

Nervenarzt 2024 · 95:206–215
<https://doi.org/10.1007/s00115-023-01587-0>
 Angenommen: 27. November 2023
 Online publiziert: 23. Januar 2024
 © The Author(s) 2024



Wirksamkeit in Deutschland verfügbarer internetbasierter Interventionen für Depressionen – ein systematisches Review mit Metaanalyse

Raoul Haaf¹ · Pia Vock² · Nikolaj Wächtershäuser² · Christoph U. Correll^{3,4,5} ·
 Stephan Köhler¹ · Jan Philipp Klein^{2,6}

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin, Deutschland; ²Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Department of Psychiatry, The Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, USA; ⁵Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, USA; ⁶Center for Brain, Behavior and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Internetbasierte Interventionen (IBIs) zur Behandlung von Depressionen zeigen in internationalen Metaanalysen positive Effekte. Es ist jedoch unklar, ob diese Effekte sich auch auf die in Deutschland verfügbaren IBIs erstrecken. Ziel dieser Metaanalyse war es, die unmittelbaren Effekte und die Langzeiteffekte der in Deutschland frei oder als sog. digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) auf Rezept verfügbaren IBIs abzuschätzen und die Wirkstärke von DiGA und frei verfügbaren IBIs zu vergleichen.

Methode: Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche und Random-effects-Metaanalyse (Präregistrierung: INPLASY202250070). Berücksichtigt wurden RCTs von in Deutschland frei verfügbaren oder als DiGA erhältlichen IBIs an Erwachsenen mit erhöhter depressiver Symptomatik im Vergleich zu aktiven und inaktiven Kontrollen zum Erhebungszeitpunkt im Mai 2022.

Ergebnisse: Es wurden sechs Interventionen identifiziert: COGITO, deprexis, iFightDepression, moodgym, Novego und Selfapy. Die gepoolte Effektstärke von insgesamt 28 Studien mit 13.413 Teilnehmer*innen entsprach einem Effekt von Cohen's $d = 0,42$, (95 %-Konfidenzintervall[KI]: [0,31; 0,54], $I^2 = 81\%$). Die Analyse der Langzeiteffekte zeigte eine geringere Effektstärke von $d = 0,29$, (95 %-KI: [0,21; 0,37], $I^2 = 22\%$, $n = 10$). Subgruppenanalysen deuteten auf eine mögliche Überlegenheit der drei im DiGA-Verzeichnis gelisteten Interventionen ($d = 0,56$, 95 %-KI: [0,38; 0,74], $I^2 = 83\%$, $n = 15$) im Vergleich zu den drei frei verfügbaren Interventionen ($d = 0,24$, 95 %-KI: [0,14; 0,33], $I^2 = 44\%$, $n = 13$) hin ($p = 0,002$).

Schlussfolgerung: Die in Deutschland verfügbaren IBIs für depressive Störungen sind wirksam und können daher in der therapeutischen Versorgung von Menschen mit depressiven Störungen eingesetzt werden. Möglicherweise sind nicht alle Interventionen gleich gut wirksam.

Schlüsselwörter

Unipolare Depression · Digitale Gesundheitsanwendungen · Internet- und mobilbasierte Interventionen (IMI) · Wirkstärke · Langzeiteffekte

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00115-023-01587-0>) enthält ein umfangreiches Appendix mit weiterführenden Informationen zu den speziell hier untersuchten Interventionen (inkl. Links zu Herstellerwebsites/Verordnungsprocedere) sowie zu weiterführender Literatur. Anzahl und Zielrichtung der insgesamt verfügbaren Anwendungen, Listungsprozess und Verordnungsprozess der DiGA werden dort beschrieben.

Die Autoren S. Köhler und J. P. Klein teilen sich die Letztautorenschaft.



Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

Hintergrund

Depressive Erkrankungen sind mit einer 12-Monats-Prävalenz von 7,7% [1] in Deutschland weit verbreitet und gehen mit einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sowie erheblichen volkswirtschaftlichen Auswirkungen einher [2]. Durch ihren niedrigschwelligen Zugang haben internetbasierte Interventionen (IBIs) das Potenzial, die Versorgungssituation von Patient*innen mit Depressionen zu verbessern [3]. Im Internet stehen >10.000 Apps zum Themenbereich psychische Gesundheit zur Verfügung, die nur in seltenen Fällen evidenzbasiert sind [4, 5].

Davon abzugrenzen sind nach wissenschaftlichen Standards konzipierte und untersuchte IBIs zur Depressionsbehandlung, welche in Deutschland frei und kostenlos zur Verfügung stehen, oder als sog. digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) bei entsprechender Diagnose und Indikation zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden können [6]. Die Verordnung kann sowohl durch Ärzt*innen als auch durch psychologische Psychotherapeut*innen erfolgen; Patient*innen können sich beim Vorliegen einer entsprechenden Diagnose auch direkt an ihre Krankenkasse wenden und erhalten dann auch ohne Verordnung den Zugang zu einer DiGA.

Für die dauerhafte Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) muss der Nachweis sog. positiver Versorgungseffekte erbracht werden. Zu den positiven Versorgungseffekten zählen neben der Wirksamkeit auch sonstige Versorgungseffekte wie Erhöhung der Patientenzufriedenheit oder geringere Kosten durch Arbeitsunfähigkeit. Für eine vorläufige Aufnahme ins DiGA-Verzeichnis ist die Vorlage eines Evaluationskonzeptes ausreichend. Das bedeutet, dass nicht für alle im DiGA-Verzeichnis gelisteten IBIs in randomisierten Studien auf Wirksamkeit untersucht wurden. Insgesamt sind mehr als 50 IBIs im DiGA-Verzeichnis gelistet, etwa die Hälfte davon im Bereich der Behandlung psychischer Störungen [6].

Für detailliertere Informationen zu den Therapieprinzipien, Einsatzmöglichkeiten und den rechtlichen Rahmen der DiGA sei

hier auf den eErgebnisteil 1.3 (Zusatzmaterial online) und weiterführende Literatur (z. B. [7]). verwiesen.

