression and anxiety: Evaluation of feasibility and acceptability. *JMIR Mental Health* 2021; 8(3): e20036.
138. Richards D, Enrique A, Eilert N, Franklin M, Palacios J, Duffy D et al. A pragmatic randomized waitlist-controlled effectiveness and cost-effectiveness trial of digital interventions for depression and anxiety. *Npj Digital Medicine* 2020; 3: 85.
139. Rickardsson J, Gentili C, Holmstrom L, Zetterqvist V, Andersson E, Persson J et al. Internet-delivered acceptance and commitment therapy as microlearning for chronic pain: A randomized controlled trial with 1-year follow-up. *European Journal of Pain (United Kingdom)* 2021; 25(5): 1012-1030.
140. Robichaud M, Talbot F, Titov N, Dear BF, Hadjistavropoulos HD, Hadjistavropoulos T et al. Facilitating access to iCBT: a randomized controlled trial assessing a translated version of an empirically validated program using a minimally monitored delivery model. *Behav Cogn Psychother* 2020; 48(2): 185-202.
141. Romijn G, Batelaan N, Koning J, van Balkom A, de Leeuw A, Benning F et al. Acceptability, effectiveness and cost-effectiveness of blended cognitive-behavioural therapy (bCBT) versus face-to-face CBT (ftfCBT) for anxiety disorders in specialised mental health care: A 15-week randomised controlled trial with 1-year follow-up. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2021; 16(11): e0259493.
142. Rozenman M, Gonzalez A, Logan C, Goger P. Cognitive bias modification for threat interpretations: Impact on anxiety symptoms and stress reactivity. *Depression & Anxiety* 2020; 37(5): 438-448.
143. Russell L, Ugalde A, Orellana L, Milne D, Krishnasamy M, Chambers R et al. A pilot randomised controlled trial of an online mindfulness-based program for people diagnosed with melanoma. *Support Care Cancer* 2019; 27(7): 2735-2746.
144. Sairanen E, Lappalainen R, Lappalainen P, Kaipainen K, Carlstedt F, Anclair M et al. Effectiveness of a web-based Acceptance and Commitment Therapy intervention for wellbeing of parents whose children have chronic conditions: A randomized controlled trial. *Journal of Contextual Behavioral Science* 2019; 13: 94-102.
145. Salamanca-Sanabria A, Richards D, Timulak L, Connell S, Mojica Perilla M, Parra-Villa Y et al. A Culturally Adapted Cognitive Behavioral Internet-Delivered Intervention for Depressive Symptoms: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2020; 7(1): e13392.

146. Schaeuffele C, Homeyer S, Perea L, Scharf L, Schulz A, Knaevelsrud C et al. The unified protocol as an internet-based intervention for emotional disorders: Randomized controlled trial. *PLoS One* 2022; 17(7 July): e0270178.
147. Schleider JL, Mullarkey MC, Fox KR, Dobias ML, Shroff A, Hart EA et al. A randomized trial of online single-session interventions for adolescent depression during COVID-19. *Nature Human Behaviour* 2022; 6(2): 258-268.
148. Schniering CA, Einstein D, Kirkman JLL, Rapee RM. Online treatment of adolescents with comorbid anxiety and depression: A randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2022; 311: 88-94.
149. Schuurmans AAT, Nijhof KS, Scholte R, Popma A, Otten R. A novel approach to improve stress regulation among traumatized youth in residential care: Feasibility study testing three game-based meditation interventions. *Early Intervention in Psychiatry* 2020; 14(4): 476-485.
150. Segal ZV, Dimidjian S, Beck A, Boggs JM, Vanderkruik R, Metcalf CA et al. Outcomes of Online Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Patients With Residual Depressive Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(6): 563-573.
151. Sesel AL, Sharpe L, Beadnall HN, Barnett MH, Szabo M, Naismith SL. A randomized controlled trial of a web-based mindfulness programme for people with MS with and without a history of recurrent depression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2022; 28(9): 1392-1401.
152. Sharma G, Schlosser L, Jones BDM, Blumberger DM, Gratzner D, Husain MO et al. Brief App-Based Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Symptoms in Psychiatric Inpatients: Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Formative Research* 2022; 6(11): e38460.
153. Short NA, Schmidt NB. Developing and Testing a Novel, Computerized Insomnia and Anxiety Intervention to Reduce Safety Aids Among an at-Risk Student Sample: A Randomized Controlled Trial. *Behav Ther* 2020; 51(1): 149-161.
154. Shu CY, Watson HJ, Anderson RA, Wade TD, Kane RT, Egan SJ. A randomized controlled trial of unguided internet cognitive behaviour therapy for perfectionism in adolescents: Impact on risk for eating disorders. *Behaviour Research & Therapy* 2019; 120: 103429.
155. Simonsson O, Bazin O, Fisher SD, Goldberg SB. Effects of an eight-week, online mindfulness program on anxiety and depression in university students during COVID-19: a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2021; 305: 114222.
156. Six SG, Byrne KA, Aly H, Harris MW. The Effect of Mental Health App Customization on Depressive Symptoms in College Students: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health* 2022; 9(8): e39516.
157. Soucy JN. Online motivational interviewing for enhancing internet-delivered cognitive behaviour therapy: A randomized controlled trial. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2022; 83(10-B): No Pagination Specified.

158. Stapinski LA, Prior K, Newton NC, Biswas RK, Kelly E, Deady M et al. Are we making Inroads? A randomized controlled trial of a psychologist-supported, web-based, cognitive behavioral therapy intervention to reduce anxiety and hazardous alcohol use among emerging adults. *eClinicalMedicine* 2021; 39: 101048.
159. Stapleton P, Lilley-Hale E, MacKintosh G, Sparenburg E. Online Delivery of Emotional Freedom Techniques for Food Cravings and Weight Management: 2-Year Follow-Up. *J Altern Complement Med* 2020; 26(2): 98-106.
160. Stjerneklar S, Hougaard E, McLellan LF, Thastum M. A randomized controlled trial examining the efficacy of an internet-based cognitive behavioral therapy program for adolescents with anxiety disorders. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2019; 14(9): e0222485.
161. Suchan VAM. Examining the acceptability and effectiveness of transdiagnostic, internet-delivered cognitive behaviour therapy for symptoms of postpartum anxiety and depression: A randomized controlled trial. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2022; 83(10-B): No Pagination Specified.
162. Sunnhed R, Hesser H, Andersson G, Carlbring P, Morin CM, Harvey AG et al. Comparing internet-delivered cognitive therapy and behavior therapy with telephone support for insomnia disorder: A randomized controlled trial. *Sleep* 2020; 43(2).
163. Sweet AM, Pearlstein SL, Paulus MP, Stein MB, Taylor CT. Computer-delivered behavioural activation and approach-avoidance training in major depression: proof of concept and initial outcomes. *The british journal of clinical psychology* 2021; 60(3): 357-374.
164. Thabrew H, Boggiss AL, Lim D, Schache K, Morunga E, Cao N et al. Well-being app to support young people during the COVID-19 pandemic: Randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022; 12(5): e058144.
165. Thorisdottir AS, Asmundson G. Internet-delivered cognitive processing therapy for individuals with a history of bullying victimization: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2022; 51(2): 143-169.
166. Toh SHY, Tan JHY, Kosasih FR, Sundermann O. Efficacy of the Mental Health App Intellect to Reduce Stress: Randomized Controlled Trial With a 1-Month Follow-up. *JMIR Formative Research* 2022; 6(12): e40723.
167. Torok M, Han J, McGillivray L, Wong Q, Werner-Seidler A, O'Dea B et al. The effect of a therapeutic smartphone application on suicidal ideation in young adults: Findings from a randomized controlled trial in Australia. *PLoS Med* 2022; 19(5): e1003978.
168. Tsui TYL, DeFrance K, Khalid-Khan S, Granic I, Hollenstein T. Reductions of Anxiety Symptoms, State Anxiety, and Anxious Arousal in Youth Playing the Videogame MindLight Compared to Online Cognitive Behavioral Therapy. *Games for Health Journal* 2021; 10(5): 330-338.
169. van Aubel E, Bakker JM, Batink T, Michielse S, Goossens L, Lange I et al. Blended care in the treatment of subthreshold symptoms of depression and psychosis in emerging adults: A randomised controlled trial of Acceptance and Commitment Therapy in Daily-Life (ACT-DL). *Behav Res Ther* 2020; 128: 103592.

170. Villemare-Krajden R, Myhr G. Evaluating the use of a computerized CBT program for outpatients on a waitlist in a university CBT unit. *J Psychiatr Pract* 2019; 25(4): 268-278.
171. Viravan N, Atsariyasing W, Srifuengfung M, Lortrakul J. Efficacy of Online Mindfulness Program 'Mindful Senses' for Depression and Anxiety Reduction in Community Samples: A Randomized Controlled Trial. *J Med Assoc Thai* 2022; 105(11): 1108-1119.
172. Viskovich S, Pakenham KI. Randomized controlled trial of a web-based acceptance and commitment therapy (ACT) program to promote mental health in university students. *J Clin Psychol* 2020; 76(6): 929-951.
173. Wadon ME, MacIver C, Winter M, Peall KJ. Internet-based cognitive behavioural therapy as a feasible treatment of adult-onset, focal, isolated, idiopathic cervical dystonia. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders* 2021; 5: 100121.
174. Wahlund T, Hesser H, Perrin S, Johansson S, Huhn V, Sorhus S et al. Therapist-guided online metacognitive intervention for excessive worry: A randomized controlled trial with mediation analysis. *Cogn Behav Ther* 2022; 51(1): 21-41.
175. Wahlund T, Mataix-Cols D, Olofsdotter Lauri K, de Schipper E, Ljotsson B, Aspvall K et al. Brief Online Cognitive Behavioural Intervention for Dysfunctional Worry Related to the COVID-19 Pandemic: A Randomised Controlled Trial. *Psychotherapy & Psychosomatics* 2021; 90(3): 191-199.
176. Waite P, Marshall T, Creswell C. A randomized controlled trial of internet-delivered cognitive behaviour therapy for adolescent anxiety disorders in a routine clinical care setting with and without parent sessions. *Child & Adolescent Mental Health* 2019; 24(3): 242-250.
177. Wei N, Huang BC, Lu SJ, Hu JB, Zhou XY, Hu CC et al. Efficacy of internet-based integrated intervention on depression and anxiety symptoms in patients with COVID-19. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 2020; 21(5): 400-404.
178. Weisberg RB, Gonsalves MA, Ramadurai R, Braham H, Fuchs C, Beard C. Development of a cognitive bias modification intervention for anxiety disorders in primary care. *Br J Clin Psychol* 2022; 61(Suppl 1): 73-92.
179. Whittemore R, Coleman J, Delvy R, Zincavage R, Ambrosoli JA, Shi L et al. An eHealth Program for Parents of Adolescents With T1DM Improves Parenting Stress: A Randomized Control Trial. *Diabetes Educ* 2020; 46(1): 62-72.
180. Wijnhoven L, Creemers DHM, Vermulst AA, Lindauer RJJ, Otten R, Engels R et al. Effects of the video game 'Mindlight' on anxiety of children with an autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Behavior Therapy & Experimental Psychiatry* 2020; 68: 101548.
181. Wilczynska M, Lubans DR, Plotnikoff RC. The effects of the eCoFit RCT on depression and anxiety symptoms among adults with or at risk of Type 2 Diabetes. *Psychol Health Med* 2022; 27(7): 1421-1430.
182. Wong VWH, Ho FYY, Shi NK, Tong JTY, Chung KF, Yeung WF et al. Smartphone-Delivered Multicomponent Lifestyle Medicine Intervention for Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *J Consult Clin Psychol* 2021; 89(12): 970-984.

