

# Studienbericht zur Vorlage beim BfArM

Studientitel	Evaluation einer digitalen Gesundheitsanwendung für Menschen mit leichten bis mittelschweren depressiven Erkrankungen
Kurztitel	APPSY2-Studie
Studienprodukt	MindDoc auf Rezept
Studienleitung	Prof. Dr. Ulrich Voderholzer Schön Klinik Roseneck, Am Roseneck 6, 83209 Prien in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie LMU, Forschungsbereich: Verhaltenstherapie, Nußbaumstraße 7, 80336 München
Identifizierung des Studienplans	DRKS00030852
Biometrie	Dr. André Kerber, Freie Universität Berlin, Fachbereich Erziehungswissenschaften und Psychologie, Arbeitsbereich Klinisch-Psychologische Intervention Schwendenerstr. 27 14195 Berlin
Ethikvotum	Positives Votum/ Zustimmung durch die Ethikkommission der LMU München (Ethikkommissions-Projekt-Nr.: 22-0984; Votum erfolgte am 23.01.2023).
Datum des Berichts	15.04.2025
Verfasser des Berichts	Dr. André Kerber, Dr. Ina Beintner, Prof. Dr. Ulrich Voderholzer

# Inhaltsverzeichnis

<u>1 Zusammenfassung</u>	<u>8</u>
<u>1.1 Bezeichnung der Erprobungsstudie</u>	<u>8</u>
<u>1.2 Theoretischer Hintergrund</u>	<u>8</u>
<u>1.3 Zweck der Erprobungsstudie</u>	<u>9</u>
<u>1.4 Beschreibung der Population</u>	<u>9</u>
<u>1.5 Verfahren in der Evaluation</u>	<u>9</u>
<u>1.6 Ergebnisse der Evaluation</u>	<u>9</u>
<u>1.7 Schlussfolgerung</u>	<u>11</u>
<u>1.8. Zeitraum der klinischen Studie</u>	<u>11</u>
<u>2 Einleitung</u>	<u>11</u>
<u>3 Studienprodukt</u>	<u>12</u>
<u>3.1 Produktbeschreibung</u>	<u>12</u>
<u>3.2 Sicherheit</u>	<u>14</u>
<u>3.3 Zweckbestimmung und Indikationen</u>	<u>14</u>
<u>3.3.1 Medizinische Zweckbestimmung</u>	<u>14</u>
<u>3.3.2 Nutzer:innengruppen gemäß Zweckbestimmung</u>	<u>15</u>
<u>3.4. Vorgesehene Verwendung</u>	<u>15</u>
<u>3.5 Frühere vorgesehene Verwendung und Indikationen</u>	<u>16</u>
<u>3.6 Änderungen während der klinischen Studie</u>	<u>16</u>
<u>4 Klinischer Studienplan</u>	<u>16</u>
<u>4.1 Studienziele</u>	<u>16</u>
<u>4.1.1 Hypothese (konfirmatorisch):</u>	<u>16</u>
<u>4.1.2 Weitere Annahmen (explorativ):</u>	<u>16</u>
<u>4.2 Studiendesign</u>	<u>17</u>
<u>4.2.1 Typ der Klinischen Studie</u>	<u>17</u>
<u>4.2.2 Messzeitpunkte und Endpunkte</u>	<u>17</u>
<u>4.2.2.1 Messzeitpunkte</u>	<u>17</u>
<u>Abbildung 1: Erhebungszeitpunkte</u>	<u>17</u>
<u>4.2.2.2 Primärer Endpunkt der klinischen Studie</u>	<u>18</u>
<u>4.2.2.3 Sekundäre Endpunkte der klinischen Studie</u>	<u>18</u>
<u>4.2.2.4 Weitere Maße</u>	<u>19</u>
<u>Tabelle 1: Erfasste mögliche konfundierende Variablen</u>	<u>21</u>
<u>4.2.2.5 Bewertung und Nutzung der Intervention</u>	<u>21</u>
<u>4.2.2.6 Sicherheitsendpunkte</u>	<u>21</u>
<u>4.2.3 Kontrollgruppe</u>	<u>21</u>
<u>4.3 Ethische Erwägungen</u>	<u>21</u>
<u>4.4 Qualitätssicherung der Daten</u>	<u>22</u>
<u>4.4.1 Erhebung von Studiendaten</u>	<u>22</u>
<u>4.4.2 Erhebung von App-Nutzungsdaten</u>	<u>23</u>

4.4.3 Weiterverarbeitung der Daten	24
4.5 Population der Versuchspersonen für die klinische Studie	25
4.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	25
4.5.2 Fallzahlplanung	26
4.5.3 Stichprobengröße	26
4.6 Behandlung und Zuordnung	26
Tabelle 3: Zu erfassende Daten pro Erhebungszeitpunkt	27
4.7 Nachuntersuchung in der Klinischen Studie	27
4.8 Statistische Analyse	27
4.8.1 Statistische Prinzipien	28
4.8.1.1 Konfidenzintervalle und p-Werte	28
4.8.1.2 Analysepopulationen	28
4.8.2 Primäre Wirksamkeitsanalysen	28
4.8.3 Analyse der klinischen Relevanz	29
4.8.4 Sensitivitätsanalysen	29
4.8.5 Subgruppenanalysen	29
4.8.6 Sicherheitsanalysen	31
4.8.8 Weitere Analysen	31
4.8.8.1 Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik	31
4.8.8.2 App-Nutzung	31
4.8.8.3 Therapeutische Allianz	31
4.8.8.4 Nebenwirkungen	31
4.8.8.5 Moderatoren des Interventionseffektes	32
5 Ergebnisse	33
5.1 Datum des Beginns der klinischen Studie	33
5.2 Datum des Studienabschlusses	33
5.3 Verfügbarkeit von Versuchspersonen	33
5.4 Angaben zu den Versuchspersonen	34
Abbildung 2: CONSORT-Flow	35
Tabelle 4: Angaben zu den Teilnehmer:innen (Interventions- und Kontrollgruppe)	37
Tabelle 5: Angaben zu den Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe (nach Vorliegen des primären Endpunkts)	38
Tabelle 6: Angaben zu den Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe (nach Vorliegen des primären Endpunkts)	39
5.5 Studienprotokoll und Angaben zur Einhaltung des Studienplans	40
5.6 Analysen zum Studienprodukt	40
5.6.1 Deskriptive Statistik	40
Tabelle 7 : Mittelwerte und Standardabweichungen für die Interventions- und Kontrollgruppe	41
5.6.2 Wirksamkeitsanalysen	42
5.6.2.1 Primäre Wirksamkeitsanalyse	42

<u>Tabelle 8: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse)</u>	42
<u>5.6.2.2 Analyse der klinischen Relevanz</u>	44
<u>Tabelle 9: Klinische Relevanz der Veränderung der depressiven Symptomatik. Ergebnisse für die Intention-to-Treat und Per Protocol Analysen</u>	45
<u>5.6.3 Sensitivitätsanalysen</u>	46
<u>5.6.3.1 Per Protocol Analysen</u>	46
<u><a href="#">Tabelle 10: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Per Protocol Analyse)</a></u>	47
<u>5.6.3.2 Intention-to-treat Analysen mit weiteren Imputationsverfahren</u>	48
<u>Tabelle 11: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse, Last Observation Carried Forward)</u>	49
<u>Tabelle 12: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse, jump to reference)</u>	50
<u>5.6.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Primären und Sensitivitätsanalysen</u>	51
<u>Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse der Primären und Sensitivitätsanalysen</u>	51
<u>5.6.4 Subgruppenanalysen</u>	52
<u>Tabelle 14a: Baseline-Werte in den präspezifizierten Subgruppen</u>	53
<u>Tabelle 14b: Baseline-Werte in den zusätzlich analysierten Subgruppen</u>	54
<u>Tabelle 15a: Gemessene Gruppenunterschiede (MDiff (SE)) in den präspezifizierten Subgruppen</u>	55
<u>Tabelle 15b: Gemessene Gruppenunterschiede (MDiff (SE)) in den zusätzlich analysierten Subgruppen</u>	56
<u>5.6.4.1 Teilnehmer:innen zwischen 18 und 65 Jahren</u>	57
<u>Tabelle 16a: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen zwischen 18 und 65 Jahren</u>	57
<u>5.6.4.2 Teilnehmer:innen über 65 Jahren</u>	58
<u>Tabelle 16b: Geschätzte Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen über 65 Jahren</u>	58
<u>5.6.4.3 Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0)</u>	59
<u>Tabelle 16c: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0)</u>	59
<u>5.6.4.4 Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1)</u>	60
<u>Tabelle 16d: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1)</u>	60
<u>5.6.4.5 Frauen</u>	61
<u>Tabelle 16e: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Frauen</u>	61
<u>5.6.4.6 Männer</u>	62
<u>Tabelle 16f: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Männern</u>	62

<u>5.6.4.7 Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie</u>	<u>63</u>
<u>Tabelle 16g: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie</u>	<u>63</u>
<u>5.6.4.8 Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie</u>	<u>64</u>
<u>Tabelle 16h: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie</u>	<u>64</u>
<u>5.6.4.9 Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie</u>	<u>65</u>
<u>Tabelle 16i: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie</u>	<u>65</u>
<u>5.6.4.10 Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie</u>	<u>66</u>
<u>Tabelle 16j: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Complete-Case-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie</u>	<u>66</u>
<u>5.6.4.11 Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum</u>	<u>67</u>
<u>Tabelle 16k: Geschätzte Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum</u>	<u>67</u>
<u>5.6.4.12 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum</u>	<u>68</u>
<u>Tabelle 16l: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Complete-Case-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum</u>	<u>68</u>
<u>5.6.4.13 Teilnehmer:innen mit komorbider psychischer Erkrankung</u>	<u>69</u>
<u>Tabelle 16m: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit komorbider psychischer Erkrankung</u>	<u>69</u>
<u>5.6.4.14 Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankung</u>	<u>70</u>
<u>Tabelle 16n: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankung</u>	<u>70</u>
<u>5.6.4.15 Teilnehmer:innen ohne Psychotherapie im Interventions- bzw. Follow-Up-Zeitraum</u>	<u>71</u>
<u>Tabelle 16o: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Complete-Case-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne Psychotherapie im Interventions- bzw. Follow-Up-Zeitraum</u>	<u>71</u>
<u>5.6.4.16 Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</u>	<u>72</u>
<u>Tabelle 16p: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</u>	<u>72</u>
<u>5.6.4.17 Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</u>	<u>73</u>
<u>Tabelle 16q: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</u>	<u>73</u>
<u>5.6.4.18 Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit</u>	<u>74</u>
<u>Tabelle 16r: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des</u>	

Funktionsniveaus der Persönlichkeit	74
5.6.4.19 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit	75
Tabelle 16s: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit	75
5.6.4.20 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	76
Abbildung 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	76
5.6.5 Sicherheitsanalyse	76
5.6.5.1 Unerwünschte Ereignisse innerhalb des FU Zeitraumes	76
Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse im Beobachtungszeitraum (für Teilnehmer:innen, bei denen eine eindeutige Beurteilung möglich war)	77
5.6.5.2 Produktmängel	77
5.6.6 Subgruppenanalysen für spezielle Populationen	77
5.6.7 Weitere Analysen	78
5.6.7.1 Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik	78
Tabelle 18a: Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik nach 8 Wochen (Complete Case-Analyse)	78
Tabelle 18b: Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik nach 8 Wochen bei Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (Per-Protocol-Analyse)	79
Tabelle 18c: Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik nach 8 Wochen bei Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (Per-Protocol-Analyse)	79
5.6.7.2 App-Nutzung	79
Tabelle 19: App-Nutzungsverhalten bei Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe	80
5.6.7.3 Therapeutische Allianz	80
5.6.7.4 Nebenwirkungen	80
Tabelle 20a: Berichtete Nebenwirkungen (INEP-ON) auf Itemebene nach 8 Wochen	82
Tabelle 20b: Berichtete Nebenwirkungen (INEP-ON) auf Itemebene nach 6 Monaten	84
5.6.8 Moderatoren und Mediatoren	86
5.6.9 Umgang mit Abweichungen in der Analyse	86
6 Diskussion und Schlussfolgerungen	87
6.1 Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit	87
6.1.1 Wirkung auf die depressive Symptomatik	87
6.1.1.1 Wirkung nach 8 Wochen	87
Abbildung 4: Vergleich der Post-Effektgrößen von für die Indikation Depression zugelassenen digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA)	88
6.1.1.2 Wirkung nach 6 Monaten	90
6.1.1.3 Subgruppenanalysen und Analyse von Moderatoren und Mediatoren	90
6.1.1.4 Fremdbeurteilung der Depressiven Symptomatik	94

<u>6.1.2 Wirkung auf die Lebensqualität</u>	<u>95</u>
<u>6.1.3 Wirkung auf allgemeine Angstsymptomatik</u>	<u>95</u>
<u>6.1.4 Wirkung auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</u>	<u>96</u>
<u>6.2 Bewertung von Risiken und Nutzen</u>	<u>97</u>
<u>6.3 Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse</u>	<u>98</u>
<u>6.4 Besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen)</u>	<u>101</u>
<u>6.5 Folgerungen für die Durchführung zukünftiger Studien</u>	<u>101</u>
<u>6.6 Einschränkungen der klinischen Studie</u>	<u>101</u>
<u>7 Abkürzungen und Definitionen</u>	<u>104</u>
<u>8 Ethische Gesichtspunkte</u>	<u>105</u>
<u>8.1 Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft</u>	<u>105</u>
<u>8.2 Konsultierte EK</u>	<u>105</u>
<u>9. Studienleitung und Verwaltungsstruktur der Studie</u>	<u>105</u>
<u>9.1 Studienleitung</u>	<u>105</u>
<u>9.2 Externe Organisationen</u>	<u>105</u>
<u>9.3 Sponsor oder Vertreter des Sponsors</u>	<u>105</u>
<u>9.4 Publikationsliste der Studienleitung</u>	<u>105</u>
<u>10 Unterschriftenblatt</u>	<u>122</u>
<u>11 Literaturverzeichnis</u>	<u>122</u>
<u>12 Anhang</u>	<u>147</u>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Bezeichnung der Erprobungsstudie

Evaluation einer digitalen Gesundheitsanwendung für Menschen mit leichten bis mittelschweren depressiven Erkrankungen

## 1.2 Theoretischer Hintergrund

Etwa jede:r zehnte Erwachsene in Deutschland ist von einer Depression betroffen (Jacobi et al., 2014), die häufig in Verbindung mit anderen psychischen Störungen auftritt. Epidemiologische Studien zeigen, dass 61 % der Menschen mit Depressionen mindestens eine weitere psychische Erkrankung haben (Jacobi et al., 2004). Diese Komorbidität ergibt sich häufig aus gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismen (Caspi et al., 2014; Kerber et al., 2024; Kessler et al., 2011). Folglich zeigen viele Behandlungen – sowohl pharmazeutische als auch psychosoziale – transdiagnostische Effekte (Barlow et al., 2014; Weitz et al., 2018).

In der Konsequenz ersetzen moderne psychotherapeutische Interventionen, wie das Unified Protocol (Barlow et al., 2017) und der Common Elements Treatment Approach (Murray et al., 2014), störungsspezifischen Behandlungsmanuale durch transdiagnostische Interventionen. Diese zielen auf gemeinsame Mechanismen ab, die psychischen Erkrankungen zugrunde liegen, und haben sich als transdiagnostisch wirksam erwiesen.

Trotz der hohen Prävalenz psychischer Erkrankungen im Allgemeinen und auch der Depression im Besonderen sind die Behandlungsraten alarmierend niedrig. Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS, Jacobi et al., 2014) zeigen, dass nur 11 % der Personen, bei denen nur eine psychische Diagnose vorlag, im vergangenen Jahr professionelle Hilfe in Anspruch nahmen. Dieser Anteil steigt auf 40 % bei Personen mit vier oder mehr Diagnosen.

Eine direkte Auswertung von Abrechnungsdaten dreier gesetzlicher Krankenkassen zeigte auf der anderen Seite, dass bei jede:m dritten Versicherten im Laufe von 3 Jahren mindestens einmal eine psychische Störung kodiert wurde (Gaebel et al., 2013). Gleichzeitig bleiben in Deutschland drei von vier Fällen einer Major Depression unerkannt und nur eine von zehn betroffenen Personen erhält eine evidenzbasierte Behandlung gemäß den nationalen Leitlinien (Wittchen et al., 2010). Nur etwa ein Zehntel der Betroffenen mit mittelgradigen oder schweren Depressionen erhielt eine psychotherapeutische Behandlung, bei leichten Depressionen waren es weniger als 5% (Stahmeyer et al., 2022). Die Nationale Versorgungsleitlinie für unipolare Depression empfiehlt den Einsatz niedrigintensiver Interventionen, einschließlich digitaler Interventionen, bei Menschen mit leichter Depression vorrangig vor dem Einsatz von Antidepressiva. Patient:innen mit mittelgradiger depressiven Episoden soll gleichwertig eine Psychotherapie oder eine medikamentöse Therapie angeboten werden; digitale Interventionen können zusätzlich angeboten werden (Arbeitsgemeinschaft Für Neuropsychopharmakologie Und Pharmakopsychiatrie E.V. et al., 2022). Der überwiegende Anteil von Menschen mit psychischen Erkrankungen wird in Deutschland ausschließlich primärärztlich versorgt (Gaebel et al., 2013; Stahmeyer et al., 2022).

Um die hausärztliche Versorgung von Menschen mit psychischen Erkrankungen sinnvoll zu ergänzen, erscheinen angesichts der Versorgungsrealität niedrigschwellige transdiagnostische Angebote geeigneter als störungsspezifische. Die diagnostische Abgrenzung internalisierender psychischer

Erkrankungen wie Angst, Depression, Schlafstörungen und somatoformen Symptomen stellt gerade im primärärztlichen Bereich eine Herausforderung dar. Hinzu kommt die hohe Komorbiditätsrate psychischer Erkrankungen. Transdiagnostische Ansätze bieten daher den Vorteil, dass sie auf gemeinsame Mechanismen verschiedener Störungen abzielen und somit flexibel auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst werden können. Sie stellen eine praxisnahe und effiziente Ergänzung der hausärztlichen Versorgung dar, die zu einer Verbesserung der Behandlungsraten beitragen kann.

### **1.3 Zweck der Erprobungsstudie**

Im Rahmen der Studie sollen bereits vorhandene Befunde (Kerber et al., 2023) zur Wirksamkeit von MindDoc auf Rezept für Menschen mit einer leichten bzw. mittelgradigen Depression repliziert werden. Insbesondere soll geprüft werden, ob die Nutzung der App den Gesundheitszustand anhand der Veränderung der depressiven Symptomatik verbessern kann. Zusätzlich sollen Veränderungen in Angstsymptomen, Lebensqualität und Patientensouveränität untersucht werden.

### **1.4 Beschreibung der Population**

In der klinischen Studie wurden insgesamt 571 Erwachsene eingeschlossen. Die untersuchte Population der Studie waren Erwachsene mit Wohnsitz in Deutschland und leichter oder mittelgradiger Depression. Die Diagnose wurde im Rahmen eines klinischen Telefoninterviews gesichert.

Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Menschen mit laufender ambulanter oder geplanter Psychotherapie bei Studienbeginn, laufender oder geplanter stationärer Behandlung wegen psychischer Erkrankung bei Studienbeginn, Veränderungen in antidepressiv wirksamer Medikation in den letzten 4 Wochen, Suizidalität sowie mit schweren psychischen Erkrankungen (bipolare Störung, psychotische Störung oder Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte bzw. Verdacht auf Störung durch Substanzgebrauch).

### **1.5 Verfahren in der Evaluation**

Bei der Studie handelte es sich um eine zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie mit parallelem Design und einer Wartelistenkontrollgruppe (KG). Die Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe (IG) erhielten Zugang zur App MindDoc auf Rezept. Die Kontrollgruppe erhielt nach der letzten Erhebung (6 Monate nach Randomisierung) Zugang zur App. Außerdem hatten beide Studiengruppen Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung (care as usual). Die Erhebungen erfolgten zum Baseline-Messzeitpunkt, zum Post-Messzeitpunkt (8 Wochen nach Randomisierung) und zu einem Follow-up (6 Monate nach Randomisierung).

### **1.6 Ergebnisse der Evaluation**

MindDoc auf Rezept erwies sich als wirksam in der Reduktion der depressiven Symptomatik, der allgemeinen Angstsymptomatik, der Steigerung der Lebensqualität sowie der Förderung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten.

Hinsichtlich der depressiven Symptomatik zeigte sich als Ergebnis der ANCOVA sowohl nach 8 Wochen als auch nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $p_{\text{FU}} = 0.03$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen entspricht dabei jeweils einem kleinen Effekt ( $d_{\text{Post}} = 0.27$ ;  $d_{\text{FU}} = 0.16$ ). In der Interventionsgruppe war zwischen Baseline- und Post-Erhebung eine mittlere Reduktion der depressiven Symptomatik um 2.13 Punkte (PHQ-9 Summenwert) und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung um 2.53 Punkte zu verzeichnen. In der Kontrollgruppe betrug die Reduktion zwischen Baseline und Post-Erhebung 0.42 Punkte und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung 0.85 Punkte. Die Analysen zeigen insgesamt, dass die depressive Symptomatik im Gesamtbeobachtungszeitraum von 6 Monaten sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe abnimmt. Allerdings ist diese Reduktion in der Interventionsgruppe ausgeprägter.