Internationale Metaanalysen zur Wirksamkeit von IBIs zur Behandlung von Depressionen im Vergleich zu Kontrollbedingungen zeigen insgesamt positive Effekte mit kleinen [8] bis mittleren [9] Effektstärken.

Obgleich IBIs bereits Eingang in die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression gefunden haben [10], wurde die Wirksamkeit der speziell in Deutschland verfügbaren Interventionen im Rahmen einer Metaanalyse noch nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit sollen daher die in Deutschland kostenfrei verfügbaren oder im DiGA-Verzeichnis gelisteten IBIs für depressive Störungen identifiziert werden, die in randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) getestet wurden, und hinsichtlich ihrer lang- und kurzfristigen Wirksamkeit im Vergleich zu Kontrollbedingungen untersucht werden; dabei untersuchen wir auch mögliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen DiGA und frei verfügbaren IBIs.

Methoden

Studienselektion

Die Arbeit wurde gemäß den PRISMA-Kriterien durchgeführt und prospektiv registriert (INPLASY202250070). Die Identifizierung geeigneter Studien (eMethodenteil 1 Zusatzmaterial online) erfolgte mittels vorab definierter Suchstrategie auf PubMed, im DiGA-Verzeichnis, auf Webseiten von Interventionsherstellern sowie durch Expertenbefragung und war am 30.05.2022 abgeschlossen. Die Titel-, Abstract- und Volltextsuchung potenzieller Studien erfolgte unter Zuhilfenahme der Review-Software Rayyan (HBKU Research Complex, Doha, Qatar; <https://www.rayyan.ai>) durch zwei unabhängige Reviewer (NW und PV). Eingeschlossen wurden RCTs, welche folgende Eigenschaften erfüllen:

- Veröffentlichung in Journalen mit einem Peer-Review-Verfahren,
- Teilnehmer*innen ab 18 Jahren mit durch validierte Fragebögen festgestellten erhöhten Depressionssymptomen,

- Randomisierung auf die Behandlung mit einer IBI und einer Kontrollbedingung.

Die untersuchte IBI musste auf Deutsch und in Deutschland als DiGA gelistet oder für die Allgemeinheit kostenfrei verfügbar sein.

Um eine umfassende Datenbasis zu gewährleisten, wurden auch Studien einbezogen, die die betreffenden IBIs in nichtdeutschen Populationen untersucht haben. Berücksichtigt wurden nur IBIs, deren Behandlungsschwerpunkt allein auf der Depression lag (nicht z. B. depressive Symptome speziell im Rahmen eines Diabetes), wobei Komorbiditäten zulässig waren. Um der realen Versorgungssituation in Deutschland Rechnung zu tragen, wurden Studien ausgeschlossen, welche eine Psychotherapie im persönlichen Kontakt als Kontrollbedingung nutzten und bei Studiendesigns mit mehreren Interventionsgruppen, die Daten jener Interventionsgruppe berücksichtigt, welche am ehesten (nach Ansicht der Reviewer) die aktuelle Versorgungssituation abbildet (z. B. wurden unbegleitete gegenüber therapeutisch begleiteten Interventionsgruppen in der Analyse bevorzugt).

Die untersuchte Zielgröße war die anhand einer validierten Skala erhobene depressive Symptomatik unmittelbar nach Ende der geplanten Nutzungszeit der Intervention sowie nach einem Follow-up-Zeitraum, sofern dieser berichtet wurde.

Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer (NW und PV). Studiencharakteristika wurden dabei in vorab definierten Extraktionstabellen dokumentiert inklusive Metadaten (Autoren, Hersteller, Publikationsjahr), Methodik (Zielgröße, Zielpopulation, Einschlusskriterien, Kontrollgruppe, Vorhandensein und Art einer therapeutischen Begleitung, Durchführung einer Follow-up-Erhebung), Population (Stichprobenumfang, Alter, Anteil an weiblichen Personen, Ausgangsschwere der depressiven Symptomatik), Intervention (Name, psychotherapeutische Technik, Besonderheiten), Ergebnisse (Effektstärken nach Nutzungszeitraum der Intervention und ggf. nach Follow-

up; eTabelle 3 Zusatzmaterial online). Wurden innerhalb einer Studie mehrere Primärmaße für die depressive Symptomatik berichtet, wurde für die Analyse jenes Maß gewählt, welches sowohl zum Postinterventionszeitpunkt als auch zum Follow-up-Zeitpunkt oder alternativ als erstes berichtet wurde. Lagen mehrere Follow-up-Erhebungszeitpunkte vor, wurde jeweils der erste Follow-up-Erhebungszeitpunkt für die statistische Analyse gewählt. Intention-to-treat(ITT)-Analysen wurden gegenüber Per-Protocol-Analysen bevorzugt.

Bei Studien, welche die Effektstärke Cohen's d nicht berichteten, wurde Cohen's d konsekutiv (1) aus der berichteten Effektstärke (wie bspw. Odds Ratio oder partielles η^2) errechnet; (2) aus anderen Testgrößen wie bspw. einem F-Wert oder t-Wert errechnet; (3) basierend auf den verfügbaren Daten geschätzt; (4) falls Daten nicht erhältlich, Effektstärken ggf. aus anderen Metaanalysen übernommen. Effektgrößen von $d=0,2$ galten dabei als gering, ab $0,5$ als moderat und über $0,8$ als groß [11]. Die Bewertung des Risikos einer Verzerrung wurde durch zwei unabhängige Reviewer (NW und PV) anhand der Kriterien des Cochrane Collaboration risk of bias assessment (RoB) tool [12] durchgeführt und anschließend miteinander verglichen. Unstimmigkeiten wurden durch Konsens geklärt.

Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mittels der Software Review Manager (Version 5.4.1, Cochrane Collaboration) sowie mit SPSS Statistics (Version 28.0.1.1 [14], IBM) durchgeführt. Die Berechnung der gepoolten Effektschätzer mit 95%-Konfidenzintervallen erfolgte mittels eines Random-effects-Modells. Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde der Forest-Plot verwendet. Ein Funnel-Plot wurde zur Evaluation des Vorliegens eines Publikationsbias erstellt. Die Heterogenität wurde mit dem I^2 -Maß, die Symmetrie der Daten mit dem Egger-Test untersucht.