183. Woody ML, Yang JO, Cummings L, Gilchrist D, Graur S, Siegle GJ et al. Protracted amygdalar response predicts efficacy of a computer-based intervention targeting attentional patterns in transdiagnostic clinical anxiety. *Translational psychiatry* 2019; 9(1): 121.
184. Wright H, Martin F, Clyne W, Clark CCT, Matouskova G, McGillion M et al. A Digital Self-management Program (Help to Overcome Problems Effectively) for People Living With Cancer: Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(11): e28322.
185. Wright JH, Owen J, Eells TD, Antle B, Bishop LB, Girdler R et al. Effect of Computer-Assisted Cognitive Behavior Therapy vs Usual Care on Depression Among Adults in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2022; 5(2): e2146716.
186. Yang M, Zhou X, Ye C, Li J, Sun S, Yu X. Emphasizing mindfulness training in acceptance relieves anxiety and depression during pregnancy. *Psychiatry Res* 2022; 312: 114540.
187. Zarski AC, Berking M, Ebert DD. Efficacy of internet-based treatment for genito-pelvic pain/penetration disorder: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2021; 89(11): 909-924.
188. Zemestani M, Hosseini M, Petersen JM, Twohig MP. A pilot randomized controlled trial of culturally-adapted, telehealth group acceptance and commitment therapy for Iranian adolescent females reporting symptoms of anxiety. *Journal of Contextual Behavioral Science* 2022; 25: 145-152.
189. Zheng Q, Shi L, Zhu L, Jiao N, Chong YS, Chan SWC et al. Cost-effectiveness of Web-Based and Home-Based Postnatal Psychoeducational Interventions for First-time Mothers: Economic Evaluation Alongside Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2022; 24(3): e25821.
190. Zhou K, Kong J, Wan Y, Zhang X, Liu X, Qu B et al. Positive impacts of e-aid cognitive behavioural therapy on the sleep quality and mood of nurses on site during the COVID-19 pandemic. *Sleep and Breathing* 2022; 26(4): 1947-1951.
191. Zhou K, Li J, Li X. Effects of cyclic adjustment training delivered via a mobile device on psychological resilience, depression, and anxiety in Chinese post-surgical breast cancer patients. *Breast Cancer Research & Treatment* 2019; 178(1): 95-103.

Nicht EN2

1. Jiang Y, Koh KWL, Ramachandran HJ, Nguyen HD, Lim DS, Tay YK et al. The effectiveness of a nurse-led home-based heart failure self-management programme (the HOM-HEMP) for patients with chronic heart failure: A three-arm stratified randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2021; 122: 104026.
2. Liu H, Peng H, Song X, Xu C, Zhang M. Using AI chatbots to provide self-help depression interventions for university students: A randomized trial of effectiveness. *Internet Interventions* 2022; 27: 100495.
3. Lorentzen V, Fagermo K, Handegård BH, Neumer SP, Skre I. Long-term effectiveness and trajectories of change after treatment with SMART, a transdiagnostic CBT for adolescents with emotional problems. *BMC psychology* 2022; 10(1): 167.

4. Stevenson W, Bryant J, Watson R, Sanson-Fisher R, Oldmeadow C, Henskens F et al. A multi-center randomized controlled trial to reduce unmet needs, depression, and anxiety among hematological cancer patients and their support persons. *J Psychosoc Oncol* 2020; 38(3): 272-292.
5. Wierenga KL, Fresco DM, Alder M, Sattar A, Moore SM. Preliminary Efficacy of an Emotion Regulation Intervention on Physical Activity and Depressive and Anxious Symptoms in Individuals in Cardiac Rehabilitation. *J Cardiovasc Nurs* 2022; 37(3): 296-305.

Nicht EN5

1. Baldwin PA, Rasmussen V, Trollor JN, Zhao JL, Anderson J, Christensen H et al. Ildtwo: A protocol for a randomised controlled trial of a web-based mental health intervention for australians with intellectual disability. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(5): 1-13.
2. Baumeister H, Bauereiss N, Zarski AC, Braun L, Buntrock C, Hoherz C et al. Clinical and Cost-Effectiveness of PSYCHOnlineTHERAPY: Study Protocol of a Multicenter Blended Outpatient Psychotherapy Cluster Randomized Controlled Trial for Patients With Depressive and Anxiety Disorders. *Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation* 2021; 12: 660534.
3. Benjet C, Kessler RC, Kazdin AE, Cuijpers P, Albor Y, Carrasco Tapias N et al. Study protocol for pragmatic trials of Internet-delivered guided and unguided cognitive behavior therapy for treating depression and anxiety in university students of two Latin American countries: the Yo Puedo Sentirme Bien study. *Trials* 2022; 23(1): 450.
4. Bielinski LL, Krieger T, Moggi F, Trimpop L, Willutzki U, Nissen C et al. REMOTION Blended Transdiagnostic Intervention for Symptom Reduction and Improvement of Emotion Regulation in an Outpatient Psychotherapeutic Setting: Protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols* 2020; 9(11): e20936.
5. Brazeau BW, Hodgins DC, Cunningham JA, Bennett K, Bennett A. Augmenting an online self-directed intervention for gambling disorder with a single motivational interview: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2021; 22(1): 947.
6. Brog NA, Hegy JK, Berger T, Znoj H. An internet-based self-help intervention for people with psychological distress due to COVID-19: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2021; 22(1): 171.
7. Burbach F, Lecce F, Allen VME, Porter CM. A Conversational, Virtual, Avatar-Led Cognitive Behavioral Therapy App Intervention for Improving the Quality of Life and Mental Health of People With Epilepsy: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols* 2022; 11(11): e40261.
8. D'Onofrio G, Ciccone F, Placentino G, Placentino M, Tulipani C, Prencipe A et al. Internet-Based Psychological Interventions during SARS-CoV-2 Pandemic: an Experience in South of Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(9).

9. De La Barrera U, Postigo-Zegarra S, Monaco E, Gil-Gomez JA, Montoya-Castilla I. Serious game to promote socioemotional learning and mental health (emoTIC): A study protocol for randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(12): e052491.
10. Diaz-Sanahuja L, Campos D, Mira A, Castilla D, Garcia-Palacios A, Breton-Lopez JM. Efficacy of an internet-based psychological intervention for problem gambling and gambling disorder: Study protocol for a randomized controlled trial. *Internet Interventions* 2021; 26: 100466.
11. Dieris-Hirche J, Bottel L, Pape M, Te Wildt BT, Wolfling K, Henningsen P et al. Effects of an online-based motivational intervention to reduce problematic internet use and promote treatment motivation in internet gaming disorder and internet use disorder (OMPRIS): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(8): e045840.
12. Edge D, Newbold A, Ehring T, Rosenkranz T, Frost M, Watkins ER. Reducing worry and rumination in young adults via a mobile phone app: study protocol of the ECoWeB (Emotional Competence for Well-Being in Young Adults) randomised controlled trial focused on repetitive negative thinking. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 519.
13. Ehlers A, Wild J, Warnock-Parkes E, Grey N, Murray H, Kerr A et al. A randomised controlled trial of therapist-assisted online psychological therapies for posttraumatic stress disorder (STOP-PTSD): trial protocol. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 355.
14. Elder GJ, Alfonso-Miller P, Atkinson WCM, Santhi N, Ellis JG. Testing an early online intervention for the treatment of disturbed sleep during the COVID-19 pandemic (Sleep COVID-19): structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 704.
15. Emmelkamp J, Wisman MA, Beuk NJ, Stikkelbroek YA, Nauta MH, Dekker JJ et al. Effectiveness of an add-on guided internet-based emotion regulation training (E-TRAIN) in adolescents with depressive and/or anxiety disorders: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 646.
16. Fischer VJ, Andersson G, Billieux J, Vogeles C. A randomized controlled trial of an Internet-based emotion regulation intervention for sexual health: study protocol. *Trials [Electronic Resource]* 2021; 22(1): 706.
17. Gu J, Miller CB, Henry AL, Espie CA, Davis ML, Stott R et al. Efficacy of digital cognitive behavioural therapy for symptoms of generalised anxiety disorder: a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 357.
18. Hadjistavropoulos HD, Peynenburg V, Thiessen DL, Nugent M, Karin E, Dear BF et al. A randomized factorial trial of internet-delivered cognitive behavioural therapy: An 8-week program with or without extended support and booster lesson. *Internet Interventions* 2022; 27: 100499.
19. Hides L, Baker A, Norberg M, Copeland J, Quinn C, Walter Z et al. A Web-Based Program for Cannabis Use and Psychotic Experiences in Young People (Keep It Real): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols* 2020; 9(7): e15803.