In der Analyse potenzieller Moderatoren und Mediatoren wurde ausschließlich die Ausprägung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline als Moderator für den Interventionseffekt auf die depressive Symptomatik nach 8 Wochen und nach 6 Monaten identifiziert. Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung profitierten stärker von der Nutzung von MindDoc auf Rezept. Daneben ist ein komplexes Zusammenspiel mehrerer weiterer Faktoren wahrscheinlich, die gemeinsam einen Einfluss auf den Interventionseffekt nehmen. Diese spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Subgruppenanalysen wider.

Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität zeigte sich als Ergebnis der ANCOVA nach 8 Wochen, nicht aber nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $p_{\text{FU}} = 0.22$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen entspricht dabei einem kleinen Effekt bzw. keinem Effekt ( $d_{\text{Post}} = 0.16$ ;  $d_{\text{FU}} = 0.04$ ). Dabei kam es in der Interventionsgruppe zwischen Baseline- und Post-Erhebung zu einer mittleren Veränderung um 4.48 Punkte (AQoL Summenwert) und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung um 4.98 Punkte. In der Kontrollgruppe betrug die Veränderung zwischen Baseline und Post-Erhebung 1.15 Punkte und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung 3.26 Punkte.

Hinsichtlich der Veränderung der allgemeinen Angstsymptomatik zeigte sich als Ergebnis der ANCOVA nach 8 Wochen, nicht aber nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $p_{\text{FU}} = 0.09$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen entspricht dabei einem kleinen Effekt bzw. keinem Effekt ( $d_{\text{Post}} = 0.28$ ;  $d_{\text{FU}} = 0.17$ ). Dabei kam es in der Interventionsgruppe zwischen Baseline- und Post-Erhebung zu einer mittleren Reduktion um 0,37 Punkte (GAD-7 Summenwert) und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung um 0,53 Punkte. In der Kontrollgruppe hingegen kam es zwischen Baseline und Post-Erhebung zu einem Zuwachs um 0,77 Punkte und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung 0,14 Punkte.

Hinsichtlich des Zuwachses an Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zeigte sich als Ergebnis der ANCOVA sowohl nach 8 Wochen als auch nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $p_{\text{FU}} = <0.01$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen (ohne Berücksichtigung der Ausgangswerte) entspricht dabei allerdings keinem Effekt ( $d_{\text{Post}} = 0.06$ ;  $d_{\text{FU}} = 0.12$ ). Diese Diskrepanz ist auf deutliche ( $p_{\text{Prä}} = <.01$ ) Gruppenunterschiede zu Baseline zugunsten der Kontrollgruppe zurückzuführen. Es kam in der Interventionsgruppe zwischen

Baseline- und Post-Erhebung zu einem mittleren Zuwachs um 4,79 Punkte (PS-FB Summenwert) und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung um 7,81 Punkte. In der Kontrollgruppe hingegen kam es zwischen Baseline und Post-Erhebung zu einer Reduktion um 0,35 Punkte und zwischen Baseline- und Follow-Up-Erhebung zu einem Zuwachs um 1,61 Punkte.

## **1.7 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse untermauern die Ergebnisse der Vorstudie (Kerber et al., 2023) hinsichtlich der Effekte von MindDoc auf Rezept auf die depressive Symptomatik sowie auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten. Zusätzlich zu den in der Vorstudie gezeigten Effekten zeigte sich ein klinisch relevanter Interventionseffekt auf die allgemeine Angstsymptomatik. Im 6-Monats-Follow-up zeigten sich eine Stabilität des Effekts auf die depressive Symptomatik sowie ein weiterer Zuwachs des Effekts auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten. Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass MindDoc auf Rezept eine geeignete Ergänzung in der Versorgung von Menschen mit Depressionen mit und ohne komorbide psychische Erkrankungen darstellen kann und nicht nur eine schnellere Reduktion der Symptomatik begünstigt, sondern auch zur Förderung von Einstellungen und Verhaltensweisen beiträgt, die sich in der langfristigen Krankheitsbewältigung als günstig erweisen.

## **1.8. Zeitraum der klinischen Studie**

First patient in: 13.02.2023

Last patient in: 08.07.2024

Last patient out: 08.01.2025

## **2 Einleitung**

MindDoc auf Rezept ist eine digitale Intervention für Patient:innen mit leichten bis mittelschweren depressiven Erkrankungen mit und ohne komorbide psychische Erkrankungen.

Die MindDoc App erwies sich in einer randomisierten kontrollierten Studie (Kerber et al., 2023) bei Teilnehmer:innen, die bei Einschluss in die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit die diagnostischen Kriterien einer Major Depression erfüllt haben, als wirksam in der Reduktion depressiver Symptome und der Förderung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten. Es wurde ein kleiner Effekt ( $d = 0.43$ ) für die Reduktion depressiver Symptome nachgewiesen. Die Analysen zeigten, dass die depressive Symptomatik im Gesamtbeobachtungszeitraum von 6 Monaten sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe abnahm, wobei diese Reduktion in der Interventionsgruppe früher erreicht wurde. Hinsichtlich des Zuwachses an Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten wurde ein kleiner Effekt nachgewiesen ( $d = 0.41$ ). Hier waren die Gruppenunterschiede im Verlauf noch deutlicher als hinsichtlich der depressiven Symptomatik und auch in der Follow-up-Erhebung statistisch signifikant.

Die Wirksamkeit von MindDoc auf Rezept wurde im Rahmen einer zweiten randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) an einer Stichprobe von 571 Teilnehmer:innen untersucht, bei

denen die Diagnose einer leichten oder mittelgradigen Depression mittels eines strukturierten klinischen Interviews gesichert wurde. Primäres Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob sich die Befunde aus der Vorstudie bestätigen und MindDoc auf Rezept im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung (care as usual) mit einem klinischen Nutzen und patientenrelevanten Struktur- und Verfahrensverbesserungen assoziiert ist. In der zweiarmigen Studie wurden die Teilnehmerinnen im Verhältnis 1:1 auf zwei Gruppen randomisiert:

1. Interventionsgruppe, in der die Teilnehmer:innen Zugang zu MindDoc auf Rezept erhielten. Zusätzlich hatten die Teilnehmerinnen uneingeschränkten Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung.
2. Wartekontrollgruppe, in der die Teilnehmer:innen uneingeschränkten Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung hatten. Nach dem Follow-up-Messzeitpunkt (6 Monate nach Randomisierung) erhielten die Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe Zugang zu MindDoc auf Rezept.

Primärer Studienendpunkt war die depressive Symptomatik, operationalisiert durch den Summenwert des PHQ-9 nach 8 Wochen. Sekundäre Endpunkte, die explorativ untersucht wurden, waren die depressive Symptomatik nach 6 Monaten sowie Angstsymptome (GAD-7), Lebensqualität (AQoL-8D) sowie Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) nach jeweils 8 Wochen und 6 Monaten.

## **3 Studienprodukt**

### **3.1 Produktbeschreibung**

MindDoc auf Rezept ist eine digitale Intervention für Patient:innen mit leichten bis mittelschweren depressiven Erkrankungen mit und ohne komorbide psychische Erkrankungen.

MindDoc auf Rezept zielt darauf ab, den Gesundheitszustand anhand der Veränderung der depressiven Symptomatik zu verbessern sowie die Lebensqualität und Patientensouveränität zu steigern. Dies soll insbesondere dadurch erreicht werden, dass Nutzer:innen ihr Befinden über einen längeren Zeitraum beobachten, Symptome verstehen und einordnen (Psychoedukation) und eigenständig Strategien anwenden, um mit Symptomen umzugehen (Selbstmanagement-Verhalten). Vorgesehen ist eine Nutzung über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen, die App kann aber auch darüber hinaus genutzt werden, um weiterhin Symptome zu protokollieren oder gelernte Selbstmanagement-Verhaltensweisen weiter zu festigen.

Die Anwendung besteht aus vier Kernkomponenten, die miteinander interagieren, um den beschriebenen Nutzen für die Anwender:innen zu erzielen.

1. Kontinuierliche adaptive Protokollierung von Symptomen und damit verbundenen Probleme sowie der persönlichen Ressourcen (Journal)
2. Automatisiertes Feedback (Einblicke) zu Symptomen und relevanten Problembereichen sowie Empfehlungen für Übungen und Kurse innerhalb der App
3. Regelmäßige automatisierte Rückmeldungen über die allgemeine Symptombelastung und den Grad der psychosozialen Beeinträchtigung (Ergebnisse)
4. Kurse und Übungen zur Psychoedukation und zur Bewältigung von Problemen, die häufig zu psychischen Gesundheitsstörungen beitragen (Selbstmanagement)

Die vier Kernkomponenten der Anwendung werden im folgenden kurz beschrieben.

**Journal.** Im Journal beantworten Nutzer:innen bis zu dreimal täglich Fragen zu Symptomen psychischer Erkrankungen basierend auf der Hierarchischen Taxonomie der Psychopathologie (HiTOP; Kerber et al., 2024; Kotov et al., 2017), zu Persönlichkeitseigenschaften, zur Lebensgeschichte, zu aktuellen Problemen und Ressourcen. Jeder Fragenblock wird durch eine allgemeine Stimmungsbewertung abgeschlossen. Ergänzend besteht die Möglichkeit, Gefühle und Situationen über eine freie Texteingabe oder definierte Tags zu ergänzen.

**Einblicke.** Auf Basis der im Journal gegebenen Antworten erhalten die Anwender:innen regelmäßig individualisierte automatisierte Rückmeldungen (Einblicke), die auf einzelne Symptome, Ressourcen, potenzielle Auslöser und Problembereiche oder deren Kombinationen eingehen.

**Ergebnisse.** Alle 14 Tage erhalten Anwender:innen eine Gesamteinschätzung ihrer emotionalen Gesundheit. Die emotionale Gesundheit wird in fünf Abstufungen auf dem Spektrum von "Sehr gute emotionale Gesundheit" bis "Kritischer Zustand deiner emotionalen Gesundheit" abgebildet.

**Selbstmanagement.** In diesem Funktionsbereich der App können Anwender:innen auf eine umfangreiche Kursbibliothek zugreifen. Um Anwender:innen die Identifikation für sie relevanter Kurse zu erleichtern, werden an geeigneter Stelle individualisierte Kursempfehlungen angezeigt. Diese Empfehlungen werden anhand der Beantwortung der Fragen im Journal generiert. Einige Kurse dienen primär der Psychoedukation, hier sind neben der Depression die häufigsten komorbiden Erkrankungen (Angststörungen, Essstörungen, Schlafstörungen, chronischer Schmerz) abgedeckt. Ein weiterer Teil der Kurse vermittelt Fertigkeiten und Selbstmanagement-Strategien zur eigenständigen Bewältigung von Symptomen und Problemen. Hier wurde ein transdiagnostischer Ansatz zugrunde gelegt, der der Heterogenität und hohen Komorbidität bei psychischen Erkrankungen Rechnung trägt.

Die in den Kursen abgedeckten Lernziele umfassen:

- Förderung der Entspannungsfähigkeit (Autogenes Training, Progressive Muskelentspannung)
- Förderung von Selbstakzeptanz
- Identifikation und schrittweise Veränderung von hinderlichen Denkmustern und Grundannahmen
- Umgang mit Grübeln
- Wahrnehmung von und Umgang mit Gefühlen
- Aufbau positiver Aktivitäten
- persönliche Ziel- und Wertklärung
- Förderung eines funktionalen Umgangs mit Stress
- Förderung der Problemlösefähigkeit
- Abbau von Vermeidungsverhalten
- Rückfallprophylaxe
- Förderung von Schlafhygiene und gesunden Schlafgewohnheiten
- Förderung von ausgewogenem Ernährungs- und Bewegungsverhalten
- Förderung der sozialen Kompetenz
- Förderung der Konfliktfähigkeit

Alle Kurse und Übungen basieren auf den Grundlagen der kognitiven Verhaltenstherapie und ihren Weiterentwicklungen. Die Kursinhalte wurden von Psychologischen Psychotherapeut:innen entwickelt und orientieren sich eng an den Behandlungsleitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft

der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) sowie wissenschaftlich evaluierten Behandlungskonzepten.

### **3.2 Sicherheit**

MindDoc auf Rezept dient ausdrücklich nicht der Prävention von oder Intervention bei akuter Suizidalität. Die App sollte bei Suizidalität nicht verordnet werden. Weil Suizidgedanken ein häufiges und intermittierend auftretendes Symptom depressiver Erkrankungen sind, kann nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass Suizidgedanken während des einjährigen Verordnungszeitraumes neu oder wieder auftreten. Deshalb gibt es für betroffene Anwender:innen zusätzliche Funktionen, um ein möglichst hohes Maß an Unterstützung und Sicherheit zu bieten.

Diese umfassen

- regelmäßige Fragen nach Suizidgedanken, mindestens einmal in 14 Tagen
- ein automatisierter, algorithmus-basierter Dialog (Chatbot), der unmittelbar ausgelöst wird, nachdem eine Frage nach Suizidgedanken bejaht wird und der direkt aus der App mit der Telefonseelsorge verbinden kann, wenn der:die Anwender:in das wünscht
- ein Einblick, der zeitnah ausgespielt wird, nachdem eine Frage nach Suizidgedanken bejaht wird und der zusätzliche Informationen zu Hilfsmöglichkeiten enthält
- einen Kurs zum Thema Umgang mit Suizidgedanken, der neben umfangreichen Informationen zu Hilfsmöglichkeiten auch eine Anleitung zur Erstellung eines individuellen Notfallplans enthält.

Anwender:innen mit Suizidgedanken werden immer ermutigt, sich umgehend professionelle Hilfe zu suchen.

### **3.3 Zweckbestimmung und Indikationen**

MindDoc auf Rezept ist ein Medizinprodukt der Risikoklasse I gemäß Anhang VIII, Regel 11 der MDR (VERORDNUNG (EU) 2017/745 über Medizinprodukte)

#### **3.3.1 Medizinische Zweckbestimmung**

MindDoc auf Rezept ermöglicht es Anwender:innen, Anzeichen und Symptome von häufigen psychischen Erkrankungen in Echtzeit über lange Zeiträume zu protokollieren und zu beobachten.

- Die Anwendung ermöglicht es Nutzer:innen, mit Symptomen und damit zusammenhängenden Problemen umzugehen, indem sie evidenzbasierte transdiagnostische Kurse und Übungen zur Verfügung stellt, die dabei helfen, Symptome zu erkennen, einzuordnen und durch selbst initiierte Verhaltensänderungen zu bewältigen.
- Die Anwendung ermöglicht Nutzer:innen mittels einer allgemeinen Einschätzung zur emotionalen Gesundheit eine regelmäßige Orientierung darüber, ob eine weitere ärztliche oder psychotherapeutische Abklärung angezeigt ist. Eine Zusammenfassung der Protokolle kann mit Behandler:innen geteilt werden, um die Behandlung zu unterstützen.

MindDoc auf Rezept ersetzt ausdrücklich keine ärztliche oder psychotherapeutische Diagnostik oder Behandlung, aber kann den Weg zu einer psychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlung vorbereiten und unterstützen.

### 3.3.2 Nutzer:innengruppen gemäß Zweckbestimmung

Personen mit leichten oder mittelschweren psychischen Erkrankungen

- Alter >18
- Alle Geschlechter
- Möglichkeit und Fähigkeit zur Nutzung eines Smartphones (lesen, schreiben)
- Internetzugang
- Dauerhafter Internetzugriff sowie ein internetfähiges Smartphone mit Zugriff auf den jeweiligen Appstore (Apple App Store, Google Play)
- Leichte bis mittelschwere diagnostizierte psychische Erkrankungen

in den Altersgruppen

- Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren
- Erwachsene älter als 65 Jahre

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei schweren psychischen Erkrankungen, einschließlich schwerer Depressionen mit psychotischen Symptomen, sowie bei einer Vorgeschichte mit bipolarer Störung, psychotischen Störungen und akuter Substanzabhängigkeit sollte MindDoc auf Rezept nur nach sorgfältiger fachärztlicher oder psychotherapeutischer Indikationsstellung verordnet werden. Voraussetzung für die Entscheidung ist immer, dass die Behandlerin oder der Behandler mit MindDoc auf Rezept vertraut ist.

- Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F0)
- Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F1x.0, F1x.2, F1x.3, F1x.4, F1x.5, F1x.6, F1x.7)
- Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F2)
- Schwere depressive Episoden mit psychotischen Symptomen (F32.3, F33.3)
- Bipolare affektive Störungen (F30, F31, F34.0)
- Entwicklungsstörungen (F8)

Ebenso ist die App nicht zur Krisenintervention geeignet und sollte bei Auftreten akuter suizidaler Gedanken und Pläne nicht ohne professionelle Unterstützung genutzt werden.

### 3.4. Vorgesehene Verwendung

MindDoc auf Rezept ist eine mobile App, die auf jedem handelsüblichen Smartphone installiert werden kann. Vorgesehen ist eine regelmäßige Verwendung über einen Zeitraum von mehreren Monaten oder länger. Das Journal kann mehrmals täglich verwendet werden, die Beantwortung der Fragenblöcke nimmt jeweils nur wenige Minuten in Anspruch. Um ein Ergebnis zu erhalten, ist es notwendig, mindestens an 7 von 14 Tagen Fragen zu beantworten.

Einblicke sind so gestaltet, dass sie in weniger als fünf Minuten gelesen werden können, dies trifft auch auf das Ergebnis zu.

Anwender:innen werden regelmäßig ermutigt, den Kursbereich zu nutzen und bekommen Empfehlungen für relevante Kurse, sind in der Auswahl der Kurse aber frei. Alle Kurse bestehen aus mehreren kurzen Kapiteln. Jedes Kapitel deckt in der Regel ein umschriebenes Lern(teil-)ziel ab, die Lese- bzw. Hörzeit liegt dabei typischerweise bei weniger als 10 Minuten. Den Anwender:innen

steht es frei, ihr eigenes Tempo beim Bearbeiten der Kurse zu wählen, allerdings werden am Anfang jedes Kurses Hinweise zur optimalen Nutzung gegeben.

### **3.5 Frühere vorgesehene Verwendung und Indikationen**

nicht zutreffend

### **3.6 Änderungen während der klinischen Studie**

nicht zutreffend

## **4 Klinischer Studienplan**

### **4.1 Studienziele**

Im Rahmen der Studie wurde die Wirksamkeit von MindDoc auf Rezept für Menschen mit einer leichten bzw. mittelgradigen Depression untersucht.

#### **4.1.1 Hypothese (konfirmatorisch):**

Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Depressionssymptome als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

#### **4.1.2 Weitere Annahmen (explorativ):**

- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung eine höhere Lebensqualität als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.
- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Angstsymptome als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.
- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept hatten, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung mehr Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.
- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 6 Monate nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Depressionssymptome als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.
- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 6 Monate nach der Randomisierung eine höhere Lebensqualität als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.
- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 6 Monate nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Angstsymptome als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

- Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept hatten, berichteten 6 Monate nach der Randomisierung mehr Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

## 4.2 Studiendesign

### 4.2.1 Typ der Klinischen Studie

Bei dieser Studie handelte es sich um eine zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie mit einer Interventionsgruppe und einer Wartelistenkontrollgruppe, beide mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung. Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich Zugang zu MindDoc auf Rezept für 365 Tage und die Empfehlung, die App mindestens 8 Wochen lang zu nutzen.

Die übliche medizinische Versorgung umfasste dabei jede Form der Behandlung, einschließlich Psychotherapie, insofern eine Psychotherapie bei Einschluss in die Studie nicht bereits lief oder geplant war (siehe Abschnitt 4.5). Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wurde mit erfasst. Die Randomisierung erfolgte als Blockrandomisierung in Blöcken von 4, 6 und 8, stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich, divers), Diagnose (F32.0, F32.1, F33.0, F33.1) und psychiatrischer bzw. psychotherapeutischer Vorbehandlung (ja, nein). Pro Stratum wurde eine Randomisierungsliste mit <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> generiert und direkt in die Datenerhebungsplattform integriert. Die Randomisierung erfolgt über einen geschützten Bereich der Datenerhebungsplattform und kann so durch autorisierte Mitglieder des Studienteams vorgenommen werden, ohne dass diese Einsicht in die Randomisierungslisten haben.

### 4.2.2 Messzeitpunkte und Endpunkte

#### 4.2.2.1 Messzeitpunkte

Die Studienteilnahme umfasste ein Online-Screening, ein klinisches Interview sowie 3 weitere Online-Befragungen (Baseline-Erhebung, Post-Erhebung nach 8 Wochen, Follow-Up-Erhebung nach 6 Monaten) und ein Kurzinterview im Rahmen der Post-Erhebung. In der Interventionsgruppe umfasste sie zusätzlich die Möglichkeit zur Nutzung der digitalen Gesundheitsanwendung, das App-Nutzungsverhalten wurde dabei kontinuierlich über 6 Monate hinweg erhoben.