In einer Subgruppenanalyse für den Faktor DiGA (ja/nein) wurden die DiGA mit den frei verfügbaren IBIs sowohl zum Postinterventionszeitpunkt als auch zum Follow-up-Zeitpunkt miteinander verglichen.

Zudem wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in deren Rahmen Studien mit folgenden Charakteristika ausgeschlossen wurden: 1) hohes Bias Risiko, 2) aktive Kontrollgruppe, 3) Population mit einer zusätzlichen komorbiden psychischen oder neurologischen Störung, und 4) nichtdeutschsprachige Zielpopulation.

Ergebnisse

Ergebnisse der Literatursuche

Die Ergebnisse der Literatursuche sind im PRISMA-Flussdiagramm online einsehbar (eAbbildung 1). Die Literatursuche ergab nach Eliminierung von Duplikaten 516 Treffer. Im Ergebnis der Titel-Abstract-Sichtung wurden 48 Publikationen in die Volltext-sichtung einbezogen. 28 Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die systematische Analyse eingeschlossen. In diesen Publikationen wurden sechs Interventionen untersucht:

- COGITO [13, 14],
- deprexis [15–25],
- iFightDepression [26],
- moodgym [27–36],
- Novego [37–39] und
- Selfapy [40].

Eine narrative und tabellarische Übersicht über die identifizierten Interventionen ist online einsehbar (eErgebnisteil 1.3). In ihren Grundzügen wiesen alle hier untersuchten Interventionen einen modularen Aufbau auf und enthielten zentrale Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie wie Psychoedukation, kognitive Umstrukturierung und Verhaltensaktivierung. Die Module bestanden dabei meist aus einer Mischung von Texten, Animationen, Audios oder Videos und Übungen. Besonderheiten der einzelnen Interventionen zeigten sich beispielsweise in der Präsentation der Inhalte (simulierte Dialoge vs. einfache Fließtexte), der Dauer der Module (wenige Minuten bis eine Stunde) oder der empfohlenen Bearbeitungsreihenfolge (beliebige Reihenfolge vs. sequenziell).

Studiencharakteristika

eTabelle 3 fasst die wichtigsten Charakteristika der eingeschlossenen Studien zusammen. Die Stichprobengröße der

einzelnen Studien reichte von 26 bis 3805 Proband*innen und umfasste über alle Studien hinweg insgesamt 13.413 Personen mit einem mittleren Alter von 38,22 Jahren ($SD=10,61$), von denen 74% weiblich waren. Die depressive Symptomatik lag vor Interventionsbeginn im Mittel bei 89% der Studien im moderaten bis schweren Bereich (übrige mild oder nicht angegeben). Alle Studien nutzten ausschließlich Selbstbeurteilungsfragebögen zur Erfassung der Depressivität (meist Beck-Depressionsinventar [BDI] oder Patient Health Questionnaire [PHQ]). Als Kontrollbedingungen wurden größtenteils Wartelistenbedingungen (64%) eingesetzt, gefolgt von Regelbehandlung (20%) und Übungsangeboten mit psychoedukativen bzw. achtsamkeitsfokussierten Elementen oder progressiver Muskelrelaxation (16%). In 25% der Studien wurde zusätzlich zur Intervention eine therapeutische Begleitung in Form kurzer Telefonate oder personalisierter E-Mails angeboten.

Die durchschnittliche Interventionsdauer betrug 8,32 Wochen ($SD=3,29$) und reichte von 3 bis 16 Wochen. Zum Postinterventionszeitpunkt lag die mittlere Drop-out-Rate der Interventionsgruppen bei 29%, die der Kontrollgruppen bei 20%. Von den 16 identifizierten Studien, die zusätzlich zum Postinterventionszeitpunkt eine Follow-up-Erhebung der depressiven Symptomatik durchführten, konnten 6 Studien aufgrund fehlender oder unpassender Daten nicht in die Analyse eingeschlossen werden (eErgebnisteil 1.2.4). Der durchschnittliche Follow-up-Erhebungszeitraum über die 10 verbleibenden Studien hinweg betrug 14,75 Wochen ($SD=6,54$) nach Ende der Intervention.

Risk-of-bias-Bewertung

Keine der eingeschlossenen Studien wies ein niedriges Biasgesamtrisiko auf. Insgesamt wurden 17 Studien (61%) mit einem mittleren und 11 Studien (39%) mit einem hohen Biasrisiko bewertet (eErgebnisteil 1.2.3). Die visuelle Analyse des Funnel-Plots (■ Abb. 1) sowie der Egger-Test ($p=0,32$) ergaben keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Publikationsbias.

Hier steht eine Anzeige.