20. Hulme K, Hudson JL, Picariello F, Seaton N, Norton S, Wroe A et al. Clinical efficacy of COMPASS, a digital cognitive-behavioural therapy programme for treating anxiety and depression in patients with long-term physical health conditions: A protocol for randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(10): e053971.
21. Jones SL. An efficacy trial of therapist-assisted internet-delivered cognitive-behaviour therapy for older adults with generalized anxiety. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2021; 82(7-B): No Pagination Specified.
22. Karyotaki E, Klein AM, Riper H, Wit LD, Krijnen L, Bol E et al. Examining the effectiveness of a web-based intervention for symptoms of depression and anxiety in college students: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ open* 2019; 9(5).
23. Kerber A, Beintner I, Burchert S, Knaevelsrud C. Does app-based unguided self-management improve mental health literacy, patient empowerment and access to care for people with mental health impairments? Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(7): e049688.
24. Klein A, Wolters NE, Bol EJM, Koelen J, de Koning L, Roetink SSM et al. Online computer or therapist-guided cognitive behavioral therapy in university students with anxiety and/or depression: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11(11): e049554.
25. Lunkenheimer F, Domhardt M, Geirhos A, Kilian R, Mueller-Stierlin AS, Holl RW et al. Effectiveness and cost-effectiveness of guided Internet- and mobile-based CBT for adolescents and young adults with chronic somatic conditions and comorbid depression and anxiety symptoms (youthCOACHCD): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 253.
26. Matsumoto K, Hamatani S, Makino T, Uemura T, Suzuki F, Shinno S et al. Guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Japanese Patients With Obsessive-Compulsive Disorder: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols* 2020; 9(6): e18216.
27. Miller CB, Gu J, Henry AL, Davis ML, Espie CA, Stott R et al. Feasibility and efficacy of a digital CBT intervention for symptoms of Generalized Anxiety Disorder: A randomized multiple-baseline study. *Journal of Behavior Therapy & Experimental Psychiatry* 2021; 70: 101609.
28. Moukhtarian TR, Patel K, Toro C, Russel S, Daly G, Walasek L et al. Effects of a hybrid digital cognitive-behavioural therapy for insomnia and emotion regulation in the workplace (SLEEP): study protocol for a randomised waitlist control trial. *BMJ Open* 2022; 12(7): e058062.
29. O'Donnell KT, Dunbar M, Speelman DL. Effectiveness of using a meditation app in reducing anxiety and improving well-being during the COVID-19 pandemic: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 1006.

30. Osma J, Martinez-Garcia L, Peris-Baquero O, Navarro-Haro MV, Gonzalez-Perez A, Suso-Ribera C. Implementation, efficacy and cost effectiveness of the unified protocol in a blended format for the transdiagnostic treatment of emotional disorders: A study protocol for a multicentre, randomised, superiority controlled trial in the Spanish National Health System. *BMJ Open* 2021; 11(12): e054286.
31. Palma-Gomez A, Herrero R, Banos R, Garcia-Palacios A, Castaneiras C, Fernandez GL et al. Efficacy of a self-applied online program to promote resilience and coping skills in university students in four Spanish-speaking countries: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 148.
32. Robberegt SJ, Kooiman B, Albers CJ, Nauta MH, Bockting C, Stikkelbroek Y. Personalised app-based relapse prevention of depressive and anxiety disorders in remitted adolescents and young adults: a protocol of the StayFine RCT. *BMJ Open* 2022; 12(12): e058560.
33. Rohrbach PJ, Dingemans AE, Spinhoven P, Van Den Akker-Van Marle E, Van Ginkel JR, Fokkema M et al. A randomized controlled trial of an Internet-based intervention for eating disorders and the added value of expert-patient support: Study protocol. *Trials* 2019; 20(1): 509.
34. Ruiz-Segovia N, Rodriguez-Munoz MF, Olivares ME, Izquierdo N, Coronado P, Le HN. Healthy Moms and Babies Preventive Psychological Intervention Application: A Study Protocol. *International Journal of Environmental Research & Public Health [Electronic Resource]* 2021; 18(23).
35. Si MY, Xiao WJ, Pan C, Wang H, Huang YM, Lian J et al. Mindfulness-based online intervention on mental health and quality of life among COVID-19 patients in China: an intervention design. *Infectious Diseases of Poverty* 2021; 10(1): 69.
36. Sit HF, Li G, Chen W, Sou EKL, Wong M, Burchert S et al. A protocol for a type 1 effectiveness-implementation randomized controlled trial of the WHO digital mental health intervention Step-by-Step to address depression among Chinese young adults in Macao (SAR), China. *Internet Interventions* 2022; 30: 100579.
37. Smith P, Ehlers A, Carr E, Clark D, Dalgleish T, Forbes G et al. Therapist-supported online cognitive therapy for post-traumatic stress disorder (PTSD) in young people: protocol for an early-stage, parallel-group, randomised controlled study (OPTYC trial). *BMJ Open* 2022; 12(3): e054852.
38. Smith SK, Somers TJ, Kuhn E, Laber E, Sung AD, Syrjala KL et al. A SMART approach to optimizing delivery of an mHealth intervention among cancer survivors with posttraumatic stress symptoms. *Contemp Clin Trials* 2021; 110: 106569.
39. Spielmanns M, Boeselt T, Huber S, Kaur Bollinger P, Ulm B, Peckaka-Egli AM et al. Impact of a smartphone application (KAIA COPD app) in combination with Activity Monitoring as a maintenance prOgram following PULmonary Rehabilitation in COPD: The protocol for the AMOPUR Study, an international, multicenter, parallel group, randomized, controlled study. *Trials* 2020; 21(1): 636.

40. Stonawski V, Sasse L, Moll G, Kratz O, Horndasch S. Computer Based Body Exposure in Adolescents With Anorexia Nervosa: A Study Protocol. *Frontiers in Psychiatry* 2022; 12: 769239.
41. Syed Sheriff RJ, Vuorre M, Riga E, Przybylski AK, Adams H, Harmer CJ et al. A cultural experience to support mental health in people aged 16-24 during the COVID-19 pandemic compared to a typical museum website: study protocol of an online randomised controlled trial. *Trials* 2021; 22(1): 482.
42. Timulak L, Richards D, Bhandal-Griffin L, Healy P, Azevedo J, Cannon G et al. Effectiveness of the internet-based Unified Protocol transdiagnostic intervention for the treatment of depression, anxiety and related disorders in a primary care setting: a randomized controlled trial. *Trials* 2022; 23(1): 721.
43. van Trigt S, van der Zweerde T, van Someren EJW, van Straten A, van Marle HJF. Guided internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with borderline personality disorder: Study protocol for a randomized controlled trial. *Internet Interventions* 2022; 29: 100563.
44. Wasil AR, Osborn TL, Weisz JR, DeRubeis RJ. Online single-session interventions for Kenyan adolescents: study protocol for a comparative effectiveness randomised controlled trial. *General Psychiatry* 2021; 34(3): e100446.
45. Weisel KK, Zarski A-C, Berger T, Schaub MP, Krieger T, Moser CT et al. Transdiagnostic tailored internet- and mobile-based guided treatment for major depressive disorder and comorbid anxiety: Study protocol of a randomized controlled trial. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9: 274.

Nicht EN7

1. Brewer JA, Roy A, Deluty A, Liu T, Hoge EA. Can mindfulness mechanistically target worry to improve sleep disturbances? Theory and study protocol for app-based anxiety program. *Health Psychol* 2020; 39(9): 776-784.
2. Canfield SM. Improving perinatal mental health: A pilot study of the online mothers and babies course with couples. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2022; 83(8-B): No Pagination Specified.
3. Cox CE, Olsen MK, Gallis JA, Porter LS, Greeson JM, Gremore T et al. Optimizing a self-directed mobile mindfulness intervention for improving cardiorespiratory failure survivors' psychological distress (LIFT2): Design and rationale of a randomized factorial experimental clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2020; 96: 106119.
4. Dirkse DA. A randomized non-inferiority trial of technician-guided and self-guided transdiagnostic internet-delivered cognitive behaviour therapy for cancer survivors: Making treatment scalable. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2021; 82(3-B): No Pagination Specified.

5. Friesen LN. A randomized controlled trial of internet-delivered cognitive behaviour therapy for individuals with fibromyalgia. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2021; 82(9-B): No Pagination Specified.
6. Lenhard F. Internet-delivered cognitive behavior therapy for adolescents with obsessive-compulsive disorder. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2022; 83(5-B): No Pagination Specified.
7. Lindsater E. Cognitive behavioral therapy for stress-related disorders. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2022; 83(3-B): No Pagination Specified.
8. Livermore E. Readiness to change as a predictor of outcome in a self-guided computer-assisted CBT program for depression and anxiety. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2021; 82(9-B): No Pagination Specified.
9. McDermott R. The transdiagnostic prevention of emotional disorders: A randomized controlled study. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2023; 84(2-B): No Pagination Specified.
10. O'Donnell HK, Vigers T, Johnson SB, Pyle L, Gonder-Fredrick L, Hendrieckx C et al. Bring Blood Glucose Down! An intervention to reduce fear of hypoglycemia in caregivers of adolescents with type 1 diabetes: Study design and participant characteristics. Contemp Clin Trials 2022; 118: 106792.
11. Pierce B. Tacting of function in college student mental health: An online and app-based approach to psychological flexibility. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2020; 81(4-B): No Pagination Specified.
12. Schleider JL. Effects of a single-session implicit theories of personality intervention on recovery from social stress and long-term psychopathology in early adolescents. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2021; 82(5-B): No Pagination Specified.
13. Wahlund T. Excessive worry in adolescents and adults: Development and evaluation of theory-driven treatments. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2022; 83(2-B): No Pagination Specified.
14. Zimmermann M. Using growth mindset and modifiable risk factors to prevent common mental disorders among college students: A latent growth curve analysis. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2022; 83(2-B): No Pagination Specified.

Nicht EN8

1. Alavi N, Hirji A. The Efficacy of PowerPoint-based CBT Delivered Through Email: Breaking the Barriers to Treatment for Generalized Anxiety Disorder. J Psychiatr Pract 2020; 26(2): 89-100.