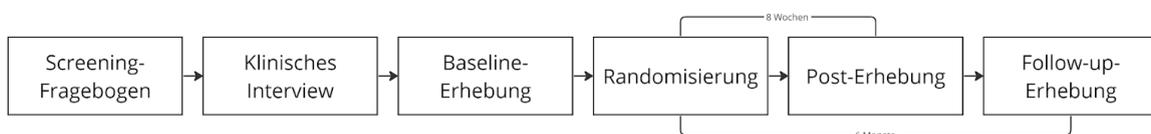


Abbildung 1: Erhebungszeitpunkte

Der Erhebungszeitpunkt nach 8 Wochen wurde basierend auf dem im Rahmen der systematischen Datenanalyse durchgeführten Literaturreview gewählt, für dessen Zusammenfassung wir auf das entsprechende im Antragsportal zur Verfügung gestellte Dokument verweisen möchten. In den dort aufgeführten randomisierten kontrollierten Studien lag die Zeitspanne für die Post-Erhebungen bei den störungsspezifischen Interventionen zwischen 2 und 32 Wochen, mit einem Median von 8

Wochen. Bei den transdiagnostischen Interventionen lag die Zeitspanne für die Post-Erhebungen zwischen 3 und 12 Wochen, mit einem Median von 7,5 Wochen.

Die Erhebung der Endpunkte erfolgte außerhalb der DiGA über die von der Firma Climedo bereitgestellte Studienplattform in Form von eCRFs bzw. ePROs und gestaltete sich für beide Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) identisch. Zur Bearbeitung der ePROs zum Post- und Follow-up-Zeitraum wurde eine Karenzzeit von jeweils 28 Tagen festgelegt. Nach Ablauf der Karenzzeit war eine Bearbeitung nicht mehr möglich.

#### **4.2.2.2 Primärer Endpunkt der klinischen Studie**

Primärer Endpunkt ist der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe im Summenwert der PHQ-9 nach 8 Wochen.

Der PHQ-9 (Löwe et al., 2002, 2008) entspricht dem Depressionsmodul des Gesundheitsbogens für Patienten (PHQ-D). Er wurde als Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität für den routinemäßigen Einsatz im somatisch-medizinischen Bereich entwickelt und wird von der American Psychiatric Association als Instrument zur Messung des Schweregrades der Major Depression nach den neuen DSM-5-Kriterien empfohlen. Aktuelle Metaanalysen ergeben eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität von .85 in Bezug auf klinisch gesicherte Diagnosen (semistrukturierte Interviews) (Negeri et al., 2021). Der PHQ-9 erfragt die Häufigkeit jedes der 9 DSM-5-Diagnosekriterien zwischen 0 (überhaupt nicht) bis 3 (fast jeden Tag). Der PHQ-9 weist außerdem eine gute Änderungssensitivität bei Verwendung des Summenwertes auf, so dass er zur Bestimmung von Interventionseffekten verwendet werden kann. Der PHQ-9 Summenwert kann Werte zwischen 0 und 27 annehmen. Höhere Werte spiegeln eine höhere Symptombelastung wider. In der Literatur werden Verbesserungen der Symptomatik um 5 oder mehr Punkte im PHQ-9 Summenwert (Löwe et al., 2004) bzw. 1,7 oder mehr Punkte im PHQ-9 Summenwert (Kounali et al., 2022) als klinisch relevant betrachtet.

#### **4.2.2.3 Sekundäre Endpunkte der klinischen Studie**

Sekundäre Endpunkte sind die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Summenwerten von GAD-7, AQoL-8D und PF-SB nach 8 Wochen sowie von PHQ-9 GAD-7, AQoL-8D und PF-SB nach 6 Monaten. Die Maße werden im Folgenden genauer beschrieben. Der GAD-7 (Kroenke et al., 2007; R. L. Spitzer et al., 2006) entspricht dem Angststörungsmodul des Gesundheitsbogens für Patienten (PHQ-D). Er wurde entwickelt, um mögliche Patient:innen mit einer generalisierten Angststörung zu identifizieren sowie die Symptomschwere der generellen Ängstlichkeit zu erfassen. Das eindimensionale Instrument erfasst Symptome einer generalisierten Angststörung, wie sie im DSM-5 definiert ist. Die Item-Scores reichen von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (fast jeden Tag). Der GAD-7 ist ein valides und effizientes Instrument für das Screening auf Angststörungen und die Beurteilung des Schweregrades in der klinischen Praxis und Forschung (Kroenke et al., 2007). Die metaanalytisch ermittelte Sensitivität und Spezifität für eine generalisierte Angststörung liegt bei .83 (Plummer et al., 2016). Der GAD-7 Summenwert kann Werte zwischen 0 und 21 annehmen. Höhere Werte spiegeln eine höhere Symptombelastung wider. In der Literatur werden Verbesserungen der Symptomatik um 4 oder mehr Punkte im GAD-7 Summenwert (Toussaint et al., 2020) bzw. 1,5 oder mehr Punkte im GAD-7 Summenwert (Kounali et al., 2022) als klinisch relevant betrachtet.

Das Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D ist eine 35-teilige Skala zur Selbsteinschätzung, die für die Bewertung von Gesundheitsleistungen entwickelt wurde, die Auswirkungen auf die psychosozialen Aspekte der Lebensqualität haben. Sie umfasst die Bewertung von 6 psychosozialen Funktionsbereichen sowie der körperlichen Autonomie. Sie weist eine gute Zuverlässigkeit (Cronbachs Alpha = .96) sowie konvergente und prädiktive Validität auf (Richardson et al., 2014). Das Instrument wurde in mehreren randomisierten kontrollierten Studien zur Evaluation digitaler Interventionen bei Depression (H. Baumeister et al., 2021; Braun et al., 2021; Ebert et al., 2018) eingesetzt. In einem Vergleich verschiedener Maße zur Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit Depression zeigte der AQoL-8D von drei untersuchten Instrumenten die höchste Korrelation mit den krankheitsspezifischen Maßen und die beste Anpassungsgüte (Mihalopoulos et al., 2014). Zudem differenzieren die Subskalen Coping (Bewältigung), Happiness (Zufriedenheit) und Self-Worth (Selbstwert) sehr gut zwischen Menschen mit und ohne depressive Erkrankungen (Engel et al., 2018). Der AQoL-Summenwert kann Werte zwischen 35 und 175 annehmen. Höhere Werte spiegeln stärkere Einschränkungen der Lebensqualität wider.

Zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten im Bereich der psychischen Gesundheit wurden Items im Expertenkonsens entwickelt und zu einem Fragebogen (PS-FB) zusammengefasst. Grundlage dafür waren eine systematische Übersichtsarbeit zu Selbstmanagementstrategien bei Depressionen (Houle et al., 2013), einer Delphi-Konsens-Studie zu Selbsthilfestrategien bei Depressionen (Morgan & Jorm, 2009) sowie zwei Studien zu nützlichen Selbstmanagementstrategien bei Stimmungs- (van Grieken et al., 2015) und Angststörungen (Villaggi et al., 2015) aus der Patientenperspektive. Daraus wurden 18 Selbstmanagementstrategien identifiziert, die aus Experten- und Patientenperspektive mindestens einmal repliziert wurden. Anschließend wurden zu Strategien Fragebogen-Items formuliert. Im Fragebogen wird die Häufigkeit der Anwendung der jeweiligen Strategie in den letzten 8 Wochen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt, z.B. "Haben Sie in den letzten 8 Wochen Aktivitäten unternommen, die Ihnen ein Erfolgserlebnis verschafft haben?". Zusätzlich wurden Strategien und Verhaltensweisen extrahiert, die Indikatoren für die Patientensouveränität gemäß einem konzeptionellen Rahmen für Patientenwahl und Empowerment in nordeuropäischen Gesundheitssystemen sind (Saltman, 1994). Daraus ergaben sich 10 Items im Aussagenformat, bei denen die Teilnehmer auf einer 5-Punkte-Likert-Skala angeben sollten, wie sehr sie zustimmen oder nicht zustimmen, z.B. "Ich weiß gut über die Behandlungsmöglichkeiten für meine Krankheit Bescheid". Der PSFB-Summenwert kann Werte zwischen 28 und 140 annehmen. Höhere Werte spiegeln stärkere Ausprägungen von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten wider. In einer separaten Erhebung (siehe Anhang) konnte die psychometrische Güte des PS-FB bestätigt werden. Eine exploratorische Faktorenanalyse ergibt, dass alle Items die größte Faktorladung im Bezug auf ihren jeweils konzipierten Faktor zeigen. Die Gesamtskala sowie die beiden Subskalen zeigen gute Reliabilität mit McDonalds Omega = .91 für die Gesamtskala sowie .84 für die Skala Patientensouveränität und .89 für die Subskala Selbstmanagementverhalten. Darüber hinaus zeigte der PS-FB Gesamtscore eine hohe konvergente und diskriminante Validität.

#### **4.2.2.4 Weitere Maße**

Als Fremdrating der Depressiven Symptomatik kommt eine Kurzversion der Hamilton Rating Skala für Depression (HAM-D) mit 6 Items zum Einsatz, die im Vergleich mit anderen Versionen am besten zwischen Gruppen mit und ohne Behandlung differenziert (Carrozzino et al., 2020). HAM-D ist ein

weit verbreitetes Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrades von Depressionen durch Kliniker:innen (Timmerby et al., 2017) mit gemischten Befunden zur internen Konsistenz, Reliabilität und longitudinalen Messinvarianz (Fried et al., 2016). Der HAM-D6 Summenwert kann Werte zwischen 0 und 22 annehmen. Höhere Werte spiegeln eine höhere Symptombelastung wider. Das Interview wird von in dem Verfahren trainierten Psychologischen Psychotherapeut:innen bzw. Psychotherapeut:innen in Ausbildung unter Supervision durch eine Psychologische Psychotherapeutin durchgeführt. Diese sind bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer:innen verblindet.

Das Working Alliance Inventory (WAI-SR; Munder et al., 2009) erfasst die Therapeutische Allianz. In der Studie kommt eine gekürzte Fassung einer an digitale Interventionen angepassten Version (WAI-I, Gómez Penedo et al., 2020) zum Einsatz, die die 8 Items der Dimension (Task&Goals) enthält. Das WAI-I weist gute interne Konsistenzen auf (Cronbachs Alpha der Skala Task&Goal .93). Die Skalennittelwerte der Dimensionen des WAI-I können Werte zwischen 1 und 5 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere therapeutische Allianz widerspiegeln.

Das Inventar zur balancierten Erfassung negativer Effekte von Online-Interventionen (INEP-ON; Ladwig et al., 2014) erfasst negative Effekte von Interventionen aus Perspektive von Patient:innen in verschiedenen Lebens- und Funktionsbereichen. Mit dem Fragebogen kann erfasst werden, ob und in welcher Intensität Verbesserungen und Verschlechterungen aufgetreten sind. Zudem wird differenziert, ob diese auf die Intervention oder andere Lebensumstände zurückgeführt werden.

Die Level of Personality Functioning Scale-Brief Form (LPFS; C. Spitzer et al., 2021) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren mit 12 Items und erfasst das Funktionsniveau der Persönlichkeit dem Hauptkriterium zur Diagnose einer Persönlichkeitsstörung nach dem Alternativen Modell für Persönlichkeitsstörungen in Sektion III des DSM-5. Dies wird operationalisiert über Probleme mit dem Selbst (Selbstopathologie) und Probleme im zwischenmenschlichen Bereich (interpersonale Pathologie). Die deutsche Version verfügt über eine hohe Reliabilität und hohe Korrelation mit dem Schweregrad der Persönlichkeitsstörung nach ICD-11 (Zimmermann et al., 2023). Der LPFS-Summenwert kann Werte zwischen 12 und 48 annehmen, Werte ab 33 entsprechen einem T-Wert von 70 im Vergleich zu einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe (n =2470). Höhere Werte spiegeln ein geringeres Funktionsniveau der Persönlichkeit wider.

Der Fragebogen zur psychischen Gesundheitskompetenz (MHLq) ist eine 29-teilige Skala, die die psychische Gesundheitskompetenz auf vier Dimensionen (Wissen über psychische Probleme, falsche Überzeugungen/Stereotypen, Fähigkeiten zur Hilfesuche und Erste-Hilfe-Maßnahmen, Selbsthilfestrategien) bewertet. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede zwischen Personen mit mehr oder weniger Erfahrung mit psychischer Gesundheit sowie eine gute interne Konsistenz für das Gesamtergebnis (Dias et al., 2018). Der MHLq-Summenwert kann Werte zwischen 29 und 145 annehmen. Höhere Werte spiegeln höhere Gesundheitskompetenz wider.

Zur Abschätzung des Einflusses möglicher konfundierender Variablen wurden folgende weitere Variablen erfasst, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Erfasste mögliche konfundierende Variablen

Moderatoren (zu erfassen vor Randomisierung)	Mediatoren (jeweils zu erfassen nach 8 Wochen und nach 6 Monaten)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungsdauer</li> <li>• Geschlecht und Alter</li> <li>• Psychiatrische Komorbidität</li> <li>• Art der Depression (erstmalig, rezidivierend)</li> <li>• Schweregrad der Depression (PHQ-9 Summenwert bei Randomisierung)</li> <li>• Vorbehandlungen (Antidepressive Medikation, ambulante Psychotherapie, (teil-)stationäre Therapie, vergleichbare KVT-basierte Online-Anwendungen zur Depressionsbehandlung)</li> <li>• Funktionsniveau der Persönlichkeit</li> <li>• Gesundheitskompetenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ambulante Kontakte bei Psychotherapeut:innen oder Psychiater:innen</li> <li>• ambulante Kontakte bei FÄ für Allgemeinmedizin</li> <li>• ambulante Kontakte bei FÄ anderer Fachrichtungen</li> <li>• stationäre Behandlung wegen psychischer Beschwerden, Schlafproblemen, chronischen Schmerzen oder Erschöpfung</li> <li>• Veränderungen in der Medikamenteneinnahme zwischen Baseline und Follow-Up</li> <li>• Nutzung anderer Mental-Health-Apps bzw. Online-Trainings zwischen Baseline- und Follow-Up</li> <li>• Inanspruchnahme alternativer Heilmethoden (z.B. Akupunktur, Osteopathie, Homöopathie, Reiki) zwischen Baseline- und Follow-Up</li> <li>• Inanspruchnahme niedrigschwelliger psychosozialer Angebote (z.B. Selbsthilfegruppen, Beratungsstellen, Sozialpsychiatrischer Dienst) oder Präventionsangebote (z.B. Entspannungstraining) zwischen Baseline- und Follow-Up</li> <li>• Kritische Lebensereignisse, erfasst anhand der Life Event Scale zwischen Baseline- und Follow-Up</li> </ul>

#### 4.2.2.5 Bewertung und Nutzung der Intervention

In der Interventionsgruppe wurden neben den in beiden Gruppen erhobenen Endpunkten und weiteren Maßen zusätzlich das Nutzungsverhalten erhoben.

Zur Bewertung des tatsächlichen Nutzungsverhaltens werden folgende Variablen herangezogen: Tage mit App-Nutzung, Anzahl der beantworteten Fragenblocks und Anzahl der geöffneten Kurs-Kapitel bzw. Übungen, jeweils innerhalb von 8 Wochen und 6 Monaten.

#### 4.2.2.6 Sicherheitsendpunkte

Zur Beurteilung der Sicherheit der Intervention wurden folgende SUEs bzw. UEs definiert, die jeweils nach 8 Wochen und nach 6 Monaten erfasst werden.

- Neuauftreten von Suizidalität im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum (erfasst über Item 9 des PHQ-9)
- Erkrankungen und Verletzungen im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum (Selbstbericht)
- stationäre Behandlungen im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum (Selbstbericht)

#### 4.2.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus einer Wartelistenkontrollgruppe mit Zugang zur üblichen medizinischen Versorgung. Nach der Follow-up-Erhebung (6 Monate nach Randomisierung) erhielt die Kontrollgruppe für ein Jahr Zugang zu MindDoc auf Rezept.

### 4.3 Ethische Erwägungen

Alle Verfahren wurden von der Ethikkommission der LMU München geprüft und die Durchführung der Studie als ethisch unbedenklich eingeschätzt und genehmigt (Ethikkommissions-Projekt-Nr.:

22-0984; Votum erfolgte am 23.01.2023). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert: DRKS00030852 (Registrierungsdatum: 24.01.2023).

## **4.4 Qualitätssicherung der Daten**

### **4.4.1 Erhebung von Studiendaten**

Alle Studiendaten wurden über die Studienplattform Climedo erhoben (ePROs) bzw. protokolliert (eCRFs für telefonische Interviews) und von der MindDoc Health GmbH verwaltet. Zu diesem Zweck wurde zwischen der MindDoc Health GmbH und der Climedo Health GmbH ein Auftragsverarbeitungsvertrag i.S.d. Art 28 Abs 3 Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) geschlossen. Alle mittels der Climedo Software erhobenen Daten werden in Rechenzentren in Frankfurt am Main verarbeitet und gespeichert, betrieben von Amazon Web Services EMEA SARL (38 avenue John F. Kennedy, L-1855, Luxemburg), welches als Auftragsverarbeiter für die Climedo Health GmbH fungiert. Amazon Web Services ist ein derzeit nach ISO 27001, ISO 27017 und ISO 27018 zertifizierter Hosting-Provider. Die ISO 27001-Zertifizierung entspricht in weiten Teilen den Anforderungen des deutschen Bundesamtes für Sicherheit in der Informationstechnik und ist mit diesen kompatibel (z.B. BSI-200). Die ISO 27017 ist ein internationaler Standard zur Absicherung von Cloud-Diensten (Cloud Security), die ISO 27018 bezieht sich primär auf den Schutz personenbezogener Daten (Cloud Privacy). Alle personenbezogenen Daten werden auf Servern in Deutschland gespeichert. Nach Abschluss der Datenerhebung werden die pseudonymisierten Daten durch die MindDoc Health GmbH exportiert und dort in digitaler Form für die Dauer von 10 Jahren entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen aufbewahrt.

Die Nutzung von Climedo trägt wesentlich zur Sicherung der Datenqualität bei, da die Plattform eine GCP-konforme elektronische Datenerfassung (eCRF, ePRO) bietet. Die Plattform gewährleistet durch integrierte Validierungsregeln und Plausibilitätschecks, dass eingegebene Daten direkt bei der Erfassung auf Konsistenz und Vollständigkeit geprüft werden. Zudem ermöglicht die Audit-Trail-Funktion eine lückenlose Nachverfolgung aller Datenänderungen, was die Transparenz und Nachvollziehbarkeit erhöht. Automatische Benachrichtigungen und Erinnerungen unterstützen Studienpersonal und Teilnehmer dabei, Zeitpläne und Protokollvorgaben einzuhalten, wodurch die Datenqualität weiter verbessert wird. Daten, die in ePRO erfasst werden, können dabei ausschließlich von den jeweiligen Teilnehmer:innen verändert werden. In den eCRFs ist eine nachträgliche Änderung von Daten durch autorisiertes Studienpersonal möglich, die ist über den Audit-Trail jederzeit nachvollziehbar. Durch die zentrale und sichere Speicherung der Studiendaten in einer cloudbasierten Umgebung wird der Zugang für autorisierte Nutzer erleichtert, während gleichzeitig die Einhaltung datenschutzrechtlicher Anforderungen sichergestellt wird.

Alle Daten, die von den Teilnehmer:innen erhoben werden, wurden mit einem achtstelligen Code aus zufälligen Ziffern und Buchstaben versehen und gespeichert. Im Sinne des Grundsatzes der Datensparsamkeit wurden Name und Kontaktdaten nur von solchen Teilnehmer:innen erhoben, bei denen im Screening keine Ausschlusskriterien erfüllt sind.

In der Studiendatenbank wurde eine Liste hinterlegt, auf der die Namen den Nummern- und/oder Buchstabencodes zugeordnet sind. Diese Liste ist in der Studiendatenbank in einem gesondert geschützten Bereich hinterlegt und kann nur von autorisierten Mitgliedern des Studienteams eingesehen werden. Diese technischen und organisatorischen Maßnahmen gewährleisten, dass die

erhobenen Daten durch unbefugte Personen nicht zugeordnet werden können. Diese Pseudonymisierung der Daten ermöglichte es, die Studienabläufe zu organisieren und Daten aus verschiedenen Erhebungszeitpunkten eindeutig den Teilnehmer:innen zuzuordnen. Die Pseudonymisierungsliste ist nur den autorisierten Mitgliedern des Studienteams zugänglich und wird nach Abschluss der Studie, spätestens aber nach 10 Jahren vernichtet.

Alle gesammelten Daten werden in Übereinstimmung mit dem nationalen Recht und der GDPR behandelt. Alle personenbezogenen Daten und Informationen, die sich auf Gesundheit, Geschlecht oder Alter beziehen, werden gemäß den internationalen und nationalen Datenschutzrichtlinien gespeichert und behandelt. Jede Veröffentlichung, die aus den personenbezogenen Daten abgeleitet wird, wird so präsentiert, dass es unmöglich ist, Einzelpersonen zu identifizieren, indem nur auf Statistiken auf Gruppenebene Bezug genommen wird.

Die Teilnehmer:innen haben das Recht, ohne Angabe von Gründen die Löschung ihrer Datensätze vor der Vernichtung der Pseudonymisierungsliste zu verlangen.

#### **4.4.2 Erhebung von App-Nutzungsdaten**

Um die digitale Gesundheitsanwendung nutzen zu können, müssen die Studienteilnehmer:innen sich in der App ein Benutzerkonto einrichten. Dort werden ein Name sowie eine E-Mail-Adresse erfragt, wobei die Studienteilnehmer:innen selbst entscheiden können, ob sie dieselbe E-Mail-Adresse verwenden möchten wie für die Studienteilnahme oder eine andere. Die angegebene E-Mail-Adresse wurde unabhängig von den Studiendaten direkt bei der MindDoc Health GmbH gespeichert.