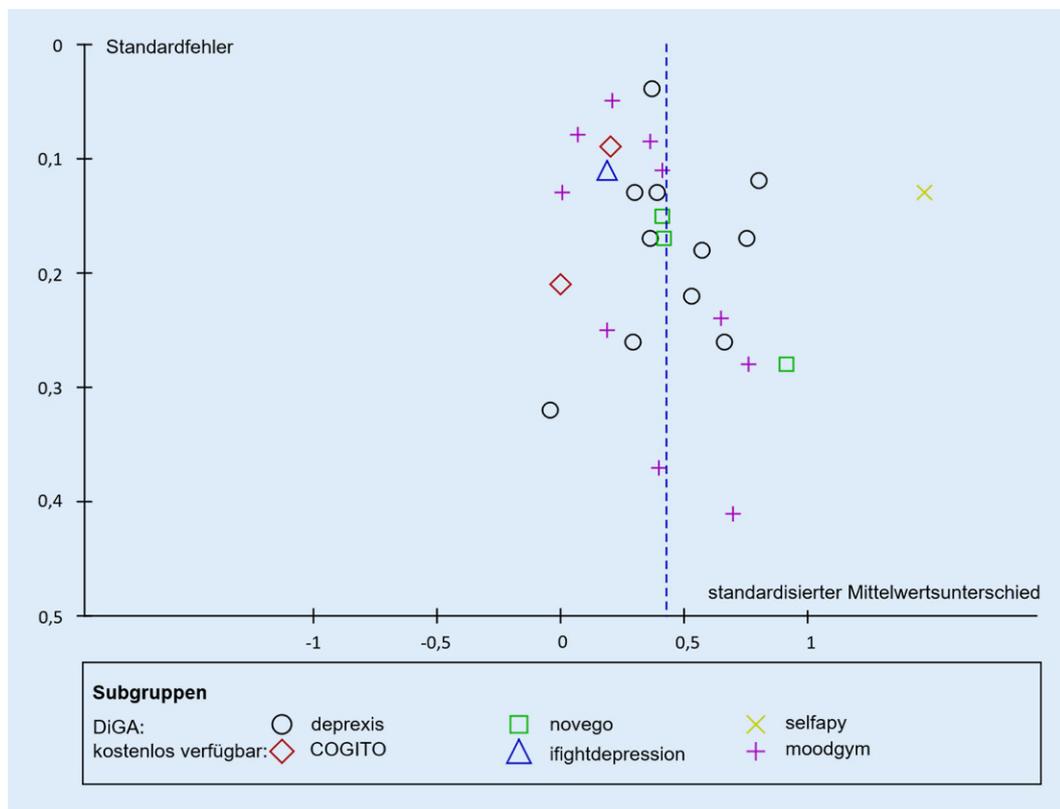


Abb. 1 ◀ Funnel-Plot zur Beurteilung von Publikationsverzerrungen durch Relation von Effektstärken zu Standardfehlern. Datenpunkte kategorisiert nach Intervention. DiGA digitale Gesundheitsanwendung

Effektivität der Interventionen

Postinterventionszeitpunkt

Zum Zeitpunkt nach Beendigung der geplanten Nutzungszeit (Postinterventionszeitpunkt) war die Behandlung mit einer IBI den Kontrollgruppen mit einem kleinen bis mittleren Effekt ($d = 0,42$, 95 %-KI: [0,31; 0,54], $I^2 = 81\%$) überlegen (▣ **Abb. 2**).

Follow-up-Erhebung

In der Follow-up-Analyse war die Behandlung mit einer IBI im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit einem kleinen Effekt ($d = 0,29$, 95 %-KI: [0,21; 0,37], $I^2 = 22\%$, $n = 10$) überlegen (▣ **Abb. 3**).

Subgruppenanalyse

Für den Faktor DiGA (ja/nein) zum Postinterventionszeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 9,58$, $df = 1$, $p = 0,002$, $I^2 = 89,6\%$) zwischen der Gruppe der frei verfügbaren Interventionen ($d = 0,24$, 95 %-KI: [0,14; 0,33], $I^2 = 44\%$) und der DiGA ($d = 0,56$, 95 %-KI: [0,38; 0,74], $I^2 = 83\%$). Kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 1,38$, $df = 1$, $p = 0,24$, $I^2 =$

27,5%, $n = 10$) zeigte sich diesbezüglich bei der Follow-up-Analyse.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum Postinterventionszeitpunkt waren alle vergleichbar mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (eErgebnisteil 1.2.5).

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse weisen auf eine Überlegenheit der Behandlung mit den untersuchten IBIs gegenüber Kontrollbedingungen in der Reduktion depressiver Symptome hin, mit einer kleinen bis mittleren Effektstärke ($d = 0,42$) und anhaltenden Vorteilen bei Follow-up-Untersuchungen ($d = 0,29$). Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit vergleichbaren sprach- und länderübergreifenden Metaanalysen [8, 9, 41].

Die vorliegende Metaanalyse gibt zudem erstmals Hinweise darauf, dass sich DiGA von in Deutschland frei verfügbaren Interventionen in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. Dieses Ergebnis ist angesichts

der hohen Heterogenität der eingehenden Studien jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet und muss in künftigen Analysen weiter überprüft werden. Bei der Analyse der Follow-up-Daten zeigte sich in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied mehr, wobei die Aussagekraft dieser Analyse durch die variablen Nachbeobachtungszeiträume (6 bis 32 Wochen) und die geringere Zahl der eingehenden Studien ($n = 10$) eingeschränkt ist.

Darüber hinaus zeigte sich eine große Bandbreite der Effektstärken der einzelnen Interventionen ($d = 0,00$ –1,47). Mit Ausnahme von iFightDepression (95 %-KI: [-0,03; 0,41]) schienen alle Interventionen signifikant wirksamer in der Reduktion depressiver Symptomatik zu sein als die Kontrollbedingungen. Ein Urteil über Unter- oder Überlegenheit einzelner Interventionen ist basierend auf der hier berichteten Datenlage jedoch nicht möglich. Für die scheinbar am stärksten wirksame Intervention (selfapy Depression) liegt beispielsweise nur eine Studie vor, sodass es unsicher bleibt, ob dieser scheinbare Wirksamkeitsunterschied nicht besser durch Eigenschaften der Studie erklärt werden kann. Lediglich die Datenlage zu den In-