2. Lin Z, Zhang J, Wu F, Xu K, Peng M, Wang C et al. Internet-based cognitive behavioural therapy combined with attentional bias modification training in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled multi-session experiment. *Behav Cogn Psychother* 2023; 51(1): 32-45.
3. Newman MG, Kanuri N, Rackoff GN, Jacobson NC, Bell MJ, Taylor CB. A randomized controlled feasibility trial of internet-delivered guided self-help for generalized anxiety disorder (GAD) among university students in India. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2021; 58(4): 591-601.
4. Osborn TL, Rodriguez M, Wasil AR, Venturo-Conerly KE, Gan J, Alemu RG et al. Single-session digital intervention for adolescent depression, anxiety, and well-being: Outcomes of a randomized controlled trial with Kenyan adolescents. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2020; 88(7): 657-668.

A8.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A8.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Gaillard A, Sultan-Taieb H, Sylvain C, Durand MJ. Economic evaluations of mental health interventions: A systematic review of interventions with work-focused components. *Safety Science* 2020; 132: 104982.
2. Gega L, Jankovic D, Saramago P, Marshall D, Dawson S, Brabyn S et al. Digital interventions in mental health: evidence syntheses and economic modelling. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2022; 26(1): 1-182.
3. Health Quality Ontario. Internet-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Major Depression and Anxiety Disorders: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2019; 19(6): 1-199.
4. Jimenez-Molina A, Franco P, Martinez V, Martinez P, Rojas G, Araya R. Internet-Based Interventions for the Prevention and Treatment of Mental Disorders in Latin America: A Scoping Review. *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10: 664.
5. Kahlke F, Buntrock C, Smit F, Ebert DD. Systematic review of economic evaluations for internet- and mobile-based interventions for mental health problems. *npj Digital Medicine* 2022; 5(1): 175.
6. Massoudi B, Holvast F, Bockting CLH, Burger H, Blanker MH. The effectiveness and cost-effectiveness of e-health interventions for depression and anxiety in primary care: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019; 245: 728-743.
7. Mitchell LM, Joshi U, Patel V, Lu C, Naslund JA. Economic Evaluations of Internet-Based Psychological Interventions for Anxiety Disorders and Depression: A Systematic Review. *J Affect Disord* 2021; 284: 157-182.
8. Naslund JA, Mitchell LM, Joshi U, Nagda D, Lu C. Economic evaluation and costs of telepsychiatry programmes: A systematic review. *Journal of Telemedicine & Telecare* 2022; 28(5): 311-330.

A8.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema

Nicht E1

1. Aspvall K, Sampaio F, Lenhard F, Melin K, Norlin L, Serlachius E et al. Cost-effectiveness of Internet-Delivered vs In-Person Cognitive Behavioral Therapy for Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Network Open* 2021; 4(7): e2118516.
2. Nordh M, Wahlund T, Jolstedt M, Sahlin H, Bjureberg J, Ahlen J et al. Therapist-Guided Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy vs Internet-Delivered Supportive Therapy for Children and Adolescents with Social Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(7): 705-713.
3. O'Connor K, Bagnell A, McGrath P, Wozney L, Radomski A, Rosychuk RJ et al. An internet-based cognitive behavioral program for adolescents with anxiety: Pilot randomized controlled trial. *JMIR Mental Health* 2020; 7(7): e13356.
4. Powell J, Williams V, Atherton H, Bennett K, Yang Y, Davoudianfar M et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of a Self-Guided Internet Intervention for Social Anxiety Symptoms in a General Population Sample: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2020; 22(1): e16804.
5. Richards D, Enrique A, Eilert N, Franklin M, Palacios J, Duffy D et al. A pragmatic randomized waitlist-controlled effectiveness and cost-effectiveness trial of digital interventions for depression and anxiety. *Npj Digital Medicine* 2020; 3: 85.
6. Romijn G, Batelaan N, Koning J, van Balkom A, de Leeuw A, Benning F et al. Acceptability, effectiveness and cost-effectiveness of blended cognitive-behavioural therapy (bCBT) versus face-to-face CBT (ftfCBT) for anxiety disorders in specialised mental health care: A 15-week randomised controlled trial with 1-year follow-up. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2021; 16(11): e0259493.
7. Sampson C, Bell E, Cole A, Miller CB, Marriott T, Williams M et al. Digital cognitive behavioural therapy for insomnia and primary care costs in England: an interrupted timeseries analysis. *BJGP Open* 2022; 6(2): BJGPO.2021.0146.
8. Zheng Q, Shi L, Zhu L, Jiao N, Chong YS, Chan SWC et al. Cost-effectiveness of Web-Based and Home-Based Postnatal Psychoeducational Interventions for First-time Mothers: Economic Evaluation Alongside Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2022; 24(3): e25821.

Nicht EÖ1

1. Baumeister H, Bauereiss N, Zarski AC, Braun L, Buntrock C, Hoherz C et al. Clinical and Cost-Effectiveness of PSYCHOnlineTHERAPY: Study Protocol of a Multicenter Blended Outpatient Psychotherapy Cluster Randomized Controlled Trial for Patients With Depressive and Anxiety Disorders. *Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation* 2021; 12: 660534.

2. Bondar J, Babich Morrow C, Gueorguieva R, Brown M, Hawrilenko M, Krystal JH et al. Clinical and Financial Outcomes Associated with a Workplace Mental Health Program before and during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open* 2022; 5(6): E2216349.
3. Branquinho M, Canavarro MC, Fonseca A. A blended cognitive-behavioral intervention for the treatment of postpartum depression: Study protocol for a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(22): 1-14.
4. Connor C, Yap MBH, Warwick J, Birchwood M, De Valliere N, Madan J et al. An online parenting intervention to prevent affective disorders in high-risk adolescents: the PIPA trial protocol. *Trials [Electronic Resource]* 2022; 23(1): 655.
5. Daniel M, Maulik PK, Kallakuri S, Kaur A, Devarapalli S, Mukherjee A et al. An integrated community and primary healthcare worker intervention to reduce stigma and improve management of common mental disorders in rural India: protocol for the SMART Mental Health programme. *Trials* 2021; 22(1): 179.
6. Edwards DJ, Rainey E, Boukouvala V, Wells Y, Bennett P, Tree J et al. Novel ACT-based eHealth psychoeducational intervention for students with mental distress: A study protocol for a mixed-methodology pilot trial. *BMJ Open* 2019; 9(7): 1DUMMY.
7. Ehlers A, Wild J, Warnock-Parkes E, Grey N, Murray H, Kerr A et al. A randomised controlled trial of therapist-assisted online psychological therapies for posttraumatic stress disorder (STOP-PTSD): Trial protocol. *Trials* 2020; 21(1): 355.
8. Golchert J, Roehr S, Berg F, Grochtdreis T, Hoffmann R, Jung F et al. HELP@APP: Development and evaluation of a self-help app for traumatized Syrian refugees in Germany- A study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 131.
9. Hale L, Devan H, Davies C, Dean SG, Dowell A, Grainger R et al. Clinical and cost-effectiveness of an online-delivered group-based pain management programme in improving pain-related disability for people with persistent pain - Protocol for a non-inferiority randomised controlled trial (iSelf-help trial). *BMJ Open* 2021; 11(2): e046376.
10. Hatcher S, Heisel M, Ayonrinde O, Campbell JK, Colman I, Corsi DJ et al. The BEACON study: protocol for a cohort study as part of an evaluation of the effectiveness of smartphone-assisted problem-solving therapy in men who present with intentional self-harm to emergency departments in Ontario. *Trials* 2020; 21(1): 925.
11. Krusche A, Bradbury K, Corbett T, Barnett J, Stuart B, Yao GL et al. Renewed: Protocol for a randomised controlled trial of a digital intervention to support quality of life in cancer survivors. *BMJ Open* 2019; 9(3): e024862.
12. Lukaschek K, Mergenthal K, Heider D, Hanke A, Munski K, Moschner A et al. eHealth-supported case management for patients with panic disorder or depression in primary care: Study protocol for a cRCT (PREMA). *Trials* 2019; 20(1): 662.

13. Lunkenheimer F, Domhardt M, Geirhos A, Kilian R, Mueller-Stierlin AS, Holl RW et al. Effectiveness and cost-effectiveness of guided Internet- and mobile-based CBT for adolescents and young adults with chronic somatic conditions and comorbid depression and anxiety symptoms (youthCOACHCD): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2020; 21(1): 253.
14. Morriss R, Kaylor-Hughes C, Rawsthorne M, Coulson N, Simpson S, Guo B et al. A direct-to-public peer support program (Big White Wall) versus web-based information to aid the self-management of depression and anxiety: Results and challenges of an automated randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2021; 23(4): e23487.
15. Osma J, Martinez-Garcia L, Peris-Baquero O, Navarro-Haro MV, Gonzalez-Perez A, Suso-Ribera C. Implementation, efficacy and cost effectiveness of the unified protocol in a blended format for the transdiagnostic treatment of emotional disorders: A study protocol for a multicentre, randomised, superiority controlled trial in the Spanish National Health System. *BMJ Open* 2021; 11(12): e054286.
16. Pedersen SS, Andersen CM, Ahm R, Skovbakke SJ, Kok R, Helmark C et al. Efficacy and cost-effectiveness of a therapist-assisted web-based intervention for depression and anxiety in patients with ischemic heart disease attending cardiac rehabilitation [eMindYourHeart trial]: a randomised controlled trial protocol. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1): 20.
17. Reetz S, Clarke G, Weersing R, Amir N, Dickerson J, Lynch FL et al. The ReThink study: a 3-arm parallel randomized trial of cognitive bias modification, with and without adherence promotion, for adolescent anxiety disorder: trial design and protocol. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 306.
18. Rohrbach PJ, Dingemans AE, Spinhoven P, Van Den Akker-Van Marle E, Van Ginkel JR, Fokkema M et al. A randomized controlled trial of an Internet-based intervention for eating disorders and the added value of expert-patient support: Study protocol. *Trials* 2019; 20(1): 509.
19. Taylor L, Giles S, Howitt S, Ryan Z, Brooks E, Radley L et al. A randomised controlled trial to compare clinical and cost-effectiveness of an online parent-led treatment for child anxiety problems with usual care in the context of COVID-19 delivered in Child and Adolescent Mental Health Services in the UK (Co-CAT): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2022; 23(1): 942.