Bei der Nutzung der App werden zusätzlich Nutzungsdaten generiert (Antworten auf Fragen in der App, Stimmungsratings, Nutzung von Kursen und Übungen). Auch diese werden direkt bei der MindDoc Health GmbH gespeichert. Diese Nutzungsdaten können zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen mit den Studiendaten zusammengeführt werden. Dies erfolgt in pseudonymisierter Form, und zwar über personalisierte Zugangscodes für die App und eine damit verknüpfte User ID, die aus einer 16-stelligen Kombination von Buchstaben und Zahlen besteht. Alle im Rahmen der App erhobenen Daten werden in einem Hochsicherheits-Rechenzentrum mit Standort in Frankfurt am Main verarbeitet und gespeichert. Das Rechenzentrum wird betrieben von Google Limited (Gordon House, Barrow Street, Dublin 4, Irland), welches als Auftragsdatenverarbeiter für die MindDoc Health GmbH fungiert. Dieses Rechenzentrum ist ein nach ISO 27001, ISO 27017 und ISO 27018 zertifizierter Hosting-Provider, der von der international anerkannten Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Ernst & Young geprüft und zertifiziert wurde. Alle personenbezogenen Daten werden auf Servern in Deutschland gespeichert. Für die Verarbeitung von Gesundheitsdaten gem. Art. 9 Abs. 2 lit. h DS-GVO innerhalb der App wird eine gesonderte Einwilligung eingeholt, ohne die die App nicht nutzbar ist. Unabhängig vom Recht auf Datenlöschung gem. Art. 17 DS-GVO können die in der App erhobenen Daten direkt in der App im Bereich "Einstellungen → Daten & Sicherheit" jederzeit vom Server gelöscht werden. Vorher können diese mittels einer Export-Funktion auf das eigene Gerät übertragen werden.

Sämtliche Kommunikation zwischen den Benutzer:innen und der technischen Plattform erfolgt ausschließlich auf Basis der jeweils aktuellsten Verschlüsselungstechnologie. Die Verschlüsselung erfolgt automatisch und erfordert keinen Eingriff durch die Nutzer:innen. Ein oder mehrere Verschlüsselungsmechanismen werden dabei verwendet. Beispielsweise werden alle neu auf nicht flüchtigem Speicher gespeicherten Daten gemäß dem Standard AES-256 verschlüsselt, wobei jeder

Verschlüsselungsschlüssel wiederum mit einem Satz von Masterschlüsseln verschlüsselt wird, die regelmäßig durchgewechselt werden. Der Zugriff auf das individuelle Nutzerprofil und die darin durch den User hinterlegten Daten erfolgt ausschließlich durch eine individuelle Usernamen-Passwort-Kombination, die ausschließlich dem Benutzer bekannt ist. Die Benutzer:innen bestimmen ihre Passwörter selbst. Hierbei werden bestimmte Zwangsanforderungen an das gewählte Passwort gestellt, so dass jedes Passwort ein Mindestmaß an Sicherheit erreichen muss. Ein Algorithmus überprüft beim Erstellen des Passwortes, wie sicher dieses ist und informiert die Nutzer:innen in Echtzeit darüber. Vergessene Passwörter können nicht wiederhergestellt werden, da diese ausschließlich in verschlüsselter Form auf dem Server gespeichert werden. Stattdessen wird dem Benutzer bzw. der Benutzerin ein Link per E-Mail gesendet, mit welchem ein neues Passwort vergeben werden kann. MindDoc trifft zudem eine Vielzahl von Vorkehrungen zum Schutz persönlicher Daten und um Missbrauch zu verhindern. Die Anwendung kommuniziert mit dem Server über verschlüsselte Verbindungen mittels TLS (Transport Layer Security) bzw. HTTPS, wodurch verhindert wird, dass Dritte die Daten während dem Senden (d.h. "In transit") unberechtigterweise auslesen können. Sowohl Server als auch Datenbanken befinden sich hinter Firewalls, um den Zugriff auf Daten während der Speicherung (d.h. "at-rest") bzw. während einer Verarbeitung (d.h. "in process") zu verhindern. Zur unabhängigen Überprüfung der Systemsicherheit, werden zudem mindestens einmal jährlich durch ein extern beauftragtes IT-Sicherheits-Unternehmen Testangriffe (sog. Penetrationstests) auf die bereitgestellten Server ausgeführt und versucht, testweise unerlaubten Zugriff auf diese zu erlangen.

#### **4.4.3 Weiterverarbeitung der Daten**

Alle studienrelevanten Daten wurden nach dem Export auf einem geschützten Laufwerk abgelegt. Der Zugriff ist autorisierten Mitgliedern des Studienteams vorbehalten. Alle Daten wurden ausschließlich in pseudonymisierter Form abgelegt und die Dateien wurden gegen jegliche Bearbeitung gesperrt. Eine Veränderung von Werten in den Rohdaten an diesem Ablageort ist unzulässig.

Für die weitere Verarbeitung wurden Datensätze mit relevante Rohdaten und aggregierte Daten (z.B. Summenwerte, berechnete Variablen) sowie sämtliche Skripte zur Aggregation der Daten und zur Durchführung der statistischen Analysen in einem privaten Github-Repository abgelegt. Insofern Korrekturen an Daten erforderlich waren, erfolgten diese über Analyse-Skripte. Zusätzlich wurden alle vorgenommenen Korrekturen im Studienhandbuch dokumentiert. Die Verwendung von GitHub unterstützt die Sicherung der Datenqualität, indem eine versionierte, nachvollziehbare und kollaborative Bearbeitung der Studiendaten und Analyse-Skripte ermöglicht wird. Alle Änderungen an Datensätzen, Code und Dokumentationen wurden in einem zentralen Repository gespeichert und können mittels eines Audit-Trails lückenlos nachverfolgt werden. Dies gewährleistet Transparenz und Reproduzierbarkeit bei der Datenverarbeitung. Gleichzeitig erlaubt die integrierte Funktionalität für Pull-Requests und Code-Reviews eine systematische Prüfung aller Änderungen durch qualifizierte Teammitglieder, bevor diese übernommen werden. GitHub erhöht dadurch nicht nur die Qualität der Datenanalyse, sondern stellt auch sicher, dass die Verarbeitungsschritte den Anforderungen der Good Clinical Practice (GCP) entsprechen.

## 4.5 Population der Versuchspersonen für die klinische Studie

Teilnehmer:innen wurden über Pressemitteilungen, Kampagnen in den Sozialen Medien sowie über kooperierende Hausarztpraxen rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte zwischen Februar 2023 und Juli 2014. In die Studie wurden 571 Teilnehmer:innen aufgenommen.

### 4.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer diagnostizierten Depression (F32.0, F32.1, F33.0, F33.1); Diagnosesicherung per klinischem Telefoninterview (Mini-DIPS)</li> <li>• voll geschäftsfähig, Wohnsitz in Deutschland und ausreichende Deutsch-Kenntnisse</li> <li>• Zugang zu eigenem Smartphone und Internet, Bereitschaft sowie körperliche und geistige Fähigkeit, die App regelmäßig zu nutzen und die Fragebögen auszufüllen</li> </ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laufende oder geplante Psychotherapie bei Studienbeginn</li> <li>• laufende oder geplante stationäre Behandlung wegen psychischer Erkrankung bei Studienbeginn</li> <li>• Veränderungen in antidepressiv wirksamer Medikation in den letzten 4 Wochen</li> <li>• Suizidalität (PHQ-9 Item 9 &gt;0)</li> <li>• bipolare Störung, psychotische Störung oder Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte bzw. Verdacht auf Störung durch Substanzgebrauch</li> <li>• Anwendung der MindDoc App oder vergleichbarer digitaler Anwendungen bei Studieneinschluss oder in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss</li> </ul>

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt geprüft: Im Screeningfragebogen kamen neben eines Bogens zur Erhebung von Ausschlusskriterien und soziodemografischen Variablen der PHQ-9 (siehe Abschnitt 4.2.2.2) sowie AUDIT und der DUDIT zum Einsatz.

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Mänz et al., 2007) und Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT; Berman et al., 2016) sind Screening-Verfahren, mit denen Interessent:innen mit Verdacht auf eine Störung im Zusammenhang mit Substanzen identifiziert und bei Überschreiten der Cut-Off-Werte (>10 bzw. >1) aus der Studie ausgeschlossen werden können. Laufende oder geplante Behandlungen wurden wie folgt erfragt: "Befinden Sie sich zur Zeit in ambulanter psychotherapeutischer Behandlung?", "Haben Sie einen Termin für die Aufnahme einer ambulanten psychotherapeutischen Behandlung in den nächsten 8 Wochen?" und "Befinden Sie sich zur Zeit in einer stationären oder tagesklinischen psychiatrischen, psychosomatischen oder psychotherapeutischen Behandlung oder ist eine solche geplant?". Eine Beantwortung einer der Fragen mit "ja" führte zum Abbruch des Screenings.

Interessent:innen mit laufender oder zeitnah geplanter ambulanter oder stationärer psychotherapeutischer Behandlung wurden von der Studie ausgeschlossen, um zu gewährleisten, dass die erreichten Verbesserungen in den Endpunkten auf die Nutzung der digitalen Intervention zurückzuführen sind. Der Ausschluss von Interessent:innen mit schweren psychischen Erkrankungen erfolgte aufgrund klinischer Überlegungen.

Im Diagnostischen Gespräch kam das Mini-DIPS Open Access (Margraf & Cwik, 2017) zum Einsatz. Als Kurzfassung des DIPS Open Access ermöglicht es eine schnelle und dennoch zuverlässige diagnostische Beurteilung psychischer Störungen nach DSM-5 und ICD-10. Für die spezifischen Zwecke der Studie kamen die Sektionen Affektive Störungen, Angststörungen, Essstörungen, Zwangsspektrumsstörungen, Traumafolgestörungen und Somatische Belastungen zum Einsatz. Die

Sektion Traumafolgestörungen wurde gekürzt verwendet, hier wurde aufgrund der besonderen Gesprächssituation des telefonischen Interviews nur eine Verdachtsdiagnose einer Traumafolgestörung erfasst, jedoch keine differenzialdiagnostische Einschätzung vorgenommen. Das Interview wurde von in dem Verfahren trainierten Psychologischen Psychotherapeut:innen bzw. Psychotherapeut:innen in Ausbildung unter Supervision durch eine Psychologische Psychotherapeutin durchgeführt. Interessent:innen, die die Ausschlusskriterien erfüllten, erhielten ausführliche Informationen über Behandlungsmöglichkeiten.

#### **4.5.2 Fallzahlplanung**

Primärer Endpunkt ist der Gruppenunterschied in der depressiven Symptomatik (PHQ-9 Summenwert) nach 8 Wochen. Der Effekt bezüglich des primären Endpunkts wurde mittels zweiseitigem t-Test bestimmt. Basierend auf den Ergebnissen einer Vorstudie wurde ein Effekt von  $d = .4$  (Cohen's d) erwartet sowie von einer Dropoutrate von 40% ausgegangen. Um den erwarteten Unterschied zwischen der Interventions- und der Wartekontrollgruppe mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  auch in der Per-Protocol bzw. Completer-Analyse aufzudecken, war eine Stichprobe von insgesamt  $N=570$  Teilnehmer:innen notwendig.

#### **4.5.3 Stichprobengröße**

Die Gesamtstichprobe der Studie umfasste 571 Teilnehmer:innen ( $n_{IG} = 281$ ,  $n_{KG} = 290$ ).

#### **4.6 Behandlung und Zuordnung**

Auf einer frei zugänglichen Website konnten sich Interessierte über die Studie informieren. Dort wurden schriftliche Informationen über die Studie, die Intervention, die Randomisierung, die Bewertungen und die Datenverarbeitung gegeben, die auch zum Download bereitstanden. Die Teilnahme an den Erhebungen setzte eine explizite Einwilligung voraus, diese wurde über eine Checkbox in einem Online-Formular eingeholt. Alle Erhebungen im Rahmen dieser Studie wurden über eCRFs und ePROs in einer von der Firma Climedo bereitgestellten Studienplattform durchgeführt.

Die Studienteilnahme umfasste ein Online-Screening, ein klinisches Interview per Telefon sowie 3 weitere Online-Befragungen. In der Interventionsgruppe umfasste sie zusätzlich die Möglichkeit zur Nutzung der digitalen Gesundheitsanwendung.

Interessent:innen erhielten zunächst schriftliche Informationen zum Studienablauf und willigen explizit in die Studienteilnahme ein. Nach der Einwilligung erhielten die Interessent:innen Zugang zum Screeningfragebogen, auf dem die Ein- und Ausschlusskriterien erhoben wurden. Die Bearbeitung dauerte etwa 5 Minuten. Interessent:innen, bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden dann zum diagnostischen Gespräch eingeladen. Die diagnostischen Interviews (Mini-DIPS) wurden telefonisch von Psychotherapeut:innen (in Ausbildung) unter Supervision durchgeführt. An das diagnostische Interview schloss sich dann die eigentliche Eingangsbefragung für die Studie an. Diese fand wieder in Form einer Online-Erhebung statt.

Nach Abschluss der Baseline-Erhebung wurden die Teilnehmer:innen nach dem Zufallsprinzip entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe im Verhältnis 1:1 zugewiesen, wobei eine Stratifizierung nach Geschlecht, Diagnose und Vorbehandlung erfolgte. Auch diese erfolgte

automatisch im Rahmen der Erhebungsplattform, in der die Randomisierungslisten hinterlegt worden waren. Nach Abschluss der Randomisierung wurden die Teilnehmerinnen über eine automatisch versendete E-Mail über die Zuordnung informiert.

Die Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe erhielten per E-Mail ihren persönlichen Freischaltcode für MindDoc auf Rezept mit der Empfehlung, die App mindestens 8 Wochen lang zu nutzen. Bei technischen Problemen konnten sie sich jederzeit an die Studienleitung sowie den Kundenservice von MindDoc wenden.

Die Erhebungen 8 Wochen (Post) sowie 6 Monate nach der Baseline (Follow-Up) erfolgten für beide Gruppen identisch über Online-Umfragen über die Studienplattform. Hierzu erhielten die Teilnehmer:innen eine Einladung per E-Mail sowie bis zu 6 Erinnerungen (nach 1, 3, 5, 7, 14 und 21 Tagen). Einladungen und Erinnerungen wurden automatisiert versendet. Für die Beantwortung der Fragebögen wurde eine 28-tägige Karenzzeit eingeräumt, danach war eine Beantwortung nicht mehr möglich und die entsprechenden Werte wurden als fehlend gekennzeichnet.

Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe erhielten erst nach individuellem Abschluss der Studie Zugang zur App.

Interessierte, die aufgrund von schweren Symptomen oder Suizidalität nicht an der Studie teilnehmen konnten, erhielten ausführliche schriftliche Informationen über Behandlungsmöglichkeiten, u.a. zur Psychotherapeutischen Sprechstunde, zur Terminservicestelle und zu nationalen Krisendiensten.

Die zu erfassenden Daten pro Erhebungszeitpunkt sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Der Studienablauf ist in Abbildung 1 (siehe Abschnitt 4.2.2.1) grafisch dargestellt.

Tabelle 3: Zu erfassende Daten pro Erhebungszeitpunkt

Screening	diagnostisches Gespräch	Eingangsbefragung	Nacherhebungen nach 8 Wochen bzw. 6 Monaten
soziodemografische Daten, PHQ-9, AUDIT, DUDIT, Fragebogen zu Vorbehandlungen, Kontaktdaten	Mini-DIPS	PHQ-9, GAD-7, AQoL-8D, PF-SB, LPFS-BF, MHLq	PHQ-9, GAD-7, AQoL-8D, PF-SB, WAI (nur Interventionsgruppe), INEP-ON, Fragebogen zu anderen Behandlungen, Fragebogen zu SAEs/AEs, Fragebogen zu Lebensereignissen, HAM-D6 (nur nach 8 Wochen)

#### 4.7 Nachuntersuchung in der Klinischen Studie

Sechs Monate nach Randomisierung erfolgte eine weitere Erhebung der Endpunkte (Follow-up-Erhebung).

#### 4.8 Statistische Analyse

Sämtliche statistische Analysen wurden mit der Software R (Version 4.0.4) unter Verwendung der R-Pakete psych, stats, vtable, gt, data.table, tidyverse, kableExtra, mice, miceadds, parallel, sirus und RefBasedMI durchgeführt.

Alle Analysen wurden gemäß den Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements (Moher et al., 2010) durchgeführt.

## **4.8.1 Statistische Prinzipien**

### **4.8.1.1 Konfidenzintervalle und p-Werte**

Alle statistischen Tests sind zweiseitig und wurden mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Alle dargestellten Konfidenzintervalle betragen 95% und sind zweiseitig. Da es nur einen primären Endpunkt gibt, wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Sekundäre Endpunkte wurden exploratorisch untersucht.

### **4.8.1.2 Analysepopulationen**

Die Intention-to-Treat-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, unabhängig von ihrer Teilnahmeberechtigung, entsprechend der Behandlung, für die sie randomisiert wurden.

Die Per-Protocol-Analysepopulation besteht aus Patient:innen, die nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugewiesen wurden, für die sowohl eine Baseline- als auch die Post- bzw. Follow-up-Messung des zu betrachteten Outcomes vorliegt und bei denen keine der im Statistischen Analyseplan gelisteten weiteren Protokollverletzungen (keine Nutzung der App während des Interventionszeitraums in der Interventionsgruppe, Nutzung der App während des Interventions- und Follow-up-Zeitraums in der Kontrollgruppe, nachweisliche Nutzung der App schon vor dem Randomisierungsdatum) verzeichnet wurden.

## **4.8.2 Primäre Wirksamkeitsanalysen**

Zur Schätzung der Interventionseffekte wurden für jeden Endpunkt und jeden Erhebungszeitpunkt jeweils eine ANCOVA durchgeführt. In das Modell wurden neben dem Baseline-Wert auch die Stratifizierungsmerkmale (Diagnose, Vorbehandlung, Geschlecht) der Randomisierung aufgenommen. Ergaben sich statistisch signifikante Baseline-Gruppenunterschiede, so wurden die betreffenden Variablen ebenfalls als Kovariaten aufgenommen. Die Analysen wurden auf der Intention-to-Treat (ITT)-Basis in multipel imputierten Daten auf Basis aller Teilnehmer:innen, von denen zum ersten Messzeitpunkt (Randomisierungszeitpunkt) Daten vorhanden sind, durchgeführt. Fehlende Werte aus der Post-Erhebung und Follow-Up-Erhebung wurden unter Verwendung aller verfügbaren zu Baseline erhobenen Informationen (Symptomschwere, Gesundheitskompetenz, Patientensouveränität, Lebensqualität, Ausprägungen von Persönlichkeitseigenschaften, demografische Informationen) durch Anwendung einer iterativen Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode auf der Grundlage der anfänglichen Behandlungszuweisung imputiert. Dazu wurden Imputationen für 100, 150, 200, 300, 400, 500 Iterationen berechnet. Anschließend wurde der Index für den Anteil fehlender Information (fraction of missing information, FMI) für alle mehrfach imputierten Datensätze bestimmt. Der FMI liegt zwischen 0 und 1 (wobei 1 bedeutet, dass 100 % der Informationen fehlen, die für die geplanten Schlussfolgerungen erforderlich sind) und ist ein zuverlässiger Indikator für die Gültigkeit von Schlussfolgerungen auf der Grundlage imputierter Datensätze (Madley-Dowd et al., 2019). Für die folgenden Analysen wurde die Anzahl der Imputationen gewählt, die keine weitere Verbesserung des FMI im Vergleich zu den vorherigen Imputationen zur Folge hat. Die statistischen Kennwerte wurden unter Anwendung der Rubin-Regeln über die multipel imputierten Datensätze aggregiert.

#### 4.8.3 Analyse der klinischen Relevanz

Zur Bestimmung der klinischen Relevanz der Veränderungen wurde in jeder Gruppe der Prozentsatz der Teilnehmer:innen bestimmt, die Verbesserungen der depressiven Symptomatik aufwiesen, die 1) 5 oder mehr Punkte im PHQ-9 Summenwert (Löwe et al., 2004) bzw. 2) 1,7 oder mehr Punkte im PHQ-9 Summenwert (Kounali et al., 2022) betragen. Der in Löwe 2004 genannte Wert von 5 Punkten basiert nicht auf einer longitudinalen kreuzvalidierten Erhebung, sondern entspricht zwei Standardmessfehlern, die auf Basis der in dieser Studie ermittelten Reliabilitäten berechnet wurden. In der Studie von Kounali 2022 wurden longitudinale und mit Interviews kreuzvalidierte Erhebungen auf minimale klinisch relevante Veränderungen untersucht für einen Interventionszeitraum von 8 Wochen untersucht. Dieses Zeitfenster entspricht auch dem Interventionszeitraum in dieser Studie. Zusätzlich zu diesen beiden Analysen mit einem empirisch basierten Response-Kriterium wurde eine weitere Analyse mit dem Responsekriterium „50 % Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert“ durchgeführt. Für alle Responderanalysen wurde das Odds Ratio mit einem 95% Konfidenzintervall berechnet. Die Analysen erfolgten jeweils sowohl in der ITT- als auch in der Per-Protocol-Stichprobe.