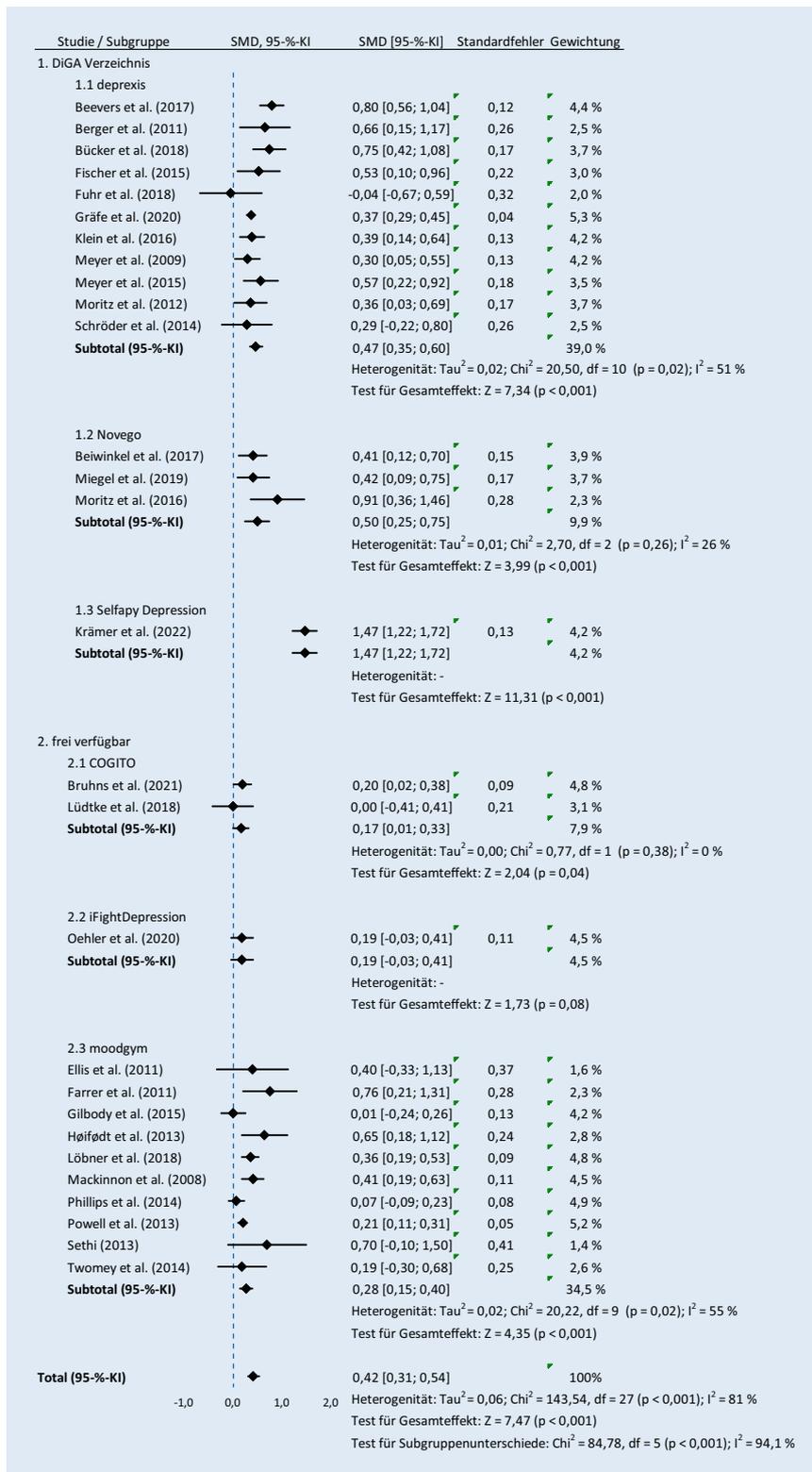


Abb. 2 Forest-Plot standardisierter Effektstärken (Cohen's *d*) der untersuchten internetbasierte Interventionen für Depressionen zum Postinterventionszeitpunkt. Studien alphabetisch kategorisiert nach Intervention sowie nach 1. DiGA, 2. frei verfügbar. SMD standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohen's *d*), DiGA digitale Gesundheitsanwendung

erventionen deprexis und moodgym stützen sich auf je mindestens 10 Studien, was eine gewisse Robustheit der hier gefundenen Effektstärken vermuten lässt. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass das Ausmaß der Heterogenität in der Gesamtanalyse groß ist ($I^2 = 81\%$), während sie bei den Studien zu deprexis und moodgym mit Heterogenitätsschätzern im mittleren Bereich ($I^2 = 51\%$ bzw. 55%) liegt.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene mittlere Drop-out-Rate in den Interventionsgruppen von 29% ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Metaanalysen (z.B. [41]). Es lässt sich allerdings vermuten, dass im Routineeinsatz, außerhalb hochkontrollierter Studiensettings, die Drop-out-Raten höher ausfallen [42]. Eng mit der Frage der Adhärenz im Routineeinsatz ist auch die Frage der Ressourceneffizienz (also bspw. Kosten für die Gesundheitssysteme) der IBL verbunden, zumal erste Befunde darauf hinweisen, dass eine höhere Adhärenz mit besseren Outcomes assoziiert ist [43]. Die uneinheitliche Forschungslage diesbezüglich verweist auf weiteren Forschungsbedarf [44, 45].

Limitationen

Folgende Limitationen der vorliegenden Arbeit müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden: Aufgrund der ausschließlichen Verwendung von Selbstbeurteilungsfragebögen als Hauptergebnismaß wies keine der eingeschlossenen Studien ein niedriges Biasrisiko auf. Über ein Drittel der Studien wies sogar ein hohes Biasrisiko auf. Dieses hohe Biasrisiko kam u.a. auch durch fehlende ITT-Analysen zustande. Sogenannte „Completer“-Analysen haben ein hohes Risiko einer Überschätzung der Effektstärke. Positiv ist hier anzumerken, dass unter den im DiGA-Verzeichnis zum Nachweis positiver Versorgungseffekte aufgeführten Studien [16, 22, 24, 25, 37–40] in der hier vorgenommenen Bewertung keine ein hohes Biasrisiko aufwies. Gleichwohl wurde auch bei Studien, auf deren Grundlage eine Aufnahme ins DiGA-Verzeichnis erfolgte, bereits auf problematische Qualitätsmängel hingewiesen und eine Verschärfung der methodischen