Nicht EÖ2

1. Fitzsimmons-Craft EE, Taylor CB, Newman MG, Zainal NH, Rojas-Ashe EE, Lipson SK et al. Harnessing mobile technology to reduce mental health disorders in college populations: A randomized controlled trial study protocol. *Contemp Clin Trials* 2021; 103: 106320.
2. Meuldijk D, Wuthrich VM, Rapee RM, Draper B, Brodaty H, Cuijpers P et al. Translating evidence-based psychological interventions for older adults with depression and anxiety into public and private mental health settings using a stepped care framework: Study protocol. *Contemp Clin Trials* 2021; 104: 106360.

A8.3 Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A8.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen und sozialen Aspekten

1. Albrecht U-V, von Jan U. 15 Gesundheits-Apps – mobil, komfortabel, frei und ethisch doch verbindlich. In: Manzeschke A, Niederlag WH (Ed). Ethische Perspektiven auf Biomedizinische Technologie. Berlin, Boston: De Gruyter; 2020. S. 143.
2. Baumel A, Tamir S. Loved-One Impact Intention to Use Psychotherapy Versus Digital Mental Health: A Randomized Pilot Study 2022. Journal of Technology in Human Services 2022; 40(1): 18. 1.
3. Bushey MA, Kroenke K, Weiner J, Porter B, Evans E, Baye F et al. Telecare management of pain and mood symptoms: Adherence, utility, and patient satisfaction. Journal of Telemedicine & Telecare 2020; 26(10): 619-626.
4. Dewa LH, Lawrance E, Roberts L, Brooks-Hall E, Ashrafian H, Fontana G et al. Quality Social Connection as an Active Ingredient in Digital Interventions for Young People With Depression and Anxiety: Systematic Scoping Review and Meta-analysis. J Med Internet Res 2021; 23(12): e26584.
5. Fangerau H, Griemert M, Albrecht U-V. Kapitel 9 - Gesundheits-Apps und Ethik. Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA) 2016: 211. 194.
6. Gonzalez-Robles A, Suso-Ribera C, Diaz-Garcia A, Garcia-Palacios A, Castilla D, Botella C. Predicting response to transdiagnostic iCBT for emotional disorders from patient and therapist involvement. Internet Interventions 2021; 25: 100420.
7. Gordon D, Hensel J, Bouck Z, Desveaux L, Soobiah C, Saragosa M et al. Developing an explanatory theoretical model for engagement with a web-based mental health platform: Results of a mixed methods study. BMC Psychiatry 2021; 21: 417.
8. Groß D, Schmidt M. E-Health und Gesundheitsapps aus medizinethischer Sicht - Wollen wir alles, was wir können? Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(3): 349. 357.
9. Hadjistavropoulos HD, Faller YN, Klatt A, Nugent MN, Dear BF, Titov N. Patient Perspectives on Strengths and Challenges of Therapist-Assisted Internet-Delivered Cognitive Behaviour Therapy: Using the Patient Voice to Improve Care. Community Ment Health J 2018; 54(7): 944-950.
10. Hanlon I, Hewitt C, Evans S, Taylor J, Selinger C, Mikocka-Walus A. Adapting 'Tame Your Gut' for patients with inflammatory bowel disease and co-morbid anxiety and/or depression. J Health Psychol 2022; 27(1): 58-68.

11. Henson DG, Albright K, Torous J. Deriving a practical framework for the evaluation of health apps. *The Lancet Digital Health* 2019; 1(2): e51. e52.
12. Huckvale K, Nicholas J, Torous J, Larsen ME. Smartphone apps for the treatment of mental health conditions: status and considerations. *Current opinion in psychology* 2020; 36: 70. 65.
13. Jonassaint CR, Belnap BH, Huang Y, Karp JF, Abebe KZ, Rollman BL. Racial Differences in the Effectiveness of Internet-Delivered Mental Health Care. *J Gen Intern Med* 2020; 35(2): 490-497.
14. Kayrouz R, Karin E, Staples LG, Nielssen O, Dear BF, Titov N. A comparison of the characteristics and treatment outcomes of migrant and Australian-born users of a national digital mental health service. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 111.
15. Lipschitz JM, Connolly SL, Miller CJ, Hogan TP, Simon SR, Burdick KE. Patient interest in mental health mobile app interventions: Demographic and symptom-level differences. *J Affect Disord* 2020; 263: 216-220.
16. Lokkerbol J, van Voorthuijsen JM, Geomini A, Tiemens B, van Straten A, Smit F et al. A discrete-choice experiment to assess treatment modality preferences of patients with anxiety disorder. *J Med Econ* 2019; 22(2): 177. 169.
17. Manzeschke A, Niederlag WH. Ethische Perspektiven auf Biomedizinische Technologie. Kapitel 15: Gesundheits-Apps – mobil, komfortabel, frei und ethisch doch verbindlich. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2020.
18. Martinez-Martin N, Kreitmair K. Ethical Issues for Direct-to-Consumer Digital Psychotherapy Apps: Addressing Accountability, Data Protection, and Consent. *JMIR Mental Health* 2018; 5(2): e32. e32.
19. Meurk C, Leung J, Hall W, Head BW, Whiteford H. Establishing and Governing e-Mental Health Care in Australia: A Systematic Review of Challenges and A Call For Policy-Focussed Research. *J Med Internet Res* 2016; 18(1): e10.
20. Palmer KM, Burrows V. Ethical and Safety Concerns Regarding the Use of Mental Health-Related Apps in Counseling: Considerations for Counselors. *Journal of Technology in Behavioral Science* 2021; 6(1): 150. 137.
21. Pedersen MK, Mohammadi R, Mathiasen K, Elmoose M. Internet-based cognitive behavioral therapy for anxiety in an outpatient specialized care setting: A qualitative study of the patients' experience of the therapy. *Scand J Psychol* 2020; 61(6): 854. 846.
22. Riadi I, Kervin L, Teo K, Churchill R, Cosco TD. Digital Interventions for Depression and Anxiety in Older Adults: Protocol for a Systematic Review. *JMIR research protocols* 2020; 9(12): e22738.

23. Rotondi AJ, Grady J, Hanusa BH, Haas GL, Spring MR, Abebe KZ et al. Key variables for effective ehealth designs for individuals with and without mental health disorders: 2 12-4 Fractional factorial experiment. *J Med Internet Res* 2021; 23(3): e23137.
24. Rubeis G. Digitale Interventionen für Geflüchtete. Herausforderungen, Chancen und die Perspektive der agency. *Ethik in der Medizin* 2021; 33(3): 352. 335.
25. Rubeis G, Ketteler D. Wem nützt die App? Internet- und mobilgestützte Interventionen (IMIs) im Spannungsfeld von Autonomie und Patientenwohl. [Who benefits from the app? Internet- and mobile-based interventions (IMIs) and the tension between autonomy and patient well-being.]. *PPmP: Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2020; 70: 467-474.
26. Rubeis G, Steger F. Internet- und mobilgestützte Interventionen bei psychischen Störungen. *Nervenarzt* 2019; 90(5): 497-502.
27. Sayar H, Vollestad J, Nordgreen T. What I missed from my online therapist: A survey-based qualitative investigation of patient experiences of therapist contact in guided internet interventions. *Front Psychol* 2023; 14: 990833. Sayar, Hanna. Department of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.
- Vollestad, Jon. Department of Clinical Psychology, Faculty of Psychology, University of Bergen, Bergen, Norway.
- Nordgreen, Tine. Department of Clinical Psychology, Faculty of Psychology, University of Bergen, Bergen, Norway.
- Nordgreen, Tine. Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.
- Nordgreen, Tine. Department of Global Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway.
28. Schneider S. Verhaltenstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Angststörungen. *Psychotherapeut* 2006; 51(2): 106. 99.
29. Schüz B, Urban M. Unerwünschte Effekte digitaler Gesundheitstechnologien: Eine Public-Health-Perspektive. *Bundesgesundheitsblatt; Gesundheitsforschung; Gesundheitsschutz* 2020; 63(2): 198. 192.
30. Smart K, Smith L, Harvey K, Waite P. The acceptability of a therapist-assisted internet-delivered cognitive behaviour therapy program for the treatment of anxiety disorders in adolescents: a qualitative study. 2021.
31. Steubl L, Baumeister H. Digitale Interventionen bei Angststörungen. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 2022 2022; 23(03): 78. 75.

32. Tarp K, Holmberg TT, Moeller AM, Lichtenstein MB. Patient and therapist experiences of using a smartphone application monitoring anxiety symptoms. *INTERNATIONAL JOURNAL OF QUALITATIVE STUDIES ON HEALTH AND WELL-BEING* 2022; 17(1).
33. Veinot TC, Mitchell H, Ancker JS. Good intentions are not enough: how informatics interventions can worsen inequality. *J Am Med Inform Assoc* 2018; 25(8): 1088. 1080.
34. Waller R, Gilbody S. Barriers to the uptake of computerized cognitive behavioural therapy: a systematic review of the quantitative and qualitative evidence. *Psychol Med* 2009; 39(5): 705-712. Waller, R. St John's Hospital, NHS Lothian, Scotland, UK.
35. Wallin E, Norlund F, Olsson EMG, Burell G, Held C, Carlsson T. Treatment Activity, User Satisfaction, and Experienced Usability of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Depression and Anxiety After a Myocardial Infarction: Mixed-Methods Study. *J Med Internet Res* 2018; 20(3): e87.
36. Weisel KK, Fuhrmann LM, Berking M, Baumeister H, Cuijpers P, Ebert DD. Standalone smartphone apps for mental health—a systematic review and meta-analysis. *npj Digital Medicine* 2019; 2(118).
37. WHO. Equity within digital health technology within the WHO European Region: a scoping review. Denmark: 2022.
38. WHO. Aktionsplan zur Förderung der digitalen Gesundheit in der Europäischen Region der WHO (2023-2030) [online]. In: Regionalkomitee für Europa: 72. Tagung. 2022.
39. Wies B, Landers C, Ienca M. Digital Mental Health for Young People: A Scoping Review of Ethical Promises and Challenges. *Front Digit Health* 2021; 3: 697072.
40. Wirz C, Boettcher J, Knaevelsrud C, Heeke C. Sechs Jahre nach der „Flüchtlingskrise“ – Welche digitalen Interventionen stehen Geflüchteten mit psychischen Störungen zur Verfügung? *Psychotherapeut* 2021; 66: 430. 424.
41. Wittpahl V. Klima: Politik & Green Deal - Technologie & Digitalisierung - Gesellschaft & Wirtschaft. Springer; 2020.