#### 4.8.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Evaluation der Robustheit der aufgedeckten Effekte wurden die Wirksamkeitsanalysen auf folgenden Datengrundlagen wiederholt:

- Per Protocol Analyse. Hier wurden Teilnehmer:innen ausgeschlossen, die gegen das Protokoll verstoßen haben (Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe, die die App im Interventionszeitraum nicht genutzt haben, Teilnehmer:innen aus der Kontrollgruppe, die die App während der Interventions- und Follow-up-Periode genutzt haben, Teilnehmer:innen aus beiden Gruppen, die die App nachweislich schon vor dem Randomisierungsdatum genutzt haben, Teilnehmer:innen aus beiden Gruppen, die nicht an der Post bzw. Follow-up Erhebung teilgenommen haben).
- Intention-To-Treat-Analyse, bei der fehlende Daten gemäß des Last-Observation-Carried-Forward-Prinzips imputiert wurden.
- Intention-to-Treat-Analyse mit referenzbasierter Imputation (jump to reference-Verfahren). Hier wurden Imputationen über 100 Iterationen berechnet und die statistischen Kennwerte werden unter Anwendung der Rubin-Regeln über die multipel imputierten Datensets aggregiert.

#### 4.8.5 Subgruppenanalysen

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde in den nachfolgend aufgeführten präspezifizierten Subgruppen wiederholt:

- Teilnehmer:innen zwischen 18 und 65 Jahren
- Teilnehmer:innen über 65 Jahren
- Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0)
- Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1)
- Frauen
- Männer
- Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie

- Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie
- Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie
- Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie
- Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum
- Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum

Vorige Psychotherapie wurde über die Frage "Wie viele Psychotherapiesitzungen haben Sie in der Vergangenheit bereits in Anspruch genommen?" erfasst. Teilnehmer:innen, die hier mit "Keine Sitzung" antworten, werden der Subgruppe "Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie" zugeordnet. Alle anderen Teilnehmer:innen werden der Subgruppe "Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie" zugeordnet.

Pharmakotherapie wurde über die Fragen "Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?" (ja/nein) und "Welche Medikamente sind das?" (Freitext) erfasst. Um die Teilnehmerinnen den Subgruppen "Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie bzw. Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie" zuzuordnen, wurden die Freitextangaben durch zwei klinische Expert:innen unabhängig voneinander gesichtet und in eine neue Variable "laufende Psychopharmakotherapie" (ja/nein) codiert. "Ja" wird codiert, wenn Medikamente aufgeführt wurden, die zur Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt werden. "Nein" wird codiert, wenn die Frage "Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?" mit "Nein" beantwortet wurde oder wenn keine Medikamente aufgeführt wurden, die zur Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt werden. Bei fehlender Übereinstimmung der Kodierung der beiden klinischen Expert:innen erfolgt eine Klärung im Team mit dem Ziel, ein übereinstimmendes Urteil herbeizuführen.

Als schwerwiegende Erkrankungen wurden alle Erkrankungen betrachtet, die eine stationäre Behandlung erfordern. Dies wurde über die Frage "Mussten Sie in den letzten 8 Wochen/6 Monaten über Nacht im Krankenhaus behandelt werden?" erfasst. In der Subgruppenanalyse wurden Teilnehmer:innen berücksichtigt bzw. nicht berücksichtigt, die die Frage zum Erhebungszeitpunkt nach 8 Wochen oder nach 6 Monaten mit "ja" beantwortet haben.

Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppen wurden folgende Subgruppen untersucht:

- Teilnehmer:innen mit komorbiden psychischen Erkrankungen
- Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankungen
- Teilnehmer:innen, die im Studienzeitraum keine psychotherapeutische Behandlung erhalten haben
- Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten
- Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten
- Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit
- Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit

Komorbide psychische Erkrankungen wurden anhand der Angaben aus dem diagnostischen Interview (Mini-DIPS) identifiziert.

Eine psychotherapeutische Behandlung wurde angenommen, wenn eine Teilnehmer:in zum Post- bzw. Follow-up-Zeitpunkt mehr als zwei psychotherapeutische Einzel- oder Gruppensitzungen in den letzten 8 Wochen bzw. 6 Monaten angab.

Die Zuordnung zu den Teilgruppen mit höherer bzw. geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten erfolgte anhand eines Mediansplits auf der Grundlage des Baseline-Summenwertes des Fragebogens zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB).

Die Zuordnung zu den Teilgruppen mit bzw. ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit erfolgte anhand des Summenwertes der Level of Personality Functioning Scale-Brief, hier wurde ein Cutoff-Wert von 33, welcher einem T-Wert von 70 (98. Perzentil) im Vergleich zu einer Normstichprobe entspricht (C. Spitzer et al., 2021), zugrunde gelegt.

#### **4.8.6 Sicherheitsanalysen**

Zur Beurteilung der Sicherheit der Intervention wurden folgende SUEs bzw. UEs definiert, die jeweils nach 8 Wochen und nach 6 Monaten erfasst wurden:

- Verschlechterung der depressiven Symptomatik um mehr als 4 Punkte im PHQ-9 im Vergleich zur Baseline
- Neuauftreten oder Verschlechterung von Suizidalität im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum (erfasst über Item 9 des PHQ-9 und Item 19 des INEP-ON)
- Erkrankungen und Verletzungen im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum (Selbstbericht)
- stationäre Behandlungen im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum (Selbstbericht)

Gruppenunterschiede wurden je nach Erfüllung der Voraussetzungen mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact-Test (z.B. bei nicht-metrischem Skalenniveau, kleinen Teilstichproben und/oder gravierender Heteroskedastizität) untersucht.

#### **4.8.8 Weitere Analysen**

##### ***4.8.8.1 Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik***

Die Auswertung des HAM-D erfolgt auf Basis der vorhandenen Daten, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Zur Schätzung der Interventionseffekte wurde analog zur primären Wirksamkeitsanalyse eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt.

##### ***4.8.8.2 App-Nutzung***

Für die Interventionsgruppe wurden deskriptive Analysen zur App-Nutzung durchgeführt. Berücksichtigt werden die Tage mit Nutzung, die Zahl der beantworteten Fragenblöcke sowie die Anzahl der geöffneten Übungen innerhalb von 8 Wochen und 6 Monaten.

##### ***4.8.8.3 Therapeutische Allianz***

Die Auswertung des WAI erfolgte auf Basis der vorhandenen Daten, fehlende Werte wurden nicht imputiert.

#### **4.8.8.4 Nebenwirkungen**

Die Auswertung des INEP-ON wurde getrennt für die beiden Zeitpunkte (nach 8 Wochen, nach 6 Monaten) sowohl auf Itemebene (siehe Tabelle 10) als auch zusammengefasst vorgenommen. Sie erfolgte auf Basis der vorhandenen Daten, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Bei den Items 1 bis 10 erfolgte die Erfassung mittels eines bipolaren Itemformats, hier wird auf einer Skala von -3 bis 3 erfragt, inwieweit die befragten Lebensbereiche verbessert, verschlechtert oder unverändert geblieben sind. In der Auswertung auf Itemebene wird Zahl und Anteil der Teilnehmer:innen berichtet, die eine Verschlechterung angeben, also einen Punktwert von -1 oder kleiner erreichen. Bei den Items 11 bis 22 liegt ein unipolares Antwortformat (trifft gar nicht zu, trifft ein wenig zu, trifft teilweise zu, trifft völlig zu) vor. In der Auswertung auf Itemebene wird Zahl und Anteil der Teilnehmer:innen berichtet, die nicht die Option "trifft gar nicht zu" angegeben haben.

Zusätzlich wurde für jede:n Teilnehmer:in in der Interventionsgruppe ein Summenwert über die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen der MindDoc-App gebildet. Eine Nebenwirkung liegt vor, wenn für das Item eine Verschlechterung (Codierung -3 bis -1 bei Items 1 bis 10) bzw. ein Zutreffen angegeben ist und zusätzlich die Attribution „Auf die MindDoc-App“ (oder auch beide Attributionen, „Auf die MindDoc-App“ und „Andere Lebensumstände“) angegeben wird. Darüber hinaus wurde auf Basis des Summenwerts noch eine dichotom codierte Variable berechnet, die angibt, ob Teilnehmer:innen eine oder mehrere Nebenwirkungen berichten (codiert als 1) oder nicht (codiert als 0). Die Ergebnisse dieser Auswertungen werden in Form von Verteilungsmaßen (Mittelwert, Median, Standardabweichung) sowie Häufigkeiten (n, %) in Textform berichtet.

Falls bei den Items 21 und 22 ein Zutreffen angegeben wird, besteht zusätzlich die Möglichkeit für Freitexteingaben durch die Teilnehmerinnen. Diese Freitextangaben, sowie die Antworten auf die Zusatzfrage "Gesundheits-Apps" und ihre Ergebnisse sind sehr individuell. Haben Sie in den letzten 8 Wochen andere Erfahrungen gemacht, die Sie mitteilen möchten? Möchten Sie diesem Fragebogen etwas hinzufügen?" wurden qualitativ ausgewertet, um Hinweise auf weitere unerwünschte Wirkungen zu erhalten.

#### **4.8.8.5 Moderatoren des Interventionseffektes**

Zusätzlich zu den präspezifizierten und weiteren Subgruppenanalysen wurde auf der Grundlage des Complete-Case-Samples eine Moderatoren und Mediatorenanalyse ([Kraemer et al., 2002](#)) durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die die Wirksamkeit der Intervention beeinflussen und deren Wechselwirkungen zu untersuchen.

Für die Analysen wurden folgende Variablen als potenzielle Moderatoren und Mediatoren des primären Endpunktes (PHQ-9-Summenwert nach 8 Wochen) untersucht: Baseline-Summenwerte von GAD-7 (allgemeine Angstsymptomatik), AQoL-8D (Lebensqualität), PF-SB (Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten), LPFS-BF (Funktionsniveau der Persönlichkeit), MHLq (psychische Gesundheitskompetenz), Anzahl der komorbiden psychischen Erkrankungen, Schweregrad der Depression nach klinischen Urteil, Anzahl der vorliegenden Haupt- und Nebensymptome der Depression im klinischen Interview, Erkrankungsdauer, Anzahl der komorbiden psychischen Erkrankungen, gleichzeitige pharmakotherapeutische Behandlung der Depression, gleichzeitige psychotherapeutische Behandlung der Depression, Alter, Geschlecht. Zunächst wurden Korrelationen zwischen dem primären Endpunkt und allen potenziellen Moderatoren und Mediatoren berechnet. Variablen, die nicht signifikant (d.h.  $p \geq .05$ ) mit dem

primären Endpunkt korrelierten, wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Proxy-Variablen entfernt. Eine Variable wurde als Proxy für eine andere Variable betrachtet, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) beide Variablen korrelieren signifikant mit dem primären Endpunkt, 2) beide Variablen korrelieren signifikant miteinander, 3) beide Variablen wurden zum gleichen Zeitpunkt gemessen und 4) beide Variablen spiegeln zusammenhängende psychologische Konstrukte wider.

Um zu evaluieren, ob die so bestimmten Variablen Moderatoren des primären Endpunkts darstellten, wurde für jede Variable eine lineare Regression durchgeführt, in der Interaktionseffekt zwischen dem Baselinewert der jeweiligen Variable und der Gruppe auf den primären Endpunkt untersucht wurde. Um zu evaluieren, ob die so bestimmten Variablen Mediatoren des primären Endpunkts darstellten, wurde für jede Variable eine lineare Regression durchgeführt, in der Haupt- und Interaktionseffekt zwischen der jeweiligen Variable und der Gruppe auf den primären Endpunkt untersucht wurde. Insofern mehrere Moderatoren bzw. Mediatoren für den primären Endpunkt identifiziert wurden, wurde zuletzt eine multiple lineare Regression durchgeführt, um deren kombinierten Einfluss zu untersuchen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Datum des Beginns der klinischen Studie

13.02.2023

### 5.2 Datum des Studienabschlusses

Last Participant In: 08.07.2024

Last Participant Out: 08.01.2025

### 5.3 Verfügbarkeit von Versuchspersonen

Die Teilnehmer:innen wurden zwischen Februar 2023 und Juli 2024 deutschlandweit rekrutiert. Allen Teilnehmer:innen wurde die App kostenlos bereitgestellt.

Von 7.170 Personen, die Interesse an der Teilnahme an der APPSY-Studie bekundet und ihre Einwilligung erteilt haben, wurden 6599 Personen aus mindestens einem der folgenden Gründe ausgeschlossen:

- Ausschluss nach Screening
  - minderjährig n = 86
  - Wohnort außerhalb Deutschlands n = 47
  - kein Zugang zu einem Smartphone n = 24
  - laufende psychotherapeutische Behandlung n = 2006
  - geplante psychotherapeutische Behandlung n = 181
  - laufende oder geplante stationäre Behandlung n = 541
  - bipolare Störung, psychotische Störung oder Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte n = 636
  - PHQ-9 < 10 Punkte n = 676

- Suizidalität n = 1402
- Hinweis auf Alkoholmissbrauch n = 345
- Hinweis auf Drogenmissbrauch n = 73
- keine Kontaktdaten angegeben n = 253
- Änderung in antidepressiver Medikation in den letzten 4 Wochen n = 4
- Nutzung digitaler Intervention in letzten 12 Monaten n = 12
- Ausschluss nach Interview
  - keine Depressionsdiagnose n = 76
  - schwere depressive Episode n = 27
  - Bipolare Störung n = 10
  - Suizidalität n = 7
- Sonstige Ausschlussgründe
  - Nicht für Interview erreichbar n = 417
  - Baseline-Erhebung unvollständig n = 29

#### **5.4 Angaben zu den Versuchspersonen**

In die Studie aufgenommen wurden 571 Teilnehmer:innen. Davon wurden 499 über soziale Medien, 16 über die Ärzt:innen, die auf die Studie aufmerksam gemacht hatten, und 56 über weitere Quellen für die Studie gewonnen.

Angaben zu den Teilnehmer:innen an den Nacherhebungen können Abbildung 1 entnommen werden. Dabei ist zu beachten, dass die Einladung zur Erhebung nach 6 Monaten auch erfolgte, wenn die Erhebung nach 8 Wochen nicht vorlag. In der Interventionsgruppe nahmen 168 Teilnehmer:innen an beiden Erhebungen teil, 59 Teilnehmer:innen nur an der Erhebung nach 8 Wochen und 10 Teilnehmer:innen nur an der Erhebung nach 6 Monaten. In der Kontrollgruppe nahmen 191 Teilnehmer:innen an beiden Erhebungen teil, 48 Teilnehmer:innen nur an der Erhebung nach 8 Wochen und 12 Teilnehmer:innen nur an der Erhebung nach 6 Monaten.

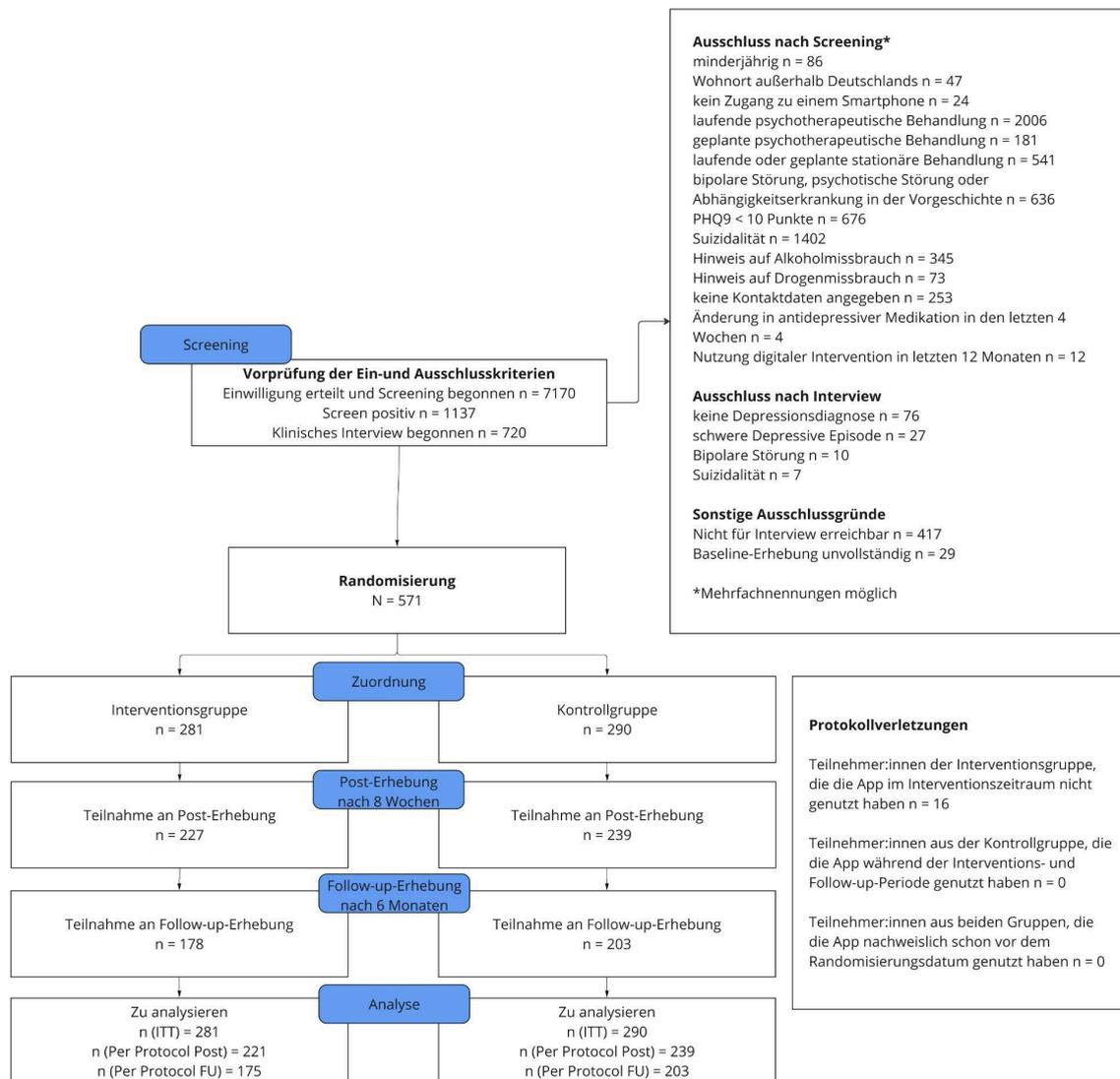


Abbildung 2: CONSORT-Flow

In der Stichprobe traten die folgenden Protokollverletzungen auf: 16 Personen (5,7%) in der Interventionsgruppe nutzen die App nicht während des Interventionszeitraums. 54 Personen in der Interventionsgruppe (19,2%) und 51 Personen in der Kontrollgruppe (17,5%) nahmen nicht an der Erhebung nach 8 Wochen teil. 103 Personen (36,7%) in der Interventionsgruppe und 87 Personen (30%) in der Kontrollgruppe nahmen nicht an der Erhebung nach 6 Monaten teil.

Das Durchschnittsalter der Gesamtstichprobe betrug 41 Jahre (SD 12,73, Spanne 18 - 70), der Frauenanteil lag bei 60,8%. Die überwiegende Mehrheit (80,2%) der Teilnehmer:innen verfügte über Abitur oder einen Hochschulabschluss. Etwa sechs von zehn berichteten psychiatrische oder psychotherapeutische Vorbehandlungen.

Das diagnostische Interview ergab im klinischen Urteil bei 35,9% eine leichte depressive Episode (F32.0, F33.0), sowie bei 74,1% eine mittelgradige depressive Episode (F32.1, F33.1). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 11,7 Jahren (SD 10,44), was auf einen hohen Anteil an Teilnehmer:innen

mit einer chronifizierten Erkrankung hinweist. Bei 62.5% der Teilnehmer:innen wurde im klinischen Interview neben der Depression noch mindestens eine weitere psychische Erkrankung diagnostiziert. Studienteilnehmer:innen in der Interventionsgruppe berichteten über eine im Mittel 20 Monate längere Erkrankungsdauer, der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant.

Studienteilnehmer:innen in der Kontrollgruppe berichten hingegen zu Studienbeginn signifikant mehr Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten als Studienteilnehmer:innen in der Interventionsgruppe. In der Folge wurden sowohl die Erkrankungsdauer als auch der Summenwert des im Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline als Kovariaten in die Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Weitere Eigenschaften der Studienteilnehmer:innen können Tabelle 4 entnommen werden.

Studienteilnehmer:innen der Interventionsgruppe, die an der Datenerhebung zum Post-Zeitpunkt nicht teilgenommen haben, zeigen eine signifikant höhere Ausprägung von Persönlichkeitspathologie (LPFS-BF) zu Studienbeginn als Studienteilnehmer:innen der Interventionsgruppe, die an der Datenerhebung zum Post-Zeitpunkt teilgenommen haben. Darüber hinaus finden sich keine Unterschiede hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, Bildungsgrad, Vorbehandlungen und Ausprägung von Symptomen psychischer Erkrankungen bei Einschluss in die Studie zwischen den Teilgruppen. (siehe Tabelle 5).

In der Kontrollgruppe zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, Bildungsgrad, Vorbehandlungen und Ausprägung von Symptomen psychischer Erkrankungen bei Einschluss in die Studie zwischen Studienteilnehmer:innen, die an der Datenerhebung zum Post-Zeitpunkt teilgenommen haben und Studienteilnehmer:innen, die nicht an der Datenerhebung zum Post-Zeitpunkt teilgenommen haben (siehe Tabelle 6).