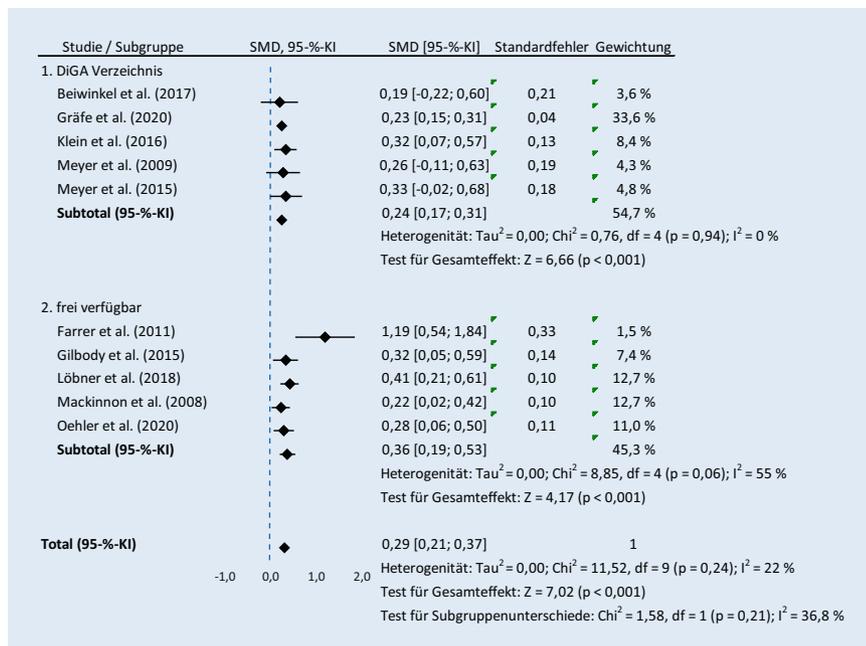


Abb. 3 ▲ Forest-Plot standardisierter Effektstärken (Cohen's *d*) der internetbasierten Interventionen für Depressionen zum Follow-up-Zeitpunkt. Interventionen kategorisiert nach 1. DiGA, 2. frei verfügbar. SMD standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohen's *d*), DiGA digitale Gesundheitsanwendung

Anforderungen angemahnt [46]. Ferner waren, wie bereits angemerkt, die Anzahl der Untersuchungen zu den einzelnen Interventionen sehr unausgeglichen.

Es zeigte sich zudem über die Studien hinweg eine große Bandbreite an unterschiedlichen Kontrollbedingungen, was einen erheblichen Einfluss auf die gefundenen Effektstärken gehabt haben könnte [47]. Beispielsweise wurde die einzige Intervention (ifighdepression), für die kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollbedingung gefunden werden konnte, nur in einer Studie untersucht und bei dieser Studie wurde eine aktive Kontrollbedingung gewählt (progressive Muskelrelaxation; [26]). Auch die vergleichsweise hohe Effektstärke in der Studie zur Intervention Selfapy könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Kontrollgruppe in dieser Studie kaum Besserung zeigte [40]. Insbesondere die in vielen Studien gewählten Wartelistenkontrollgruppen sind möglicherweise sogar mit einem Noceboeffekt verbunden [48].

Hingewiesen muss auch darauf, dass bestimmte deutschsprachige Interventionen nicht in dieser Metaanalyse berücksichtigt wurden, obwohl sie in randomisierten Studien untersucht wurden, beispielsweise weil sie nur im Rahmen von

Selektivverträgen verfügbar sind [49] oder nur für depressive Symptome im Rahmen bestimmter Erkrankungen (z. B. Diabetes [50]) untersucht wurden.

Schließlich ist zu bedenken, dass sich die Branche für IBIs sehr dynamisch entwickelt. So wurden beispielsweise allein in den wenigen Monaten seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Metaanalyse drei weitere Interventionen mit der Indikation Depression vorläufig in das DiGA-Verzeichnis aufgenommen, und ihre Wirksamkeitsstudien dürften in naher Zukunft vorliegen. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Neubewertung der verfügbaren Evidenz.

Fazit für die Praxis

- **Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen deuten die Ergebnisse dieser Analyse auf eine kurz- und langfristige Wirksamkeit der hier untersuchten in Deutschland verfügbaren IBIs für Depressionen hin. Es bleibt jedoch unklar, ob DiGA tatsächlich wirksamer sind als frei verfügbare Interventionen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.**
- **Unsere Ergebnisse unterstützen die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression. Diese sehen vor, dass IBIs bei leichten depressiven Episoden als Behandlung der ersten**

Wahl empfohlen werden. Dafür sprechen der niedrigschwellige Zugang und die im Vergleich zu Antidepressiva bessere Verträglichkeit. Bei mittelgradigen depressiven Episoden stellen IBIs eine Alternative und bei schweren depressiven Episoden eine mögliche Ergänzung zu Psychotherapie und Psychopharmakotherapie dar.

Korrespondenzadresse



Raoul Haaf

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Charité Mitte
Berlin, Deutschland
Raoul.Haaf@charite.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Köhler erklärt, dass er Beraterhonorar für die DiGA Selfapy erhielt. C.U. Correll war Berater und/oder Ratgeber von oder erhielt Honorare von: AbbVie, Acadia, Alkermes, Allergan, Angelini, Aristo, Boehringer-Ingelheim, Cardio Diagnostics, Cerevel, CNX Therapeutics, Compass Pathways, Darnitsa, Denovo, Gedeon Richter, Hikma, Holmusk, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, Karuna, LB Pharma, Lundbeck, MedAvante-ProPhase, MedInCell, Merck, Mindpax, Mitsubishi Tanabe Pharma, Mylan, Neurocrine, Newron, Noven, Novo Nordisk, Otsuka, Pharmabrain, PPD Biotech, Recordati, Relmada, Reviva, Rovi, Seqirus, SK Life Science, Sunovion, Sun Pharma, Supernus, Takeda, Teva und Viatri. Er hat als Sachverständiger für Janssen und Otsuka ausgesagt. Er war Mitglied eines Data Safety Monitoring Board für Compass Pathways, Denovo, Lundbeck, Relmada, Reviva, Rovi, Supernus und Teva. Er hat Fördermittel von Janssen und Takeda erhalten. Er erhielt Lizenzgebühren von UpToDate und ist außerdem Inhaber von Aktienoptionen von Cardio Diagnostics, Mindpax, LB Pharma und Quantic. Orcid-ID: 0000-0002-7254-5646. J.P. Klein erhielt Finanzierung für klinische Studien (Bundesministerium für Gesundheit, Servier), Bezahlung für Vorträge zu Internetinterventionen (Oberberg, Servier, Stillachhaus), Beratungshonorar von Firmen, welche Internetinterventionen entwickeln und vertreiben (all about me, Etypharm, sympatient), Autorenhonorar für Bücher

Hier steht eine Anzeige.