A8.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

1. Apple. Apple Developer Program License Agreement [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://developer.apple.com/support/terms/apple-developer-program-license-agreement/#ui-data-privacy>
2. Apple. App Store Review Guidelines [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://developer.apple.com/app-store/review/guidelines/>.

3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V. Ein Leitfaden für Hersteller, Leistungserbringer und Anwender. 2022. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Medizinprodukte/diga_leitfaden.pdf?__blob=publicationFile.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DiGA-Verzeichnis [online]. [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>.
5. Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). VERORDNUNG (EU) 2016/679 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union; 2016. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32016R0679>.
6. Digital-Gesetz (DigiG). Gesetz zur Beschleunigung der Digitalisierung des Gesundheitswesens [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/gesetze-und-verordnungen/guv-20-lp/digig.html>.
7. Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV). Verordnung über das Verfahren und die Anforderungen zur Prüfung der Erstattungsfähigkeit digitaler Gesundheitsanwendungen in der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 30.05.2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl120s0768.pdf#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0768.pdf%27%5D__1653906377264.
8. Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG). Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation [online]. 30.05.2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl119s2562.pdf#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl119s2562.pdf%27%5D__1653903896466.
9. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen. Berlin: 2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2022_DiGA_Bericht_BMG.pdf.
10. Google Play. Richtlinienübersicht für Entwickler [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://play.google.com/intl/de/about/developer-content-policy/>.

11. Google Play. Google Play – Vertriebsvereinbarung für Entwickler [online]. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: https://play.google.com/intl/ALL_de/about/developer-distribution-agreement.html
12. Heilmittelwerbegezet (HWG). Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/heilmwerb/BJNR006049965.html>.
13. Medical Device Regulation (MDR). VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union; 2017. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=de#d1e1058-1-1>.
14. MPDG M-D-. Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz - MPDG). Bundesamt für Justiz; 2021. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/>.
15. Psychotherapie-Richtlinie. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie. Gemeinsamer Bundesausschuss,; 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.
16. SGB V. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Bundesministerium der Justiz; 2022. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sbg_5/.

A8.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

1. Dahlhausen F, Zinner M, Bieske L, Ehlers JP, Boehme P, Fehring L. Physicians' Attitudes Toward Prescribable mHealth Apps and Implications for Adoption in Germany: Mixed Methods Study. JMIR Mhealth Uhealth 2021; 9(11): e33012.
2. Digital-Gesetz (DigiG). Gesetz zur Beschleunigung der Digitalisierung des Gesundheitswesens [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/gesetze-und-verordnungen/guv-20-lp/digig.html>.
3. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen. Berlin: 2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2022_DiGA_Bericht_BMG.pdf.

4. Maaß L, Freye M, Pan C-C, Dassow H-H, Niess J, Jahnel T. The Definitions of Health Apps and Medical Apps From the Perspective of Public Health and Law: Qualitative Analysis of an Interdisciplinary Literature Overview. JMIR Mhealth Uhealth 2022; 10(10): e37980.
5. Psychotherapie-Richtlinie. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie. Gemeinsamer Bundesausschuss,; 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.
6. Rubeis G, Ketteler D. Wem nützt die App? Internet- und mobilgestützte Interventionen (IMIs) im Spannungsfeld von Autonomie und Patientenwohl. [Who benefits from the app? Internet- and mobile-based interventions (IMIs) and the tension between autonomy and patient well-being.]. PPMp: Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie 2020; 70: 467-474.
7. Rubeis G, Steger F. Internet- und mobilgestützte Interventionen bei psychischen Störungen. Nervenarzt 2019; 90(5): 497-502.
8. Techniker Krankenkasse. DiGA-Report 2022. Hamburg: 2022. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2125136/dd3d3dbafcf0984dcf8576b1d7713/tk-diga-report-2022-data.pdf>.

A9 Bewertung der Qualität der Basis-SÜ

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [156].

Tabelle 52: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Saramago 2021

Saramago 2021 [36]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Studienregister
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cumulative Index to Nursing & Allied Health (CINAHL Plus), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), EMBASE, Web of Science Core Collection, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED); Database of promoting health effectiveness reviews (DoPHER) and Proquest
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	The full search terms and outputs of the database searches are provided in Appendix A (December 2018 search) and Appendix B (June 2019 search).
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	umfassend	Sichtung der Studienregister nur nach laufenden Studien; keine Darstellung von Studienregistereinträgen

A10 Suchstrategien

A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A10.1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 02, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [157] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Anxiety Disorders/
2	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
3	or/1-2
4	tele*.hw.
5	exp internet/
6	video games/
7	exp telephone/
8	exp microcomputers/
9	exp wearable electronic devices/
10	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
11	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
12	or/4-11
13	cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17
19	3 and 12 and 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
21	..l/ 20 yr=2012-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Anxiety Disorders"[mhe]
2	anxiety disorder*
3	#2 OR #1
4	* FROM 2012 TO 2022
5	#4 AND #3

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 21, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [158] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Anxiety Disorders/
2	*Anxiety/
3	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
4	or/1-3
5	tele*.hw.
6	exp internet/
7	video games/
8	exp telephone/
9	exp microcomputers/
10	exp wearable electronic devices/
11	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
12	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
13	or/5-12
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
17	drug therapy.fs.

#	Searches
18	or/14-17
19	18 not (exp animals/ not humans.sh.)
20	and/4,13,19
21	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
22	hi.fs. or case report.mp.
23	or/21-22
24	20 not 23
25	24 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
26	25 and 20190601:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 December 21

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [157] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	anxiety disorder/ or generalized anxiety disorder/
2	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(internet* or tele* or game* or smart* or tracker* or wearable*).hw.
5	videoconferencing/
6	exp personal computer/
7	accelerometer/
8	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
9	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
10	or/4-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	and/3,10,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

#	Searches
18	17 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
19	18 and 20190601:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2022

#	Searches
#1	[mh "Anxiety Disorders"]
#2	[mh ^"Anxiety"]
#3	(anxi* near/1 disorder*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	tele*:kw
#6	[mh internet]
#7	[mh ^"video games"]
#8	[mh telephone]
#9	[mh microcomputers]
#10	[mh "wearable electronic devices"]
#11	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) near/3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)):ti,ab
#12	((video* near/1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri?ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*):ti,ab
#13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#14	#4 and #13
#15	#14 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#16	#15 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#17	#16 with Cochrane Library publication date Between Jun 2019 and Dec 2022, in Trials

4. PsycInfo

Suchoberfläche: Ovid

- APA PsycInfo 1806 to December Week 2 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Eady [159] – combination of terms – small drop in specificity with a substantive gain in sensitivity

#	Searches
1	exp Anxiety Disorders/
2	*Anxiety/
3	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
4	or/1-3
5	tele*.hw.
6	exp internet/
7	video games/
8	exp Computer Assisted Therapy/
9	exp microcomputers/
10	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
11	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
12	or/5-11
13	(double-blind or randomized or randomly assigned).tw.
14	and/4,12-13
15	14 not ((albanian or arabic or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or estonian or farsi iranian or finnish or french or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or italian or japanese or korean or lithuanian or malaysian or nonenglish or norwegian or polish or portuguese or romanian or russian or serbian or serbo croatian or slovak or slovene or spanish or swedish or turkish or ukrainian or urdu) not (english or german)).lg.
16	15 and 20190601:3000.(up).

A10.1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(web OR internet OR computer OR computerised OR computerized OR telerehabilitation OR telehealth OR telephone OR online OR remote OR video chat OR accelerometer OR app OR smart OR smartphone OR smartwatch) AND AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] Anxiety Disorder

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
anxiety AND (web OR internet OR computer OR computerised OR computerized OR telerehabilitation OR telehealth OR telephone OR online OR remote OR remotely OR game OR gaming OR video chat OR exergame OR exergames OR exergaming OR accelerometer OR app OR smart OR smartphone OR smartwatch) with results

A10.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Web of Science (Thomson Reuters)

Suchtechnik
Citation Tracking: „Times Cited“

Pubmed

Suchtechnik
„Similar Articles“

A10.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 26, 2023

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Studie: Glanville [160] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	exp Anxiety Disorders/
2	*Anxiety/

#	Searches
3	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
4	or/1-3
5	tele*.hw.
6	exp internet/
7	video games/
8	exp telephone/
9	exp microcomputers/
10	exp wearable electronic devices/
11	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
12	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
13	or/5-12
14	(economic\$ or cost\$).ti.
15	cost benefit analysis/
16	treatment outcome/ and ec.fs.
17	or/14-16
18	17 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
19	and/4,13,18
20	19 not (comment or editorial).pt.
21	20 and (english or german).lg.
22	21 and 20181101:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2023 January 26

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Studie: Glanville [160] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	anxiety disorder/ or generalized anxiety disorder/
2	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(internet* or tele* or game* or smart* or tracker* or wearable*).hw.
5	videoconferencing/
6	exp personal computer/
7	accelerometer/

#	Searches
8	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
9	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
10	or/4-9
11	(cost adj effectiveness).ab.
12	(cost adj effectiveness).ti.
13	(life adj years).ab.
14	(life adj year).ab.
15	qaly.ab.
16	(cost or costs).ab. and controlled study/
17	(cost and costs).ab.
18	or/11-17
19	and/3,10,18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp human/)
22	21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
23	22 and (english or german).lg.
24	23 and 20181101:3000.(dc).