Tabelle 4: Angaben zu den Teilnehmer:innen (Interventions- und Kontrollgruppe)

Merkmale	Interventions- gruppe (n = 281)	Kontroll- gruppe (n = 290)	Alle (N = 571)	p (Test auf Gruppen- unterschiede)
<b>Soziodemografische Merkmale</b>				
Alter (M, SD)	41.7 (13.25)	40.5 (12.2)	41.09 (12.73)	0.26
Altersspanne	18 - 70	19 - 70	18 - 70	
Anteil Frauen (n, %)	171 (60.9%)	176 (60.7%)	347 (60.8%)	0.49
<b>Bildung</b>				
Hochschulabschluss (n, %)	129 (45.9%)	120 (41.4%)	249 (43.6%)	0.42
Abitur (n, %)	99 (35.2%)	110 (37.9%)	209 (36.6%)	
Mittlere Reife (n, %)	39 (13.9%)	37 (12.8%)	76 (13.3%)	
Hauptschule oder kein Abschluss (n, %)	7 (2.5%)	7 (2.4%)	14 (2.5%)	
<b>Psychotherapeutische oder psychiatrische Vorbehandlungen</b>				
ambulante und/oder stationäre Vorbehandlung (n, %)	194 (69.0%)	201 (69.3%)	395 (69.2%)	1
ambulant; ein:e Behandler:in (n, %)	98 (34.9%)	90 (31%)	188 (32.9%)	0.83
ambulant; mehrere Behandler:innen (n, %)	87 (31%)	100 (34.5%)	187 (32.7%)	
Stationäre Behandlung (n, %)	96 (34.2%)	107 (36.9%)	203 (35.6%)	0.71
antidepressive Medikation zu Baseline (n, %)	80 (28.5%)	81 (27.9%)	161 (28.2%)	0.85
<b>Depressive Symptomatik</b>				
PHQ-9 Summenwert (M, SD)	13.6 (3.72)	13.2 (3.75)	13.4 (3.73)	0.29
F32.0	16 (5.7%)	17 (5.9%)	33 (5.8%)	0.94
F32.1	23 (8.2%)	28 (9.7%)	51 (8.9%)	
F33.0	85 (30.2%)	87 (30%)	172 (30.1%)	
F33.1	157 (55.9%)	158 (54.5%)	315 (55.2%)	
Erkrankungsdauer in Jahren (M, SD)	13.58 (10.91)	11.86 (9.91)	12.71 (10.44)	<0.05
<b>Funktionsniveau der Persönlichkeit</b>				
LPFS Gesamtwert (M, SD)	28.26 (5.87)	27.66 (5.91)	27.96 (5.89)	0.23
LPFS Selbstpathologie (M, SD)	16.05 (3.42)	15.76 (3.4)	15.9 (3.41)	0.31
LPFS Interpersonale Pathologie (M, SD)	12.21 (3.66)	11.91 (3.57)	12.06 (3.62)	0.31
<b>Gesundheitskompetenz</b>				
MHLq Summenwert	122.46 (8.53)	122.6 (8.95)	122.53 (8.74)	0.85
<b>Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</b>				
PS-FB Summenwert (M, SD)	63.41 (17.34)	67.34 (18.22)	65.4 (17.88)	<0.01
<b>Komorbidität</b>				
Komorbide Diagnosen gemäß Mini-DIPS (n, %)	176 (62.6%)	181 (62.4%)	357 (62.5%)	1

Tabelle 5: Angaben zu den Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe (nach Vorliegen des primären Endpunkts)

Merkmale	primärer Endpunkt fehlt (n = 54)	primärer Endpunkt liegt vor (n = 227)	Alle (N = 281)	p (Test auf Gruppenunterschiede)
<b>Soziodemografische Merkmale</b>				
Alter (M, SD)	39.2 (13.68)	42.3 (13.1)	41.7 (13.25)	0.14
Altersspanne	18 - 67	18 - 70	18 - 70	
Anteil Frauen (n, %)	29 (53.7%)	142 (62.6%)	171 (60.9%)	
<b>Bildung</b>				
Hochschulabschluss (n, %)	20 (37%)	109 (48%)	129 (45.9%)	0.43
Abitur (n, %)	26 (48.1%)	73 (32.2%)	99 (35.2%)	
Mittlere Reife (n, %)	5 (9.3%)	34 (15%)	39 (13.9%)	
Hauptschule oder kein Abschluss (n, %)	1 (1.9%)	6 (2.6%)	7 (2.5%)	
<b>Psychotherapeutische oder psychiatrische Vorbehandlungen</b>				
ambulante und/oder stationäre Vorbehandlung (n, %)	32 (59.3%)	162 (71.4%)	194 (69%)	0.12
ambulant; ein:e Behandler:in (n, %)	12 (22.2%)	86 (37.9%)	98 (34.9%)	0.19
ambulant; mehrere Behandler:innen (n, %)	17 (31.5%)	70 (30.8%)	87 (31%)	
stationäre Behandlung (n, %)	18 (33.3%)	78 (34.4%)	96 (34.2%)	0.12
antidepressive Medikation zu Baseline (n, %)	12 (22.2%)	68 (30%)	80 (28.5%)	0.44
<b>Depressive Symptomatik</b>				
PHQ-9 Summenwert (M, SD)	13.85 (3.56)	13.5 (3.76)	13.57 (3.72)	0.52
F32.0	2 (3.7%)	14 (6.2%)	16 (5.7%)	0.45
F32.1	2 (3.7%)	21 (9.3%)	23 (8.2%)	
F33.0	19 (35.2%)	66 (29.1%)	85 (30.2%)	
F33.1	31 (57.4%)	126 (55.5%)	157 (55.9%)	
Erkrankungsdauer in Jahren (M, SD)	13.65 (10.14)	13.57 (11.11)	13.58 (10.91)	0.96
<b>Funktionsniveau der Persönlichkeit</b>				
LPFS Gesamtwert (M, SD)	29.7 (5.69)	27.92 (5.87)	28.26 (5.87)	0.04
LPFS Selbstpathologie (M, SD)	16.48 (3.23)	15.94 (3.46)	16.05 (3.42)	0.28
LPFS Interpersonale Pathologie (M, SD)	13.22 (3.54)	11.97 (3.66)	12.21 (3.66)	0.02
<b>Gesundheitskompetenz</b>				
MHLq Summenwert	122.02 (7.82)	122.56 (8.7)	122.46 (8.53)	0.65
<b>Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</b>				
PS-FB Summenwert (M, SD)	59.83 (18.33)	64.26 (17.02)	63.41 (17.34)	0.11
<b>Komorbidität</b>				
Komorbidie Diagnosen gemäß Mini-DIPS (n, %)	31 (57.4%)	145 (63.9%)	176 (62.6%)	0.47

Tabelle 6: Angaben zu den Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe (nach Vorliegen des primären Endpunkts)

Merkmale	primäres Endpunkt fehlt (n = 51)	primärer Endpunkt liegt vor (n = 239)	Alle (N =290)	p (Test auf Gruppenunterschiede)
<b>Soziodemografische Merkmale</b>				
Alter (M, SD)	39.96 (12.26)	40.62 (12.21)	40.5 (12.2)	0.73
Altersspanne	20 - 62	19 - 70	19 - 70	
Anteil Frauen (n, %)	35 (68.6%)	141 (59%)	176 (60.7%)	
<b>Bildung</b>				
Hochschulabschluss (n, %)	24 (47.1%)	96 (40.2%)	120 (41.4%)	0.53
Abitur (n, %)	17 (33.3%)	93 (38.9%)	110 (37.9%)	
Mittlere Reife (n, %)	9 (17.6%)	28 (11.7%)	37 (12.8%)	
Hauptschule oder kein Abschluss (n, %)	0 (0%)	7 (2.9%)	7 (2.4%)	
<b>Psychotherapeutische oder psychiatrische Vorbehandlungen</b>				
ambulante und/oder stationäre Vorbehandlung (n, %)	33 (64.7%)	168 (70.3%)	201 (69.3%)	0.54
ambulant; ein:e Behandler:in (n, %)	18 (35.3%)	72 (30.1%)	90 (31%)	0.39
ambulant; mehrere Behandler:innen (n, %)	13 (25.5%)	87 (36.4%)	100 (34.5%)	
stationäre Behandlung (n, %)	18 (35.3%)	89 (37.2%)	107 (36.9%)	0.84
antidepressive Medikation zu Baseline (n, %)	12 (23.5%)	69 (28.9%)	81 (27.9%)	0.55
<b>Depressive Symptomatik</b>				
PHQ-9 Summenwert (M, SD)	13.65 (3.57)	13.15 (3.78)	13.23 (3.75)	0.37
F32.0	3 (5.9%)	14 (5.9%)	17 (5.9%)	0.96
F32.1	6 (11.8%)	22 (9.2%)	28 (9.7%)	
F33.0	15 (29.4%)	72 (30.1%)	87 (30%)	
F33.1	27 (52.9%)	131 (54.8%)	158 (54.5%)	
Erkrankungsdauer in Jahren (M, SD)	11.25 (8.86)	11.99 (10.13)	11.86 (9.91)	0.60
<b>Funktionsniveau der Persönlichkeit</b>				
LPFS Gesamtwert (M, SD)	27.94 (6.3)	27.6 (5.83)	27.66 (5.91)	0.73
LPFS Selbstpathologie (M, SD)	15.86 (3.24)	15.73 (3.43)	15.76 (3.4)	0.80
LPFS Interpersonale Pathologie (M, SD)	12.08 (3.93)	11.87 (3.49)	11.91 (3.57)	0.73
<b>Gesundheitskompetenz</b>				
MHLq Summenwert	122.14 (9.92)	122.69 (8.75)	122.6 (8.95)	0.71
<b>Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten</b>				
PS-FB Summenwert (M, SD)	64.59 (16.93)	67.92 (18.46)	67.34 (18.22)	0.21
<b>Komorbidität</b>				
Komorbidie Diagnosen gemäß Mini-DIPS (n, %)	35 (68.6%)	146 (61.1%)	181 (62.4%)	0.40

## **5.5 Studienprotokoll und Angaben zur Einhaltung des Studienplans**

Die Studie wurde in dem Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00030852<sup>1</sup> registriert. Die Durchführung und Auswertung der Studie erfolgte unter Einhaltung des Studienprotokolls. Das Studienprotokoll wurde mit detaillierten Erläuterungen des RCTs in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht (Beintner et al., 2023).

## **5.6 Analysen zum Studienprodukt**

### **5.6.1 Deskriptive Statistik**

In Tabelle 7 sind die gemessenen und gemäß der primären Intention-to-Treat-Analyse geschätzten Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Gruppen für alle Endpunkte abgebildet. Die depressive Symptomatik gemessen mit dem PHQ-9 war sowohl zum Post-Messzeitpunkt als auch zum Follow-up nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe, mit einer geschätzten Mittelwertdifferenz zum Post-Messzeitpunkt von 1.21 (Standardfehler [SE] = 0.40) und zum Follow-up von 0.78 (SE = 0.49). Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen werden zusätzlich für die weiteren Endpunkte angegeben und sind Tabelle 7 zu entnehmen. Effektgrößen der Unterschiede zwischen den Gruppen als Cohen's d werden im Abschnitt "Primäre Wirksamkeitsanalyse" berichtet.

---

<sup>1</sup> <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00030852>

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Interventions- und Kontrollgruppe<sup>2</sup>

Maß	Baseline	Post (8 Wochen)		Unterschied zwischen den Gruppen ( $\Delta$ , SE)		FU (6 Monate)		Unterschied zwischen den Gruppen ( $\Delta$ , SE)	
	M (SD)	M (SD)				M (SD)			
	n <sub>IG</sub> = 281 n <sub>KG</sub> = 290	gemessen (PP) n <sub>IG</sub> = 221 n <sub>KG</sub> = 239	geschätzt	gemessen (PP)	geschätzt	gemessen n <sub>IG</sub> = 175 n <sub>KG</sub> = 203	geschätzt	gemessen (PP)	geschätzt
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>									
Interventionsgruppe	13.57 (3.72)	11.51 (4.54)	11.44 (4.51)	1.07 (0.38)	1.21 (0.40)	11.05 (5.02)	11.04 (5.14)	0.75 (0.40)	0.78 (0.49)
Kontrollgruppe	13.23 (3.75)	12.58 (4.49)	12.65 (4.52)			11.80 (4.61)	11.38 (4.62)		
<b>Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)</b>									
Interventionsgruppe	98.42 (13.59)	94.21 (14.65)	93.94 (14.92)	1.77 (1.25)	2.36 (1.33)	93.05 (16.71)	93.44 (17.36)	0.97 (1.40)	0.75 (1.66)
Kontrollgruppe	97.46 (12.93)	95.98 (15.31)	96.31 (15.48)			94.02 (16.71)	94.20 (16.64)		
<b>allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)</b>									
Interventionsgruppe	9.31 (3.91)	9.03 (4.16)	8.94 (4.15)	1.04 (0.36)	1.21 (0.39)	8.64 (4.75)	8.73 (4.92)	0.90 (0.38)	0.79 (0.47)
Kontrollgruppe	9.38 (3.88)	10.07 (4.39)	10.15 (4.43)			9.55 (4.30)	9.52 (4.24)		
<b>Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)</b>									
Interventionsgruppe	63.41 (17.34)	68.38 (18.70)	68.20 (18.81)	0.76 (1.56)	1.21 (1.68)	70.92 (19.20)	71.22 (19.73)	1.69 (1.55)	2.27 (1.97)
Kontrollgruppe	67.34 (18.22)	67.62 (18.47)	66.99 (18.79)			69.23 (17.71)	68.95 (17.93)		

<sup>2</sup> M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe.

Für den Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) indizieren höhere Werte ein besseres Ergebnis. Für alle anderen Maße indizieren höhere Werte ein schlechteres Ergebnis.

## 5.6.2 Wirksamkeitsanalysen

### 5.6.2.1 Primäre Wirksamkeitsanalyse

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Im Folgenden wird jede Fragestellung bewertet.

Tabelle 8: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse)<sup>3</sup>

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.44 (4.51)</b>	<b>12.65 (4.52)</b>	<b>1.21 (0.40) [0.42; 2.00]</b>	<b>16.58 (5215.23)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.27 [0.09; 0.44]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.94 (14.92)	96.31 (15.48)	2.36 (1.33) [0.25; 4.97]	12.4 (3088.67)	<0.001	0.16 [-0.02; 0.33]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.94 (4.15)	10.15 (4.43)	1.21 (0.39) [0.45; 1.98]	13.87 (3803.55)	<0.001	0.28 [0.10; 0.46]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>4</sup>	68.20 (18.81)	66.99 (18.79)	1.21 (1.68) [-2.21; 4.52]	11.06 (2097.29)	<0.001	0.06 [-0.11; 0.24]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.04 (5.14)	11.38 (4.62)	0.78 (0.49) [-0.18; 1.74]	4.85 (1712.15)	0.03	0.16 [-0.04; 0.36]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.44 (17.36)	94.20 (16.64)	0.75 (1.66) [-2.25; 4.02]	1.49 (1650.27)	0.22	0.04 [-0.15; 0.24]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.73 (4.92)	9.52 (4.24)	0.79 (0.47) [-0.13; 1.72]	2.9 (1606.86)	0.09	0.17 [-0.03; 0.38]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>5</sup>	71.22 (19.73)	68.95 (17.93)	2.27 (1.97) [-1.64 6.18]	7.34 (1243.27)	<0.01	0.12 [-0.09; 0.33]

<sup>3</sup> M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe.

Für den Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) indizieren höhere Werte ein besseres Ergebnis. Für alle anderen Maße indizieren höhere Werte ein schlechteres Ergebnis.

Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels D2 Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>4</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>5</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### Hypothese (konfirmatorisch)

Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Depressionssymptome als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt mit einem niedrigeren mittleren PHQ-9 Summenwert in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe. Die Frage kann mit "Ja" beantwortet werden. Der Gruppenunterschied entspricht einem kleinen Effekt.*

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 571 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.27$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1 - \beta$ ) von 89 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

### Weitere Annahmen (explorativ)

A2: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung eine höhere Lebensqualität als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt mit einem niedrigeren mittleren AQL-8D Summenwert in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe. Die Frage kann mit "Ja" beantwortet werden. Der Gruppenunterschied entspricht einem kleinen Effekt.*

A3: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Angstsymptome als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt mit einem niedrigeren mittleren GAD-7 Summenwert in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe. Die Frage kann mit "Ja" beantwortet werden. Der Gruppenunterschied entspricht einem kleinen Effekt.*

A4: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept hatten, berichten 8 Wochen nach der Randomisierung mehr Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt, aber kein Mittelwertsunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Diese Diskrepanz ist auf darauf zurückzuführen, dass der Mittelwert zu Baseline in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Interventionsgruppe lag (siehe Tabelle 4). Da zu diesem Zeitpunkt in keiner der Gruppen Kontakt mit der Intervention oder anderen Aspekten der Studie bestand, ist dieser Gruppenunterschied zu Baseline als Zufallsbefund zu werten, der aber Einfluss auf die Mittelwertsunterschiede zu den folgenden Messzeitpunkten hat. Betrachtet man die longitudinalen Veränderungen, zeigt sich in der Interventionsgruppe ein mittlerer Zuwachs um 4,79 Punkte, während in der Kontrollgruppe eine mittlere Reduktion um 0,35 Punkte zu verzeichnen ist. Obwohl die Frage mit "nein" beantwortet*

*werden muss, gibt es somit deutliche Hinweise auf einen Interventionseffekt in der vermuteten Richtung.*

A5: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 6 Monate nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Depressionssymptome als Studienteilnehmerinnen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 6 Monaten ein signifikanter Gruppeneffekt mit einem niedrigeren mittleren PHQ-9 Summenwert in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe. Die Frage kann mit "Ja" beantwortet werden. Der Gruppenunterschied entspricht einem kleinen Effekt.*

A6: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 6 Monate nach der Randomisierung eine höhere Lebensqualität als Studienteilnehmerinnen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 6 Monaten kein signifikanter Gruppeneffekt. Die Frage muss mit "Nein" beantwortet werden.*

A7: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept zusätzlich zur Regelversorgung haben, berichten 6 Monate nach der Randomisierung weniger ausgeprägte Angstsymptome als Studienteilnehmerinnen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 6 Monaten kein signifikanter Gruppeneffekt. Die Frage muss mit "Nein" beantwortet werden.*

A8: Studienteilnehmer:innen, die Zugang zu MindDoc auf Rezept hatten, berichten 6 Monate nach der Randomisierung mehr Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten als Studienteilnehmer:innen, die nur Zugang zur Regelversorgung haben.

*Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 6 Monaten ein signifikanter Gruppeneffekt, aber kein Mittelwertsunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Diese Diskrepanz ist auf den oben beschriebenen signifikanten Gruppenunterschied zu Baseline zurückzuführen (siehe Tabelle 4). Während in der Interventionsgruppe ein mittlerer Zuwachs um 7,81 Punkte zu verzeichnen ist, findet sich in der Kontrollgruppe ein mittlerer Zuwachs um 1,61 Punkte. Obwohl die Frage mit "nein" beantwortet werden muss, gibt es somit deutliche Hinweise auf einen Interventionseffekt in der vermuteten Richtung.*

### **5.6.2.2 Analyse der klinischen Relevanz**

Das Kriterium einer klinisch relevanten Verbesserung um 5 oder mehr Punkte im PHQ-9-Gesamtwert erfüllt nach 8 Wochen fast ein Drittel der Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe, aber weniger als ein Fünftel der Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe. Eine Verbesserung um mehr als 1.7 Punkte erreichen 55% Teilnehmerinnen in der Interventionsgruppe, aber nur 43% der Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe. Eine Reduktion des PHQ-9-Gesamtwertes um mindestens 50% erreichen 14% Teilnehmerinnen in der Interventionsgruppe und 9% der Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe. (vgl. Tabelle 9)

Tabelle 9: Klinische Relevanz der Veränderung der depressiven Symptomatik. Ergebnisse für die Intention-to-Treat und Per Protocol Analysen

	Intention-to-treat Stichprobe						Per Protocol Stichprobe					
	Verbesserung um mindestens 5 Punkte		Verbesserung um mehr als 1.7 Punkte		Verbesserung um mindestens 50%		Verbesserung um mindestens 5 Punkte		Verbesserung um mehr als 1.7 Punkte		Verbesserung um mindestens 50%	
	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG
<b>nach 8 Wochen</b>	n = 281	n = 290	n = 281	n = 290	n = 281	n = 290	n = 221	n = 239	n = 221	n = 239	n = 221	n = 239
<b>Depressions-symptomatik (PHQ-9)</b>	82 (29%)	57 (20%)	154 (55%)	126 (43%)	40 (14%)	25 (9%)	63 (29%)	46 (19%)	119 (54%)	103 (43%)	31 (14%)	21 (9%)
	OR <sup>6</sup> 1.66 [1.08; 2.55] p = 0.02		OR 1.59 [1.12; 2.26] p = <0.01		OR 1.74 [0.98; 3.09] p = 0.05		OR 1.67 [1.08; 2.58] p = 0.03		OR 1.54 [1.07 , 2.23] p = 0.03		OR 1.69 [0.94; 3.05] p = 0.10	
<b>nach 6 Monaten</b>	n = 281	n = 290	n = 281	n = 290	n = 281	n = 290	n = 175	n = 203	n = 175	n = 203	n = 175	n = 203
Depressions-symptomatik (PHQ-9)	99 (35%)	73 (25%)	164 (59%)	143 (49%)	51 (18%)	35 (12%)	55 (31%)	44 (22%)	98 (56%)	96 (47%)	26 (15%)	21 (10%)
	OR 1.62 [1.05; 2.50] p = 0.03		OR 1.45 [0.99; 2.14] p = 0.06		OR 1.61 [0.90; 2.88] p = 0.10		OR 1.66 [1.04; 2.63] p = 0.04		OR 1.42 [0.95; 2.13] p = 0.11		OR 1.51 [0.82; 2.80] p = 0.24	

<sup>6</sup> OR: Odds Ratios. Die zugehörigen p-Werte wurden ermittelt durch Chi2-Tests basierend auf den jeweiligen Vierfelderschemata.