(Beltz, Elsevier, Hogrefe, Springer) und Dozenten-honorar für Workshops (Psychotherapie-Workshops, u. a. CBASP) ORCID-ID: 0000-0001-9882-2261. R. Haaf, P. Vock und N. Wächtershäuser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L et al (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 85(1):77–87
- Herrman H, Patel V, Kieling C, Berk M, Buchweitz C, Cuijpers P et al (2022) Time for united action on depression: a lancet-world psychiatric association commission. *Lancet* 399(10328):957–1022
- Klein J, Gerlinger G, Knaevelsrud C, Bohus M, Meisenzahl E, Kersting A et al (2016) Internetbasierte Interventionen in der Behandlung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 87(11)
- Carlo AD, Hosseini Ghomi R, Renn BN, Areal PA (2019) By the numbers: ratings and utilization of behavioral health mobile applications. *NPJ Digit Med* 2:54
- Larsen ME, Huckvale K, Nicholas J, Torous J, Birrell L, Li E et al (2019) Using science to sell apps: evaluation of mental health app store quality claims. *NPJ Digit Med* 2:18
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DIGA-Verzeichnis. <https://diga.bfarm.de/de>
- Guth M, Wiebe A, Philipsen A (2023) Digitale Gesundheitsanwendungen mit psychotherapeutischem Fokus. *Nervenarzt* 94(3):250–261
- Karyotaki E, Riper H, Twisk J, Hoogendoorn A, Kleiboer A, Mira A et al (2017) Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a meta-analysis of individual participant data. *JAMA Psychiatry* 74(4):351–359
- Moshe I, Terhorst Y, Philippi P, Domhardt M, Cuijpers P, Cristea I et al (2021) Digital interventions for the treatment of depression: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 147(8):749–786
- BÄK K, AWMF et al (2022) S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. <https://www.leitlinien.de/themen/depression>
- Cohen J (2013) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press
- Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366:13
- Bruhns A, Lüdtkke T, Moritz S, Bücker L (2021) A mobile-based intervention to increase self-esteem in students with depressive symptoms: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 9(7):e26498
- Lüdtkke T, Pult LK, Schröder J, Moritz S, Bücker L (2018) A randomized controlled trial on a smartphone self-help application (be good to yourself) to reduce depressive symptoms. *Psychiatry Res* 269:753–762
- Beevers CG, Pearson R, Hoffman JS, Foulser AA, Shumake J, Meyer B (2017) Effectiveness of an internet intervention (Deprexis) for depression in a united states adult sample: a parallel-group pragmatic randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 85(4):367
- Berger T, Hämmerli K, Gubser N, Andersson G, Caspar F (2011) Internet-based treatment of depression: a randomized controlled trial comparing guided with unguided self-help. *Cogn Behav Ther* 40(4):251–266
- Schröder J, Brückner K, Fischer A, Lindenau M, Köther U, Vettorazzi E et al (2014) Efficacy of a psychological online intervention for depression in people with epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 55(12):2069–2076
- Bücker L, Bierbrodt J, Hand I, Wittekind C, Moritz S (2018) Effects of a depression-focused internet intervention in slot machine gamblers: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 13(6):e198859
- Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E, Wolf OT, Pöttgen J, Lau S et al (2015) An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2(3):217–223
- Fuhr K, Fahse B, Hautzinger M, Gulewitsch MD (2018) Erste Erfahrungen zur Implementierbarkeit einer internet-basierten Selbsthilfe zur Überbrückung der Wartezeit auf eine ambulante Psychotherapie. *Pmp-psychotherapie: Psychosom Medizinische Psychol* 68(06):234–241
- Gräfe V, Moritz S, Greiner W (2020) Health economic evaluation of an internet intervention for depression (deprexis), a randomized controlled trial. *Health Econ Rev* 10:1–11
- Klein JP, Berger T, Schroder J, Spath C, Meyer B, Caspar F et al (2016) Effects of a psychological internet intervention in the treatment of mild to moderate depressive symptoms: results of the EVIDENT study, a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 85(4):218–228
- Meyer B, Berger T, Caspar F, Beevers C, Andersson G, Weiss M (2009) Effectiveness of a novel interactive online treatment for depression (Deprexis): randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 11(2):e1151
- Meyer B, Bierbrodt J, Schröder J, Berger T, Beevers CG, Weiss M et al (2015) Effects of an Internet intervention (Deprexis) on severe depression symptoms: randomized controlled trial. *Internet Interv* 2(1):48–59
- Moritz S, Schilling L, Hauschildt M, Schröder J, Tressl A (2012) A randomized controlled trial of internet-based therapy in depression. *Behav Res Ther* 50(7–8):513–521
- Oehler C, Gorges F, Rogalla M, Rummel-Kluge C, Hegerl U (2020) Efficacy of a guided web-based self-management intervention for depression or dysthymia: randomized controlled trial with a 12-month follow-up using an active control condition. *J Med Internet Res* 22(7):e15361
- Ellis LA, Campbell AJ, Sethi S, O'Dea BM (2011) Comparative randomized trial of an online cognitive-behavioral therapy program and an online support group for depression and anxiety. *J Cyber Ther Rehabil* 4(4):461–467
- Farrer L, Christensen H, Griffiths KM, Mackinnon A (2011) Internet-based CBT for depression with and without telephone tracking in a national helpline: randomized controlled trial. *PlosOne* 6(11):e28099
- Gilbody S, Littlewood E, Hewitt C, Brierley G, Tharmanathan P, Araya R et al (2015) Computerised cognitive behaviour therapy (cCBT) as treatment for depression in primary care (REEACT trial): large scale pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 351:h5627
- Hoifodt RS, Lillevoll KR, Griffiths KM, Wilsgaard T, Eisemann M, Waterloo K et al (2013) The clinical effectiveness of web-based cognitive behavioral therapy with face-to-face therapist support for depressed primary care patients: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 15(8):e153
- Löbner M, Pabst A, Stein J, Dorow M, Matschinger H, Lupp A et al (2018) Computerized cognitive behavior therapy for patients with mild to moderately severe depression in primary care: A pragmatic cluster randomized controlled trial (@ktiv). *J Affect Disord* 238:317–326
- Mackinnon A, Griffiths KM, Christensen H (2008) Comparative randomised trial of online cognitive-behavioural therapy and an information website for depression: 12-month outcomes. *Br J Psychiatry* 192(2):130–134
- Phillips R, Schneider J, Molosankwe I, Leese M, Foroushani PS, Grime P et al (2014) Randomized controlled trial of computerized cognitive behavioural therapy for depressive symptoms: effectiveness and costs of a workplace intervention. *Psychol Med* 44(4):741–752
- Powell J, Hamborg T, Stallard N, Burls A, McSorley J, Bennett K et al (2013) Effectiveness of a web-based cognitive-behavioral tool to improve mental well-being in the general population: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 15(1):e2
- Sethi S (2013) Treating youth depression and anxiety: a randomised controlled trial examining the efficacy of computerised versus face-to-face cognitive behaviour therapy. *Aust Psychol* 48(4):249–257
- Twomey C, O'Reilly G, Byrne M, Bury M, White A, Kissane S et al (2014) A randomized controlled trial of the computerized CBT programme, MoodGYM, for public mental health service users waiting for interventions. *Br J Clin Psychol* 53(4):433–450
- Beiwinkel T, Eissing T, Telle NT, Siegmund-Schultze E, Rossler W (2017) Effectiveness of a web-based intervention in reducing depression and sickness absence: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 19(6):e213
- Miegel F, Gehlenborg J, Bücker L, Lion D, Moritz S (2019) Kann eine online-intervention für depressionen emotionale probleme und schmerzen lindern? Eine randomisiert-kontrollierte studie. *Verhaltenstherapie* 29(3):166–181
- Moritz S, Schröder J, Klein JP, Lincoln TM, Andreou C, Fischer A et al (2016) Effects of online intervention