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Anxiety Disorders"[mhe]
2	"Anxiety"[mh]
3	anxiety disorder*
4	#3 OR #2 OR #1
5	tele*
6	"Internet"[mhe]
7	"video games"[mh]
8	"telephone"[mhe]
9	"microcomputers"[mhe]
10	"wearable electronic devices"[mhe]
11	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) AND (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*))
12	((video* AND (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*)
13	#12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5
14	#13 AND #4

#	Searches
15	(*) FROM 2018 TO 2023
16	#15 AND #14

A11 Zentrale Ergebnisse aus den Betroffeneninterviews

Im Rahmen dieses HTA wurden 5 Interviews mit Personen geführt, die von einer Angststörung betroffen sind und in diesem Zusammenhang Erfahrung mit einer App gemacht haben. Von den interviewten Personen sind 3 weiblich und 2 Personen ordnen sich als nichtbinär ein. 4 Personen sind zwischen 30 und 40 Jahre alt und 1 Person zwischen 60 und 70 Jahre. 3 Personen stehen im Arbeitsprozess, wobei für 1 der interviewten Personen aufgrund ihrer psychischen Situation nur die Form der Selbstständigkeit infrage kommt. 1 Person befindet sich aufgrund ihrer psychischen Situation in einer Rehabilitationsmaßnahme, 1 Person ist bereits in Pension. 4 der interviewten Personen wohnen im urbanen, 1 im ländlichen Bereich. 3 haben eine App oder mehrere Apps als Stand-alone-Lösung verwendet, 1 Person hat eine App im Rahmen eines Forschungsprojekts getestet und wurde von Fachpersonen begleitet. 1 Person hat unter anderem ebenfalls Erfahrungen mit einer begleiteten mobilgestützten Intervention. Bis auf die Person, welche die App im Rahmen eines Forschungsprojekts getestet hat, haben alle Befragten die App als „Erste-Hilfe-Maßnahme“ verwendet. Dabei ging es auch darum, die Zeit zu überbrücken, bis ein passender Therapieplatz gefunden werden konnte.

Tabelle 53: Wesentliche Ergebnisse aus den Betroffeneninterviews

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
Seit wann sind die Symptome vorhanden?	GA hat sich mit Corona manifestiert, Symptome waren schon vorher da	Symptome seit über 10 Jahren	Symptome seit fast 20 Jahren, auch von Depression betroffen	Symptome schon in der Kindheit, GA treten in der Familie schon seit mehreren Generationen auf	Symptome seit Beginn von Corona, dann wieder besser, letztes Jahr wieder einen Schub mit Verschlechterung
Auswirkungen der GA auf den Alltag	Gefühl, stark „eingefroren zu sein“, in der Situation nicht mehr reagieren zu können, die Situation nicht mehr kontrollieren zu können; Gefühl, dass sich alles zusammenkrampft; Aggression und Ungeduld; schafft es nicht, vor die Tür zu gehen	das Haus phasenweise nicht mehr verlassen können, Arbeitsleben ist nur als Selbstständige möglich, wird wahrscheinlich keinen „normalen“ Beruf machen können; mit Pandemie und Lockdown auch Kontakte verloren, nicht nur durch Angst, auch durch Depression, das hat die Angst weiter verstärkt	Zukunftsängste sind groß, mit 17 Jahren einen Suizidversuch, deshalb Angst vor Tabletten	Panikattacken, dachte, es seien Herz-Kreislauf-Probleme, Zusammenbrüche, Bewusstsein verloren, in Situationen, die als Stress wahrgenommen werden	im Alltag sehr verunsichert, weil nie gewusst, wann es wieder losgeht; Panikattacken verbunden mit Atemproblemen und dem Gefühl, sterben zu müssen, zumindest ins Krankenhaus zu müssen, weil ein Herzinfarkt befürchtet wurde, zusätzlich Schlafstörungen
Wann und wie wurde die GA diagnostiziert?	nicht offiziell diagnostiziert, 2020 mit Psychotherapeutin besprochen	mit 22 erste offizielle Diagnose, Auslöser waren Panikattacken, aber auch zusätzliche Diagnosen (Depression und ADHS)	Seit 2009 sind Angststörungen und Depressionen ein zentrales Thema in der Therapie.	mit 31 im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts	seit 7 Jahren in Therapie mit Essstörung, die Therapie war bereits beendet, wegen der Angststörung wieder zur Therapeutin gegangen, das war dann das zentrale Thema

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
Welche Therapieformen wurden / werden in Anspruch genommen?	Psychotherapie seit 2020	Psychotherapie und Medikamente für den Notfall	Psychotherapie, keine Medikamente	Psychotherapie und Medikamente	Psychotherapie, keine Medikamente
Wie wurden die verwendeten Apps/DI gefunden?	Werbung auf Instagram, weil aufgrund von Corona kein persönlicher Kontakt mit Therapeutin möglich war, zur Überbrückung	wurde von sozialen Netzwerken vorgeschlagen, dann aktiv danach gesucht	Teilnahme an einem Forschungsprojekt	Recherchen im Internet, was man alles tun könnte, so auf die Idee gekommen, Apps zu testen	Werbung in sozialen Netzwerken, Hinweis von Angehöriger, die auch Apps verwendet
Erwartungen an die App / DI	Verbesserung des Zustands, wollte „einfach nur von der Couch aufstehen“	Spezifisches Ziel war, die Gedanken zu ordnen oder etwas zu haben, „wo es hin kann“.	keine spezifischen Erwartungen, da Teilnahme an einem Forschungsprojekt	Gedanken ordnen: Wenn man nicht denkt, kann man auch keine „Angstgedanken“ haben.	„Erste Hilfe“, Gedanken ordnen, „Gedankenkarussell abschalten“
Funktionsweise der App / DI	▪ Mood-App: täglich auf einer Skala von 1-5 die Stimmung eingeben (lachende und weinende Smileys) ▪ Eine weitere App war verhaltenstherapeutisch angelegt: Kleine tägliche Routinen wurden vorgegeben, um Handlungsroutinen aufzubauen.	▪ Habit Tracker: hilft bei ADHS gut, gibt Routine ▪ Therapie-App, bei der eine Therapeutin mittels Fragenkatalog zugewiesen wird; die Möglichkeit besteht, 1x wöchentlich 1 Therapiestunde als Chat, Anruf oder Video in Anspruch zu nehmen; ▪ App mit Tagebuchfunktion, um Stimmung zu dokumentieren, es gibt einen Bot und es werden	Im Notfall konnte ein persönliches Gespräch in Anspruch genommen werden. Angebote, die ruhiger machen, kleine Videos mit Tieren oder Natur, Musik, Hörbücher	Meditations-Apps	App: Bodyscann oder Meditationen, Schlafrhythmus aufzeichnen

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
		Fragen gestellt, wenn es akut wird; Atemübungen und Meditationstraining ▪ App mit Self-Guided-Therapie, Vorschläge für Aktivitäten, es können auch soziale Kontakte aufgenommen werden			
Inwiefern war die App in den Therapieablauf integriert (z. B. Teil des Therapiegesprächs)?	nicht mit Therapeutin besprochen	zuerst nicht mit Therapeutin besprochen aus Angst, dass die Therapeutin die App ablehnen könnte; die letzte der ausprobierten Apps (kostenpflichtige Therapie-App) wurde mit der Therapeutin besprochen. Diese reagierte zustimmend, wusste nicht, dass es das gibt.	nicht mit der Therapeutin besprochen, nur im Rahmen des Forschungsprojekts eine Bewertung abgegeben	in der Therapie nicht angesprochen, da aufgrund des schlechten persönlichen Wohlbefindens „wichtigere Dinge“ zu besprechen waren	nicht mit der Therapeutin besprochen, da die App nach der Wiederaufnahme der Therapie nicht mehr verwendet wurde; hat das persönliche Gespräch als sehr viel hilfreicher empfunden als die App
Was war besonders wichtig bei der Auswahl der App / DI (z. B. kostenfrei testen können, dass Studien zur Wirksamkeit vorliegen, generell einfacher Zugang et cetera)?	gute Nutzerbewertungen	Anfangs war wichtig, dass die App nicht kostenpflichtig ist, später waren gute Nutzerbewertungen am wichtigsten, vor allem bei kostenpflichtigen Apps.	Kosten; wissen, was mit den Daten passiert	Kosten waren wichtig und dass es deutschsprachig ist; nicht immer war offensichtlich, ob Kosten anfallen; Beschreibung oft in deutscher Sprache, Nutzung aber in englischer Sprache	Kosten, gute Nutzerbewertungen

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
Stellenwert der Vertrauenswürdigkeit bezüglich des Datenschutzes	nicht wichtig	„mittel“ (bei großem Leidensdruck war der Datenschutz eher Nebensache)	wichtig	nicht so wichtig	nicht wichtig, nicht darüber nachgedacht, Datenweitergabe wäre nicht als störend empfunden worden
Wie leicht oder schwer war es, die App / DI zu finden, die den Erwartungen entsprochen hat?	Es war nicht leicht. Letztlich wurde nichts gefunden, was geholfen hätte.	Etwas Passendes zu finden war insofern schwer, als immer der Gedanke da war, dass es eine App geben könnte, die besser helfen würde.	vorgegeben im Forschungsprojekt	nichts gefunden, was den Erwartungen entsprochen hat; App war zu breit angelegt: Depressionen, Suizidgedanken, Angststörungen et cetera, Maßnahmenvorschläge waren unglaubwürdig	Es war insofern nicht leicht, als nicht immer klar war, ob die App in deutscher Sprache ist.
Welche Wirkungen (positiv / negativ) wurden bemerkt (Linderung der Symptome, Bewältigung des Alltags, allgemeines Wohlbefinden)?	nur negative Wirkungen: „Eher schrecklich gefunden. Die vielen Erinnerungen haben total gestresst. Also das war so das Gefühl, ich schaffe gerade eh nichts – so als Grundstimmung. Und dann schaffe ich es nicht einmal, den Anweisungen einer App zu folgen, z. B. ein Glas Wasser zu trinken. Das war dann immer so eine Erinnerung, dass ich nicht einmal das schaffe.“	positive Wirkungen: Manchmal hat sich die Situation verbessert, Apps haben kurzfristig geholfen. Positive Aspekte: Tagebuch schreiben und Erinnerung daran wurde als gute Methode wahrgenommen, die Gedanken zu ordnen (aber aus Datenschutzgründen nicht genutzt sowie Präferenz für manuelles Schreiben). „Deshalb habe ich jetzt auch einen Tracker, weil mir das hilft, eine Übersicht zu haben.“	keine Wirkung wahrgenommen; mangelndes Vertrauen bezüglich Datenschutz wurde thematisiert, das Unpersönliche wurde negativ wahrgenommen und sich mit elektronischen Geräten auseinandersetzen zu müssen. „Auch weil ich in einem Alter bin, dass ich mehr oder weniger dazu gezwungen wurde, mich mit dem allen auseinanderzusetzen und den Umgang mit elektronischen Medien erlerne und das	keine Wirkung, negativ wurden die Stimme und die Erinnerung wahrgenommen: „Die Stimme war sehr unsympathisch, man merkte gleich, dass die Stimme nicht echt war. Es war eine Männerstimme, auch zu jung. [...] Hat eher einen innerlichen Ärger und Aufregung ausgelöst, hat nicht funktioniert. Dann waren da so Erinnerungen und eigentlich hat es nur gestresst und genervt.“	Meditationsübungen haben kurzfristig geholfen. Erinnerungen und Vorgaben haben das Gefühl ausgelöst, von der App abhängig zu werden. „Meditation war nicht schlecht [...] war aber nicht nachhaltig, weil hinter den Ängsten ja Gründe stehen, die kann die App nicht auflösen.“