## 5.6.3 Sensitivitätsanalysen

### 5.6.3.1 Per Protocol Analysen

In die Per-Protocol Analysen gingen Daten von aller Teilnehmer:innen ein, bei denen keine Protokollverletzungen (siehe auch Abschnitt 5.4) vorlagen, d.h. ausgeschlossen wurden, 1) Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe, die App nicht heruntergeladen bzw. nicht mindestens einen Fragenblock beantwortet haben, 2) Teilnehmer:innen, die die App nachweislich schon vor dem Randomisierungsdatum genutzt hatten, 3) Teilnehmer:innen aus der Kontrollgruppe, die die App während der Interventions- und Follow-up-Periode genutzt haben. 4) Teilnehmer:innen, die nicht an der Post bzw. Follow-up Erhebung teilgenommen haben.

Die Ergebnisse der Analysen bezüglich sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Sowohl nach 8 Wochen als auch nach 6 Monaten zeigt sich in der Intention-To-Treat-Analyse äquivalentes Ergebnis: Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt auf die Depressionssymptomatik, die Lebensqualität, die allgemeine Angstsymptomatik sowie Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten.

Nach 6 Monaten zeigt sich zusätzlich zu dem bereits in der primären Intention-To-Treat-Analyse aufgezeigten signifikanten Gruppeneffekt auf die Depressionssymptomatik und die Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten ein weiterer signifikanter Gruppeneffekt auf die allgemeine Angstsymptomatik. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigt sich nach 6 Monaten in der Per Protocol Analyse kein Gruppeneffekt.

Tabelle 10: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Per Protocol Analyse)<sup>7</sup>

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>	n <sup>8</sup> = 221	n = 239				
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.51 (4.54)</b>	<b>12.58 (4.49)</b>	<b>1.07 (0.38) [0.33; 1.81]</b>	<b>14.45 (1, 455)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.20 (-0.01; 0.40)</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	94.21 (14.71)	95.98 (15.31)	1.77 (1.25) [-0.70; 4.23]	9.22 (1, 429)	<0.01	0.09 (-0.12, 0.30)
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.03 (4.16)	10.07 (4.39)	1.04 (0.36) [0.34; 1.75]	10.45 (1, 436)	<0.01	0.17 [-0.04; 0.38]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>9</sup>	68.38 (18.70)	67.62 (18.47)	0.76 (1.56) [0.34; 1.75]	10.46 (1, 437)	<0.01	0.07 [-0.14; 0.27]
<b>nach 6 Monaten</b>	n = 175	n = 203				
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.05 (5.02)	11.80 (4.61)	0.75 (0.40) [-0.05; 1.54]	4.65 (1, 367)	<0.05	0.16 [-0.05; 0.37]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.05 (16.71)	94.02 (16.71)	0.97 (1.40) [-1.78; 3.71]	2.64 (1, 350)	0.11	0.06 [-0.15; 0.27]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.64 (4.75)	9.55 (4.30)	0.90 (0.38) [0.16; 1.65]	3.99 (1, 358)	<0.05	0.18 [-0.03; 0.39]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>10</sup>	70.92 (19.20)	69.23 (17.71)	1.69 (1.55) [-1.35, 4.73]	6.21 (1, 359)	<0.05	0.11 [-0.10; 0.32]

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 460 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik (d = 0.20) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power (1- $\beta$ ) von 57% für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

<sup>7</sup> M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe.

Für den Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) indizieren höhere Werte ein besseres Ergebnis. Für alle anderen Maße indizieren höhere Werte ein schlechteres Ergebnis.

<sup>8</sup> Angegeben ist jeweils die Anzahl der Teilnehmer:innen, für die der primäre Endpunkt vorliegt.

<sup>9</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>10</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### **5.6.3.2 Intention-to-treat Analysen mit weiteren Imputationsverfahren**

Als weitere Sensitivitätsanalysen wurden zwei weitere Intention-to-treat Analysen mit alternativen Imputationsverfahren durchgeführt.

Zum einen wurden fehlende Daten gemäß des Last Observation Carried-Forward Prinzips imputiert. Anzumerken ist hier, dass diese Form der Imputation auf der Annahme basiert, dass nach der letzten Datenerhebungen keine Veränderungen eingetreten sind. Zusätzlich werden die bestehenden Gruppenunterschiede in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) zugunsten der Kontrollgruppe zu Baseline in der Imputation fortgeschrieben, so dass die Analyse dadurch besonders konservativ ausfällt. Es zeigen sich auf allen Maßen Effektgrößen, die mit denen aus der primären Wirksamkeitsanalyse hinsichtlich ihrer Tendenz vergleichbar sind, durch die konservative Analyse jedoch durchweg etwas kleiner ausfallen (siehe Tabellen 11 und 13).

Zum anderen wurde eine Intention-to-Treat Analyse mit referenzbasierter Imputation (jump to reference-Verfahren) durchgeführt. Hier wurden Imputationen über 100 Iterationen berechnet und die statistischen Kennwerte wurden unter Anwendung der Rubin-Regeln über die imputierten Datensets aggregiert. In diesem Imputationsverfahren wird von der sehr konservativen Annahme ausgegangen, dass Studiendropout und Interventionsdropout gleichzusetzen sind und dass der Verlauf von Teilnehmer:innen aus der Interventionsgruppe, die nicht an der Datenerhebung teilgenommen haben, dem Verlauf von Teilnehmer:innen aus der Kontrollgruppe gleicht. Zur Modellierung des an die Kontrollgruppe angepassten Verlaufs der imputierten Daten wurde ein "causal model" mit Hilfe des R Pakets "RefbasedMI" angewandt ([White et al., 2020](#)). Es zeigen sich nach 8 Wochen auf allen relevanten Maßen Effektgrößen, die mit denen aus der primären Wirksamkeitsanalyse vergleichbar sind (siehe Tabellen 12 und 13).

Tabelle 11: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse, Last Observation Carried Forward)<sup>11</sup>

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß LOCF)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.96 (4.46)</b>	<b>12.77 (4.35)</b>	<b>0.81 (0.37) [0.08; 1.53]</b>	<b>12.46 (1)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.18 [0.02; 0.35]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	95.31 (14.85)	96.27 (14.88)	0.96 (1.24) [-1.48; 3.41]	7.2 (1)	<0.01	0.06 [-0.10; 0.23]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.11 (4.08)	9.94 (4.24)	0.83 (0.35) [-0.15; 1.52]	9.22 (1)	<0.01	0.20 [0.04; 0.37]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>12</sup>	66.76 (18.70)	66.90 (18.46)	0.14 (1.56) [-2.91; 3.20]	9.65 (1)	<0.01	0.01 [-0.16; 0.17]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	12.13 (4.83)	12.42 (4.48)	0.30 (0.39) [-0.47; 1.06]	3.29 (1)	0.07	0.06 [-0.16; 0.17]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	95.54 (16.42)	95.84 (16.43)	0.30 (1.37) [-2.40; 3.00]	2.25 (1)	0.13	0.02 [-0.15; 0.18]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.05 (4.46)	9.66 (4.14)	0.61 (0.36) [-0.10; 1.32]	4.21 (1)	0.04	0.14 [-0.02; 0.31]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>13</sup>	67.33 (19.57)	67.92 (18.40)	-0.59 (1.59) [-3.71; 2.53]	5.31 (1)	0.02	-0.03 [-0.20; 0.13]

<sup>11</sup> M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe.

Für den Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) indizieren höhere Werte ein besseres Ergebnis. Für alle anderen Maße indizieren höhere Werte ein schlechteres Ergebnis.

<sup>12</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>13</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

Tabelle 12: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse, jump to reference)<sup>14</sup>

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß jump to reference)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.77 (4.62)</b>	<b>12.63 (4.5)</b>	<b>0.86 (0.41) [0.05; 1.66]</b>	<b>8.96 (4034.14)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.19 [0.01; 0.36]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	94.78 (15.27)	96.07 (15.44)	1.29 (1.39) [-1.44; 4.02]	5.07 (1364.95)	0.02	0.08 [-0.09; 0.26]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.3 (4.25)	10.11 (4.38)	0.81 (0.39) [0.04; 1.58]	5.4 (2339.19)	0.02	0.19 [0.01; 0.37]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>15</sup>	67.53 (18.9)	66.9 (18.62)	0.63 (1.71) [-2.73; 3.99]	7.36 (1291.77)	<0.01	0.03 [-0.14; 0.21]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.32 (4.97)	11.89 (4.73)	0.57 (0.46) [-0.33; 1.47]	3.15 (1268.32)	0.08	0.12 [-0.07; 0.3]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.62 (17.52)	94.69 (17.35)	1.08 (1.68) [-2.24; 4.4]	1.81 (678.16)	0.18	0.06 [-0.13; 0.25]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.98 (4.67)	9.53 (4.33)	0.55 (0.42) [-0.28; 1.39]	1.6 (1707.74)	0.21	0.12 [-0.06; 0.31]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>16</sup>	69.96 (19.05)	68.63 (18.00)	1.32 (1.78) [2.19; 4.84]	5.43 (899.19)	0.02	0.07 [-0.12; 0.26]

<sup>14</sup> M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe.

Für den Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) indizieren höhere Werte ein besseres Ergebnis. Für alle anderen Maße indizieren höhere Werte ein schlechteres Ergebnis.

Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels D2 Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>15</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>16</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Primären und Sensitivitätsanalysen

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 13 die Effektgrößen der primären und Sensitivitätsanalysen noch einmal zusammengefasst. Da sich der Gruppenunterschied in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline auf die Effektgrößen in allen Maßen ausgewirkt haben kann, werden zusätzlich zu den Effektstärken auch Informationen zur statistischen Signifikanz des Gruppeneffektes in der ANCOVA angegeben.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse der Primären und Sensitivitätsanalysen<sup>17</sup>

	ITT multiple Imputation	Per Protocol	ITT LOCF	ITT jump to reference
<b>nach 8 Wochen</b>				
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>0.27***</b> <b>[0.09; 0.44]</b>	<b>0.20***</b> <b>(-0.01; 0.40)</b>	<b>0.18***</b> <b>[0.02; 0.35]</b>	<b>0.19**</b> <b>[0.01; 0.36]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	0.16*** [-0.02; 0.33]	0.09** (-0.12, 0.30)	0.06** [-0.10; 0.23]	0.08* [-0.09; 0.26]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	0.28*** [0.10; 0.46]	0.17** [-0.04; 0.38]	0.20** [0.04; 0.37]	0.19* [0.01; 0.37]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>18</sup>	0.06*** [-0.11; 0.24]	0.07** [-0.14; 0.27]	0.01** [-0.16; 0.17]	0.03** [-0.14; 0.21]
<b>nach 6 Monaten</b>				
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	0.16* [-0.04; 0.36]	0.16* [-0.05; 0.37]	0.06 [-0.16; 0.17]	0.12 [-0.07; 0.3]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	0.04 [-0.15; 0.24]	0.06 [-0.15; 0.27]	0.02 [-0.15; 0.18]	0.06 [-0.13; 0.25]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	0.17 [-0.03; 0.38]	0.18* [-0.03; 0.39]	0.14* [-0.02; 0.31]	0.12 [-0.06; 0.31]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>19</sup>	0.12** [-0.09; 0.33]	0.11* [-0.10; 0.32]	-0.03* [-0.20; 0.13]	0.07* [-0.12; 0.26]

<sup>17</sup> p-Werte für den Gruppeneffekt in der ANCOVA: \* <.05; \*\*<.01; \*\*\*<.001

<sup>18</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>19</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

#### 5.6.4 Subgruppenanalysen

Um differentielle Interventionseffekte näher zu untersuchen, wurden eine Reihe von im statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

- Teilnehmer:innen von 18 bis 65 Jahren (N = 560)
- Teilnehmer:innen über 65 Jahren (N = 11)
- Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0) (N = 205)
- Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1) (N = 366)
- Frauen (N = 347)
- Männer (N = 217)
- Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie (N = 352)
- Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie (N = 219)
- Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie (N = 217)
- Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie (N = 186)
- Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum (N = 39)
- Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum (N = 324)

In Tabellen 14a und 15a sind die Baseline-Werte sowie die Gruppenunterschiede nach 8 Wochen und nach 6 Monaten zusammengefasst.

Zusätzlich zu den präspezifizierten Subgruppen wurden folgende Subgruppen untersucht:

- Teilnehmer:innen mit komorbiden psychischen Erkrankungen
- Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankungen
- Teilnehmer:innen, die im Studienzeitraum keine psychotherapeutische Behandlung erhalten haben
- Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten
- Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten
- Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit
- Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit

In Tabellen 14b und 15b sind die Baseline-Werte sowie die Gruppenunterschiede nach 8 Wochen und nach 6 Monaten zusammengefasst.

Tabelle 14a: Baseline-Werte in den präspezifizierten Subgruppen

		18-65J n <sub>IG</sub> = 274 n <sub>KG</sub> = 286	>65J n <sub>IG</sub> = 7 n <sub>KG</sub> = 4	leichte depressive Episode n <sub>IG</sub> = 101 n <sub>KG</sub> = 104	mittel- gradig depressive Episode n <sub>IG</sub> = 180 n <sub>KG</sub> = 186	Frauen n <sub>IG</sub> = 171 n <sub>KG</sub> = 176	Männer n <sub>IG</sub> = 105 n <sub>KG</sub> = 112	mit voriger Psycho- therapie n <sub>IG</sub> = 175 n <sub>KG</sub> = 177	ohne vorige Psycho- therapie n <sub>IG</sub> = 106 n <sub>KG</sub> = 113	mit Pharmako- therapie n <sub>IG</sub> = 104 n <sub>KG</sub> = 113	ohne Pharmako- therapie n <sub>IG</sub> = 86 n <sub>KG</sub> = 100	mit schwer- wiegenden Erkrankung en n <sub>IG</sub> = 25 n <sub>KG</sub> = 14	ohne schwer- wiegende Erkrankung en n <sub>IG</sub> = 145 n <sub>KG</sub> = 179
PHQ-9	IG	13.62 (3.69)	11.43 (4.61)	11.79 (3.37)	14.56 (3.54)	14.25 (3.59)	12.45 (3.74)	13.48 (3.91)	13.71 (3.38)	13.93 (3.97)	12.80 (3.43)	14.72 (3.67)	13.10 (3.81)
	KG	13.22 (3.75)	14.25 (3.95)	11.90 (3.10)	13.98 (3.87)	13.41 (3.85)	12.88 (3.53)	13.01 (3.68)	13.58 (3.83)	13.66 (3.88)	12.39 (3.29)	14.64 (5.33)	12.75 (3.54)
AQoL-8D Gesamtwert	IG	98.56 (13.68)	92.71 (8.64)	92.62 (12.30)	101.67 (13.23)	100.39 (13.48)	95.10 (12.99)	98.55 (13.46)	98.20 (13.87)	99.72 (14.51)	96.30 (11.41)	101.56 (10.47)	97.01 (13.16)
	KG	97.35 (12.88)	105.50 (16.30)	92.31 (10.86)	100.32 (13.13)	98.10 (12.90)	96.27 (12.94)	97.51 (12.70)	97.40 (13.35)	100.12 (13.1)	94.87 (10.69)	99.86 (17.03)	96.37 (10.89)
GAD-7	IG	9.36 (3.93)	7.43 (2.37)	8.27 (3.56)	9.89 (3.99)	9.55 (4.09)	8.87 (3.65)	8.95 (4.02)	9.90 (3.67)	9.23 (4.15)	8.59 (3.72)	9.92 (4.36)	8.96 (3.81)
	KG	9.35 (3.88)	11.5 (4.12)	8.11 (3.41)	10.09 (3.96)	9.07 (3.90)	9.88 (3.85)	9.07 (3.77)	9.87 (4.02)	9.34 (4.28)	9.04 (3.40)	9.29 (4.71)	9.11 (3.83)
PS-FB	IG	63.3 (17.29)	67.57 (20.16)	67.63 (17.29)	61.03 (16.95)	65.34 (17.45)	60.11 (16.88)	66.18 (17.50)	58.82 (16.13)	66.20 (17.20)	61.29 (16.53)	68.16 (18.58)	63.88 (16.26)
	KG	67.56 (18.16)	51.25 (17.10)	66.36 (17.62)	67.89 (18.57)	67.28 (17.34)	67.24 (19.51)	68.53 (16.94)	65.47 (19.99)	69.70 (19.36)	67.49 (17.11)	73.57 (15.32)	68.08 (18.04)

Tabelle 14b: Baseline-Werte in den zusätzlich analysierten Subgruppen

		mit komorbider psychische Erkrankung n <sub>IG</sub> = 176 n <sub>Kg</sub> = 181	ohne komorbide psychische Erkrankung n <sub>IG</sub> = 105 n <sub>Kg</sub> = 109	ohne Psychotherapie im Interventionszeitraum n <sub>IG</sub> = 205 n <sub>Kg</sub> = 208	ohne Psychotherapie im Follow-upzeitraum n <sub>IG</sub> = 146 n <sub>Kg</sub> = 156	mit höherer Ausprägung in Patienten- und Selbstmanagementverhalten <sup>20</sup> n <sub>IG</sub> = 120 n <sub>Kg</sub> = 154	mit geringerer Ausprägung in Patienten-souveränität und Selbstmanagementverhalten <sup>21</sup> n <sub>IG</sub> = 161 n <sub>Kg</sub> = 136	mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit <sup>22</sup> n <sub>IG</sub> = 65 n <sub>Kg</sub> = 57	ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit <sup>23</sup> n <sub>IG</sub> = 216 n <sub>Kg</sub> = 233
PHQ-9	IG	14.39 (3.48)	12.19 (3.71)	13.54 (3.85)	13.36 (3.74)	12.97 (3.82)	14.01 (3.59)	15.57 (3.71)	12.96 (3.51)
	KG	13.84 (3.88)	12.23 (3.28)	13.09 (3.59)	12.58 (3.48)	12.69 (3.79)	13.85 (3.61)	15.68 (3.47)	12.64 (3.57)
AQoL-8D Gesamtwert	IG	102.23 (12.57)	92.03 (12.89)	98.13 (13.15)	97.2 (13.11)	93.32 (11.69)	102.22 (13.7)	108.83 (13.49)	95.28 (11.99)
	KG	99.75 (12.41)	93.69 (12.96)	97.07 (12.58)	95.54 (11.45)	93.20 (11.86)	102.33 (12.42)	107.28 (11.09)	95.05 (12.21)
GAD-7	IG	10.15 (3.89)	7.9 (3.54)	9.24 (3.97)	8.75 (3.91)	8.92 (3.8)	9.6 (3.98)	11.62 (3.78)	8.62 (3.69)
	KG	10.19 (4.01)	8.05 (3.26)	9.21 (3.78)	8.76 (3.64)	9.05 (3.8)	9.77 (3.95)	12.05 (3.99)	8.73 (3.57)
PS-FB	IG	61.23 (17.02)	67.06 (17.33)	63.86 (17.0)	64.38 (16.52)	79.7 (11.14)	51.26 (9.28)	57.43 (16.54)	65.2 (17.2)
	KG	65.25 (17.69)	70.8 (18.63)	67.5 (17.92)	67.57 (17.26)	80.86 (12.5)	52.02 (9.4)	57.14 (15.28)	69.83 (18.04)

<sup>20</sup> nach Mediansplit

<sup>21</sup> nach Mediansplit

<sup>22</sup> Summenwert in der Level of Personality Functioning Scale unter dem Cutoff von 33 (entsprechend einem T-Wert von 70 in der Normstichprobe; C. Spitzer et al., 2021)

<sup>23</sup> Summenwert in der Level of Personality Functioning Scale ab dem Cutoff von 33 (entsprechend einem T-Wert von 70 in der Normstichprobe; C. Spitzer et al., 2021)

Tabelle 15a: Gemessene Gruppenunterschiede (MDiff (SE)) in den präspezifizierten Subgruppen