- for depression on mood and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 175(1–3):216–222
40. Krämer R, Köhne-Volland L, Schumacher A, Köhler S (2022) Efficacy of a web-based intervention for depressive disorders: three-arm randomized controlled trial comparing guided and unguided self-help with waitlist control. *JMIR Form Res* 6(4):e34330
 41. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, BERPohl FMG, Furukawa TA, Cuijpers P et al (2021) Internet-based cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 78(4):361–371
 42. Fleming T, Bavin L, Lucassen M, Stasiak K, Hopkins S, Merry S (2018) Beyond the trial: systematic review of real-world uptake and engagement with digital self-help interventions for depression, low mood, or anxiety. *J Med Internet Res* 20(6):e199
 43. Fuhr K, Schroder J, Berger T, Moritz S, Meyer B, Lutz W et al (2018) The association between adherence and outcome in an Internet intervention for depression. *J Affect Disord* 229:443–449
 44. Grafe V, Berger T, Hautzinger M, Hohagen F, Lutz W, Meyer B et al (2019) Health economic evaluation of a web-based intervention for depression: the EVIDENT-trial, a randomized controlled study. *Health Econ Rev* 9(1):16
 45. Kolovos S, van Dongen JM, Riper H, Buntrock C, Cuijpers P, Ebert DD et al (2018) Cost effectiveness of guided Internet-based interventions for depression in comparison with control conditions: an individual-participant data meta-analysis. *Depress Anxiety* 35(3):209–219
 46. Kolominsky-Rabas PL, Tauscher M, Gerlach R, Perleth M, Dietzel N (2022) Wie belastbar sind Studien der aktuell dauerhaft aufgenommenen digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA)? Methodische Qualität der Studien zum Nachweis positiver Versorgungseffekte von DiGA. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 175:1–16
 47. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Cipriani A, Furukawa TA (2019) Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 76(7):700–707
 48. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H et al (2014) Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 130(3):181–192
 49. Buntrock C, Ebert D, Lehr D, Riper H, Smit F, Cuijpers P et al (2015) Effectiveness of a web-based cognitive behavioural intervention for subthreshold depression: pragmatic randomised controlled trial. *Psychother Psychosom* 84(6):348–358
 50. Nobis S, Lehr D, Ebert DD, Baumeister H, Snoek F, Riper H et al (2015) Efficacy of a web-based intervention with mobile phone support in treating depressive symptoms in adults with type 1 and type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 38(5):776–783

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Efficacy of internet-based interventions for depression available in Germany—A systematic review and meta-analysis

Background: Internet-based interventions (IBIs) for the treatment of depression have been found to have positive effects in international meta-analyses; however, it is unclear whether these effects also extend to IBIs specifically available in Germany. The aim of this meta-analysis was to estimate the immediate effects and the long-term effects of IBIs available in Germany free of charge or available on prescription and covered by the public health insurances as so-called digital health applications (DiGAs) and to compare the efficacy of DiGAs and freely available IBIs.

Method: A systematic literature search and random-effects meta-analysis were performed (preregistration: INPLASY202250070). Randomized controlled trials (RCTs) of IBIs freely available in Germany or as DiGA in adults with elevated depressive symptoms were compared with active and inactive controls available at the time of the survey in May 2022.

Results: A total of six interventions were identified: COGITO, deprexis, iFightDepression, moodgym, Novego, and Selfapy. The pooled effect size of a total of 28 studies with 13,413 participants corresponded to an effect of Cohen's $d = 0.42$, (95% confidence interval, CI: 0.31–0.54, $I^2 = 81\%$). The analysis of long-term effects showed a smaller effect size of $d = 0.29$, (95% CI: 0.21–0.37, $I^2 = 22\%$, $N = 10$). Subgroup analyses indicated a possible superiority of the three interventions listed in the DiGA directory ($d = 0.56$, 95% CI: 0.38–0.74, $I^2 = 83\%$, $N = 15$) compared to the three freely available IBIs ($d = 0.24$, 95% CI: 0.14–0.33, $I^2 = 44\%$, $N = 13$, $p = 0.002$).

Conclusion: The IBIs for depressive disorders available in Germany are effective and can therefore be used in the treatment of people with a depressive disorder; however, it is possible that not all interventions are equally effective.

Keywords

Unipolar depression · Digital health applications · Internet and mobile-based interventions (IMI) · Efficacy · Long-term effects