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
			Vertrauen einfach nicht habe.“		
Gab es Dinge im Zusammenhang mit der App, die sich nicht so entwickelt haben, wie erwartet (z. B. unerwünschte Ereignisse)?	siehe oben	keine unerwünschten Wirkungen; Erinnerungen sind durch die ständige Präsenz unsichtbar geworden	siehe oben; „Ich kann mir das nicht vorstellen, so eine App zu benutzen, wenn ich nicht weiß, mit wem ich es da zu tun habe.“	siehe oben	siehe oben
Konnten Sie auch eingreifen und Dinge verändern, wenn Sie das Gefühl hatten, das passt nicht, das tut Ihnen nicht gut? Wie war das für Sie, das zu können / nicht zu können?	Bei Smileys konnte eingestellt werden, wann man die Symbole eingeben will. „Nach 5 Tagen hat mich das auch schon so gestresst, dass das jeden Tag gekommen ist.“	nicht relevant	nicht relevant	nicht relevant	nicht relevant
Wie lange wurde die App / DI verwendet, was waren Gründe, aufzuhören?	2 oder 3 Apps probiert, nicht länger als 1 Woche. „Weil ich das Gefühl gehabt habe, dass es gar nicht hilft, im Gegenteil, dass ich das Gefühl hatte, das verschlimmert meinen Zustand, mit den Dingen konfrontiert zu sein, die man nicht schafft.“	Apps nur ca. 1 ½ Monate benutzt; Interesse verloren, hohe Kosten „Aber vor allem, weil es mir zu teuer war, da habe ich 200 € im Monat gezahlt.“	2 Wochen, dann war die Probezeit im Rahmen des Forschungsprojekts zu Ende	App nie länger als 3 Wochen verwendet; durch „dieses gut gelaunte Reden“ noch schlechter gefühlt; Apps wurden als „abschreckend“ wahrgenommen. Dass die Apps nicht wirken, löste das Gefühl aus: „Wie schrecklich bin ich beieinander“.	keine Zeitangabe, Therapie bei Psychotherapeutin wieder aufgenommen, weil mehr Vertrauen zur Therapeutin, gleichzeitig Nutzung der App abgebrochen, weil nicht das Gefühl, dass es ausreichend hilft
Was macht für Sie Benutzerfreundlichkeit aus?	kann dazu keine Angaben machen, weil die verwendeten Apps	simpler Aufbau und gute Programmierung, ansprechende optische Gestaltung, Transparenz bezüglich Kosten („Aber	ein beruhigender Hintergrund, Transparenz in Bezug auf Datenschutz	Transparenz in Bezug auf Kosten, leichte Bedienung, kurze Texte (Konzentrations-schwierigkeiten), leicht	minimalistische Anwendungen (da sonst überfordernd – GA-bedingte Konzentrationsschwierigkeiten),

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
	die Lebensrealität nicht getroffen haben	es ist schwierig, als Einzelperson abzuschätzen: Zahl ich da jetzt 7 € im Monat und wie leicht ist es, wieder zu kündigen, woher weiß ich denn, welche überhaupt hilft?“)		verständliche Sprache, Verwendung von Symbolen hilfreich	Hintergrundwissen zu Angststörungen hilfreich, Transparenz bezüglich Kosten
Verbesserungsvorschläge bezüglich der App / DI	keine Empfehlung, siehe oben	viele Apps nur auf Englisch, wenig Auswahl bei deutschsprachigen Apps „Viele Dinge lassen sich nur in der Muttersprache gut ausdrücken, auch wenn man gut ist in der Fremdsprache.“	persönliche Ansprechpartnerin oder persönlichen Ansprechpartner zu haben („und gerade in meinem Alter, gerade wenn man den Freund oder die Kinder nicht um Hilfe bitten will“), einfache Sprache („das ist ganz wichtig, weil es ja auch lernbehinderte Menschen mit psychischen Beeinträchtigungen gibt und sie müsste auch für Menschen mit Hör- und Sehbeeinträchtigung geeignet sein“)	Option der Stimmauswahl (Geschlecht, Alter), (integriertes) Stimmungstagebuch hilfreich (auch zur Besprechung in der Therapie)	Vorkehrung für Not-situationen („dass man in einer Notsituation gleich effektiv Hilfe bekommt“), Hintergrundwissen zu Angststörungen
Was würden Sie einer Person raten, die solche Apps / DI ausprobieren möchte?	würde die Verwendung von Apps nicht empfehlen, nur in Kombination mit Psychotherapie	würde für Personen, die gern ins Handy tippen, eine Tagebuchfunktion empfehlen sowie den Habit Tracker, die benutzte Therapie-App	ausprobieren, ob es passt	„muss jeder selbst ausprobieren“	würde empfehlen, dass eine Person mit Angststörung zuerst zu einer Therapeutin oder einem Therapeuten geht; würde aber empfehlen, eine App

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
		hingegen eher als „weiteres Hilfsmittel“			auszuprobieren, wenn das aus Kostengründen nicht möglich ist
Sollte so eine App /DI aus Ihrer Sicht nur in Begleitung mit einer Therapie in Anspruch genommen werden?	ja, weil Therapeutinnen und Therapeuten gut abschätzen können, ob das für ihre Klientinnen und Klienten auch sinnvoll ist; „Wenn, dann sollte das nur begleitend zur Therapie gemacht werden, damit man auch so über Schwierigkeiten, wo man selbst merkt, wo man so aneckt, reden kann. Also ich habe dann in der Therapie viel besser ansprechen können, was mein Problem ist, weil mich die App so damit konfrontiert hat [...] und da habe ich dann diesen Fail viel besser ansprechen können. Deshalb glaube ich, dass es wichtig ist, dass es nur im therapeutischen Setting probiert wird.“	sieht Apps nicht als Ersatz für persönliche Psychotherapie	Der persönliche Kontakt mit einer Therapeutin wird bevorzugt.	nicht angesprochen	eher schon Aussagen / Übungen wurden als wichtiger wahrgenommen, wenn sie von der Therapeutin empfohlen wurden, als wenn sie von der App kamen; hatte größeres Vertrauen zur Therapeutin und das Gefühl, dass sie „mich wirklich gut kennt“; hätte die Therapeutin eine App empfohlen, dann hätte das auch einen anderen Stellenwert gehabt.

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
Welche Kompetenzen sind bei der Anwendung notwendig?	Geduld ist eine notwendige Voraussetzung; hat die Erfahrung gemacht, dass die verwendeten Apps sehr intuitiv aufgebaut sind.	Gegebenenfalls ausreichende Englischkenntnisse, da viele DI auf Englisch sind (Nicht in allen Bereichen kann das aber eine muttersprachliche DI ersetzen, siehe oben „Verbesserungsvorschläge“.)	Notwendig wäre eine persönliche Ansprechstelle, an die man sich bei Fragen wenden kann.	nicht angesprochen	geübter Umgang mit einem Smartphone
sonstige Anmerkungen	glaubt nicht, dass Apps bei psychischen Erkrankungen helfen, weil diese so individuelle Auswirkungen auf Personen haben und bereits eine Grundsymptomatik vorhanden ist; hält es für sehr schwierig, das in eine App zu verpacken „mit irgendwelchen Bots, die die Antworten geben auf 4 Fragen, aus denen du auswählen kannst“; hält es für problematisch, Apps ohne therapeutische Begleitung anzuwenden, weil es Menschen mit ihrem Scheitern konfrontiert und es keine Möglichkeit gibt, das „an die App	hält solche Apps für wichtig, gerade auch für die „handyabhängige“ Generation; hält „weitere Professionalisierung“ für wichtig, um zu unterscheiden, „welche Apps tatsächlich getestet sind und therapeutischen oder medizinischen Hintergrund haben“; findet auch den Hinweis wichtig, „dass es nur ein Hilfsmittel ist und nicht ein Ersatz für ein persönliches Therapiesgespräch oder ärztliche Behandlung“	Sieht es für wesentlich an, dass solche Apps zur Verfügung stehen, auch für die Generation der über 60-Jährigen, da gerade bei dieser Gruppe eine teils tradierte Angst vor Stigmatisierung beziehungsweise Diskriminierung („früher hat man die ja weggesperrt“) vorhanden ist; die Möglichkeit, anonym bleiben zu können, kann hier helfen.	keine weiteren Anmerkungen	keine weiteren Anmerkungen

Thema	Interview 1	Interview 2	Interview 3	Interview 4	Interview 5
	zurückzugeben“, damit diese darauf reagiert.				

A12 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin beziehungsweise des Reviewers

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers beziehungsweise der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Stürzlinger, Heidi	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Druml, Magdalena	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Emprechtinger, Robert	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Gruböck, Anna	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Pentz, Richard	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Pfabigan, Doris	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Laschkolnig, Anja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Soede, Isabel	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Teufl, Lukas	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Degelsegger-Márquez, Alexander	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Winkler, Roman	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Reviewer / Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Puhm, Alexandra	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig beziehungsweise sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber beziehungsweise Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber beziehungsweise Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen beziehungsweise Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?