	18-65J	>65J	leichte depressive Episode	mittelgradige depressive Episode	Frauen	Männer	mit voriger Psychotherapie	ohne vorige Psychotherapie	mit Pharmakotherapie	ohne Pharmakotherapie	mit schweren Erkrankungen	ohne schwere Erkrankungen
	n <sub>IG_Post</sub> = 222 n <sub>Kg_Post</sub> = 235 n <sub>IG_FU</sub> = 173 n <sub>Kg_FU</sub> = 201	n <sub>IG_Post</sub> = 5 n <sub>Kg_Post</sub> = 4 n <sub>IG_FU</sub> = 5 n <sub>Kg_FU</sub> = 2	n <sub>IG_Post</sub> = 80 n <sub>Kg_Post</sub> = 86 n <sub>IG_FU</sub> = 67 n <sub>Kg_FU</sub> = 74	n <sub>IG_Post</sub> = 147 n <sub>Kg_Post</sub> = 153 n <sub>IG_FU</sub> = 111 n <sub>Kg_FU</sub> = 129	n <sub>IG_Post</sub> = 142 n <sub>Kg_Post</sub> = 141 n <sub>IG_FU</sub> = 106 n <sub>Kg_FU</sub> = 123	n <sub>IG_Post</sub> = 81 n <sub>Kg_Post</sub> = 96 n <sub>IG_FU</sub> = 69 n <sub>Kg_FU</sub> = 78	n <sub>IG_Post</sub> = 156 n <sub>Kg_Post</sub> = 159 n <sub>IG_FU</sub> = 120 n <sub>Kg_FU</sub> = 136	n <sub>IG_Post</sub> = 71 n <sub>Kg_Post</sub> = 80 n <sub>IG_FU</sub> = 58 n <sub>Kg_FU</sub> = 67	n <sub>IG_Post</sub> = 91 n <sub>Kg_Post</sub> = 99 n <sub>IG_FU</sub> = 74 n <sub>Kg_FU</sub> = 86	n <sub>IG_Post</sub> = 86 n <sub>Kg_Post</sub> = 100 n <sub>IG_FU</sub> = 86 n <sub>Kg_FU</sub> = 99	n <sub>IG_Post</sub> = 25 n <sub>Kg_Post</sub> = 14 n <sub>IG_FU</sub> = 23 n <sub>Kg_FU</sub> = 14	n <sub>IG_Post</sub> = 145 n <sub>Kg_Post</sub> = 179 n <sub>IG_FU</sub> = 145 n <sub>Kg_FU</sub> = 177
<b>nach 8 Wochen</b>												
PHQ-9	1.03 (0.42)	2.8 (3.4)	2.11 (0.6)	0.52 (0.54)	0.67 (0.55)	1.77 (0.65)	1.45 (0.53)	0.38 (0.68)	0.71 (0.69)	0.98 (0.62)	-0.33 (1.87)	1.04 (0.5)
AQoL-8D Gesamtwert	1.6 (1.45)	10.7 (8.41)	1.76 (2.1)	2.12 (1.77)	0.78 (1.79)	3.83 (2.36)	2.13 (1.84)	1.13 (2.25)	2.53 (2.47)	0.71 (1.88)	1.96 (6.15)	1.43 (1.63)
GAD-7	0.95 (0.41)	5.45 (1.91)	1.12 (0.57)	1.05 (0.53)	0.6 (0.52)	1.62 (0.65)	1.37 (0.50)	0.44 (0.67)	1.09 (0.66)	0.91 (0.59)	2.09 (1.65)	0.71 (0.47)
PS-FB <sup>24</sup>	0.65 (1.78)	9.73 (9.52)	4.70 (2.85)	-1.36 (2.21)	0.93 (2.23)	0.32 (2.94)	3.24 (2.15)	-3.77 (2.95)	-1.16 (2.83)	0.16 (2.50)	1.44 (6.02)	0.54 (2.00)
<b>nach 6 Monaten</b>												
PHQ-9	0.73 (0.5)	3.3 (1.79)	1.86 (0.69)	0.17 (0.64)	0.67 (0.65)	0.99 (0.78)	1.40 (0.63)	-0.17 (0.81)	0.34 (0.85)	1.18 (0.63)	4.56 (1.83)	0.52 (0.53)
AQoL-8D Gesamtwert	1.06 (1.78)	5.00 (8.58)	2.31 (2.43)	0.66 (2.23)	1.11 (2.25)	1.26 (2.82)	1.97 (2.26)	0.13 (2.78)	1.75 (2.90)	0.49 (2.20)	10.91 (6.62)	0.78 (1.85)
GAD-7	0.81 (0.48)	6.1 (0.9)	1.4 (0.69)	0.63 (0.61)	1.02 (0.6)	0.64 (0.76)	0.90 (0.60)	1.00 (0.75)	0.5 (0.77)	1.29 (0.63)	2.07 (1.67)	0.79 (0.51)
PS-FB <sup>25</sup>	2.24 (1.95)	-5.70 (11.04)	7.31 (3.21)	-1.10 (2.33)	3.76 (2.40)	-0.04 (3.18)	4.04 (2.37)	-1.42 (3.21)	0.77 (2.92)	1.85 (2.71)	14.96 (6.38)	0.77 (2.07)

<sup>24</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>25</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

Tabelle 15b: Gemessene Gruppenunterschiede (MDiff (SE)) in den zusätzlich analysierten Subgruppen

	komorbide psychische Erkrankung n <sub>IG_Post</sub> = 145 n <sub>Kg_Post</sub> = 146 n <sub>IG_FU</sub> = 112 n <sub>Kg_FU</sub> = 124	keine komorbide psychische Erkrankung n <sub>IG_Post</sub> = 82 n <sub>Kg_Post</sub> = 93 n <sub>IG_FU</sub> = 66 n <sub>Kg_FU</sub> = 79	ohne Psychotherapie im Interventionszeitraum n <sub>IG_Post</sub> = 205 n <sub>Kg_Post</sub> = 208	ohne Psychotherapie im Follow-upzeitraum n <sub>IG_FU</sub> = 145 n <sub>Kg_FU</sub> = 155	mit höherer Ausprägung in Patienten-souveränität und Selbst-management-verhalten n <sub>IG_Post</sub> = 102 n <sub>Kg_Post</sub> = 131 n <sub>IG_FU</sub> = 78 n <sub>Kg_FU</sub> = 113	mit geringerer Ausprägung in Patienten-souveränität und Selbst-management-verhalten n <sub>IG_Post</sub> = 125 n <sub>Kg_Post</sub> = 108 n <sub>IG_FU</sub> = 100 n <sub>Kg_FU</sub> = 90	mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit n <sub>IG_Post</sub> = 50 n <sub>Kg_Post</sub> = 47 n <sub>IG_FU</sub> = 36 n <sub>Kg_FU</sub> = 36	ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit n <sub>IG_Post</sub> = 177 n <sub>Kg_Post</sub> = 192 n <sub>IG_FU</sub> = 142 n <sub>Kg_FU</sub> = 167
<b>nach 8 Wochen</b>								
PHQ-9	1.05 (0.54)	1.26 (0.63)	0.65 (0.44)	-	1.65 (0.63)	0.73 (0.55)	0.83 (0.95)	1.18 (0.46)
AQoL-8D	1.38 (1.76)	3.33 (2.22)	1.23 (1.45)	-	3.29 (2)	2.37 (1.94)	0.71 (3.18)	2.19 (1.52)
Gesamtwert								
GAD-7	1.17 (0.52)	0.98 (0.61)	0.96 (0.42)	-	1.34 (0.59)	0.95 (0.55)	0.56 (0.93)	1.2 (0.43)
PS-FB <sup>26</sup>	0.36 (2.21)	1.79 (2.91)	0.48 (1.81)	-	3.46 (2.13)	3.56 (1.78)	7.14 (3.77)	-0.72 (1.96)
<b>nach 6 Monaten</b>								
PHQ-9	0.74 (0.67)	1.07 (0.65)	-	1.19 (0.53)	1.69 (0.67)	0.26 (0.72)	-0.61 (1.28)	1.19 (0.53)
AQoL-8D	1.02 (2.28)	1.9 (2.52)	-	1.41 (1.89)	4.24 (2.45)	-0.2 (2.41)	-2.8 (4.39)	2.65 (1.85)
Gesamtwert								
GAD-7	0.96 (0.61)	0.97 (0.71)	-	1.15 (0.52)	1.78 (0.67)	0.27 (0.64)	-1.06 (1.12)	1.46 (0.51)
PS-FB <sup>27</sup>	2.8 (2.53)	1.12 (2.95)	-	3.15 (2.1)	3.87 (2.53)	3.86 (2.38)	6.42 (4.07)	1.25 (2.17)

<sup>26</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>27</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.1 Teilnehmer:innen zwischen 18 und 65 Jahren

In diese Analyse gingen die Daten von 560 Teilnehmer:innen zwischen 18 und 65 Jahren ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16a zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 560 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.26$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 87 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16a: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen zwischen 18 und 65 Jahren

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>28</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.47 (4.51)</b>	<b>12.62 (4.51)</b>	<b>1.16 (0.41) [0.36; 1.95]</b>	<b>15.91 (5062.73)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.26 [0.08; 0.43]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.96 (14.98)	96.14 (15.50)	2.18 (1.36) [-0.50; 8.85]	12.59 (3111.44)	<0.001	0.14 [-0.03; 0.32]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.98 (4.16)	10.13 (4.42)	1.15 (0.39) [0.38; 1.91]	12.64 (3767.76)	<0.001	0.27 [0.09; 0.45]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>29</sup>	68.16 (18.78)	67.17 (18.84)	0.98 (1.69) [-2.35; 4.31]	11.29 (2184.16)	<0.001	0.05 [-0.13; 0.23]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.12 (5.11)	11.82 (4.64)	0.70 (0.50) [-0.28; 1.69]	4.46 (1749.73)	0.03	0.14 [-0.06; 0.35]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.64 (17.30)	94.17 (16.66)	0.54 (1.72) [-2.85; 3.93]	1.56 (1742.69)	0.21	0.03 [-0.17; 0.23]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.86 (4.91)	9.49 (4.25)	0.64 (0.49) [-0.32; 1.59]	2.42 (1580.65)	0.12	0.14 [-0.07; 0.35]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>30</sup>	71.16 (19.62)	69.00 (17.99)	2.17 (1.94) [-1.67; 6.00]	8.03 (1264.97)	<0.01	0.11 [-0.09; 0.32]

<sup>28</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>29</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>30</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.2 Teilnehmer:innen über 65 Jahren

In diese Analyse gingen die Daten von 11 Teilnehmer:innen über 65 Jahren ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16b zusammengefasst. Aufgrund des geringen Umfangs der Subgruppe wurde auf eine ANCOVA verzichtet.

Tabelle 16b: Geschätzte Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen über 65 Jahren

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  $M_{\text{Diff}} \text{ (SE)}^{32}$	ANCOVA <sup>31</sup>		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.63 (3.34)</b>	<b>9.67 (3.4)</b>	<b>-1.97 (2.36)</b>	<b>n.d.</b>	<b>n.d.</b>	<b>n.d.</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	88.97 (13.65)	95.15 (17.1)	6.18 (10.59)	n.d.	n.d.	n.d.
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	7.07 (2.58)	8.41 (2.74)	1.34 (2.12)	n.d.	n.d.	n.d.
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>33</sup>	72.05 (13.1)	69.93 (26.95)	2.11 (14.29)	n.d.	n.d.	n.d.
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.2 (4.41)	12.33 (4.21)	1.12 (3.72)	n.d.	n.d.	n.d.
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	92.36 (19.86)	99.1 (15.19)	6.74 (13.34)	n.d.	n.d.	n.d.
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.67 (4.93)	9.57 (4.3)	-0.09 (3.67)	n.d.	n.d.	n.d.
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>34</sup>	75.45 (16.24)	73.49 (20.93)	1.97 (14.34)	n.d.	n.d.	n.d.

<sup>31</sup> Aufgrund des geringen Umfangs der Subgruppe wurde keine ANCOVA durchgeführt.

<sup>32</sup> Aufgrund des geringen Umfangs der Subgruppe wird kein Konfidenzintervall für den Mittelwertsunterschied angegeben.

<sup>33</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>34</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.3 Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0)

In diese Analyse gingen die Daten von 205 Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0) ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16c zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 205 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.54$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1 - \beta$ ) von 97 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16c: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit einer leichten depressiven Episode (F32.0, F33.0)

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG		$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>35</sup>	p
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>9.71 (3.73)</b>	<b>11.9 (4.27)</b>	<b>2.19 (0.61) [0.98; 3.4]</b>	<b>13.8 (2954.21)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.54 [0.24; 0.85]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	88.51 (13.77)	90.78 (13.71)	2.27 (2.05) [-1.79; 6.32]	2.62 (3000.48)	0.11	0.16 [-0.13; 0.46]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	7.84 (3.54)	9.15 (3.96)	1.3 (0.58) [0.16; 2.45]	7.04 (2327.96)	<0.01	0.35 [0.04; 0.65]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	71.74 (18.65)	67.68 (17.96)	4.05 (2.68) [-1.25; 9.36]	3.07 (4026.83)	0.08	0.22 [-0.07; 0.51]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	9.09 (4.38)	10.95 (4.16)	1.85 (0.71) [0.45; 3.25]	6.86 (1426.76)	<0.01	0.43 [0.10; 0.77]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	86.64 (15.66)	89.08 (15.13)	2.44 (2.45) [-2.43; 7.32]	1.29 (1836.23)	0.26	0.16 [-0.16; 0.47]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	7.33 (4.47)	8.70 (4.00)	1.37 (0.72) [-0.06; 2.8]	4.91 (2350)	0.03	0.32 [-0.02; 0.66]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	75.94 (20.17)	69.23 (18.09)	6.70 (3.10) [0.42 12.98]	5 (1553.7)	0.03	0.35 [0.03; 0.67]

<sup>35</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

#### 5.6.4.4 Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1)

In diese Analyse gingen die Daten von 366 Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1) ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16d zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 366 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.14$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1 - \beta$ ) von 27 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16d: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's  $d$  für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1, F33.1)

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG		$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>36</sup>	p
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.38 (4.62)</b>	<b>13.03 (4.6)</b>	<b>0.66 (0.51) [-0.34; 1.65]</b>	<b>5.82 (7375)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.14 [-0.08; 0.36]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	96.93 (14.63)	99.29 (15.57)	2.36 (1.67) [-0.94; 5.65]	10.32 (2738.73)	<0.01	0.16 [-0.06; 0.37]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.52 (4.36)	10.72 (4.54)	1.21 (0.5) [0.23; 2.18]	6.95 (4609.82)	<0.01	0.27 [0.05; 0.49]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>37</sup>	66.13 (18.51)	66.59 (19.28)	0.46 (2.12) [-3.72; 4.64]	7.83 (1747.14)	<0.01	0.02 [-0.2; 0.25]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	12.13 (5.15)	12.30 (4.79)	0.17 (0.61) [-1.03; 1.38]	0.93 (2083.44)	0.33	0.03 [0.-21; 0.28]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	97.22 (16.92)	97.00 (16.73)	0.22 (2.1) [-3.96 4.4]	0.55 (2333.14)	0.46	0.01 [-0.23; 0.26]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.56 (4.96)	9.94 (4.30)	0.38 (0.58) [-0.76; 1.52]	0.45 (2651.36)	0.50	0.08 [-0.16; 0.33]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>38</sup>	68.5 (18.82)	68.88 (17.87)	-0.38 (2.31) [-5; 4.24]	2.4 (1288.72)	0.12	-0.02 [-0.27; 0.23]

<sup>36</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>37</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>38</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.5 Frauen

In diese Analyse gingen die Daten von 347 Frauen ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16e zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 347 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.18$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 39 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16e: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Frauen

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>39</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.06 (4.48)</b>	<b>12.9 (4.69)</b>	<b>0.84 (0.53) [-0.2; 1.88]</b>	<b>6.87 (4403.83)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.18 [-0.04; 0.41]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	95.74 (14.73)	97.11 (15.37)	1.37 (1.71) [-2; 4.74]	6.55 (3042.02)	0.01	0.09 [-0.13; 0.32]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.1 (4.26)	9.84 (4.35)	0.74 (0.5) [-0.25; 1.72]	5.01 (2990.59)	0.03	0.17 [-0.06; 0.4]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>40</sup>	69.74 (18.61)	67.26 (18.25)	2.49 (2.11) [-1.68 6.65]	6.01 (2166.76)	0.01	0.13 [-0.09; 0.36]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.36 (5.22)	11.93 (4.58)	0.57 (0.65) [-0.71; 1.85]	2.34 (1535.38)	0.13	0.12 [-0.14; 0.38]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	94.92 (17.19)	94.39 (16.67)	0.53 (2.2) [-3.86; 4.91]	0.74 (1897.03)	0.39	0.03 [-0.29; 0.23]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.76 (4.98)	9.25 (4.14)	0.49 (0.62) [-0.72; 1.70]	1.6 (1497.98)	0.21	0.11 [-0.16; 0.37]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>41</sup>	73.64 (19.4)	69.83 (17.22)	3.81 (2.41) [-1.04; 8.66]	6.2 (1431.69)	0.01	0.21 [-0.05; 0.47]

<sup>39</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>40</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>41</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.6 Männer

In diese Analyse gingen die Daten von 217 Männern ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16f zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 217 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.41$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 85 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16f: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Männern

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG		$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>42</sup>	p
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>10.35 (4.42)</b>	<b>12.11 (4.1)</b>	<b>1.76 (0.63) [0.52; 2.99]</b>	<b>9.85 (4096.71)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.41 [0.12; 0.71]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	90.81 (14.57)	94.5 (15.36)	3.69 (2.18) [-0.61; 7.99]	4.36 (2687.84)	0.04	0.25 [-0.04; 0.54]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.58 (4.04)	10.55 (4.4)	1.97 (0.63) [0.72; 3.22]	5.64 (2347.55)	0.02	0.46 [0.16; 0.77]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>43</sup>	65.5 (18.76)	66.66 (19.69)	1.17 (2.79) [-4.35; 6.69]	4.25 (2455.17)	0.04	-0.06 [-0.35; 0.23]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.51 (4.91)	11.50 (4.59)	0.99 (0.76) [-0.5; 2.49]	1.36 (1717.96)	0.24	0.21 [-0.11; 0.53]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	91.01 (16.83)	93.4 (16.38)	2.39 (2.55) [-2.68; 7.46]	0.5 (2959.16)	0.48	0.14 [-0.16; 0.45]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.77 (4.86)	9.73 (4.26)	0.96 (0.76) [-0.54; 2.45]	0.53 (2475.97)	0.47	0.21 [-0.12; 0.54]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>44</sup>	67.33 (19.19)	67.67 (18.85)	0.34 (2.99) [-5.71; 6.38]	1.53 (1521.14)	0.22	-0.02 [-0.33; 0.29]

<sup>42</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>43</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>44</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.7 Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie

In diese Analyse gingen die Daten von 352 Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16g zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 352 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik (d = 0.36) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power (1- $\beta$ ) von 92 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16g: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df) <sup>45</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.07 (4.61)</b>	<b>12.72 (4.49)</b>	<b>1.65 (0.51) [-0.64; 2.66]</b>	<b>18.63 (4860.19)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.36 [0.14; 0.59]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.56 (14.89)	96.93 (15.93)	3.37 (1.73) [-0.03; 6.77]	11.95 (3760.08)	<0.001	0.22 [0; 0.44]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.5 (4.15)	10.08 (4.42)	1.58 (0.49) [0.62; 2.53]	13.87 (4824.57)	<0.001	0.37 [0.14; 0.59]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	71.46 (19.16)	68.07 (17.87)	3.39 (2.09) [-0.72; 7.5]	11.44 (2846.16)	<0.001	0.18 [-0.04; 0.40]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.79 (5.17)	12.15 (4.66)	1.35 (0.61) [0.15; 2.65]	8.12 (1761.23)	<0.01	0.27 [0.03; 0.52]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.25 (17.3)	94.97 (17.12)	1.71 (2.05) [-2.34; 5.77]	2.63 (1767.79)	0.10	0.10 [-0.14; 0.33]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.64 (4.93)	9.29 (4.36)	0.65 (0.58) [-0.49; 1.80]	1.59 (1780.93)	0.21	0.14 [-0.11; 0.39]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	73.88 (19.85)	69.55 (17.16)	4.32 (2.32) [-0.28; 8.93]	8.57 (1251.32)	<0.01	0.23 [-0.01; 0.48]

<sup>45</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels D<sub>2</sub> Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

### 5.6.4.8 Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie

In diese Analyse gingen die Daten von 219 Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16h zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 219 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.11$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 13 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16h: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>46</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.01 (4.27)</b>	<b>12.49 (4.55)</b>	<b>0.49 (0.66) [-0.82; 1.79]</b>	<b>0.93 (2827.61)</b>	<b>0.33</b>	<b>0.11 [-0.19; 0.41]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	94.47 (14.86)	95.16 (14.67)	0.68 (2.17) [-3.60; 4.97]	1.1 (1557.76)	0.29	0.05 [-0.25; 0.34]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.6 (4.1)	10.29 (4.38)	0.68 (0.65) [-0.60; 1.97]	1.39 (1292.56)	0.24	0.16 [-0.14; 0.46]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>47</sup>	62.68 (16.68)	65.28 (20.1)	-2.6 (2.7) [-7.94; 2.75]	0.9 (1596.63)	0.34	-0.14 [-0.43; 0.15]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.44 (5.05)	11.29 (4.5)	-0.15 (0.78) [-1.70; 1.40]	0.28 (4399.3)	0.60	-0.03 [-0.29; 0.36]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.57 (17.1)	92.88 (15.75)	-0.70 (2.59) [-5.87; 4.48]	0.29 (5951.11)	0.59	-0.04 [-0.36; 0.27]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.98 (4.87)	9.82 (4.06)	0.85 (0.72) [-0.58; 2.28]	1.43 (1591.4)	0.23	0.19 [-0.13; 0.51]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>48</sup>	66.95 (18.82)	68.50 (19.06)	-1.55 (3.00) [-7.61; 4.52]	0.55 (1885.94)	0.46	-0.08 [-0.23; 0.40]

<sup>46</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>47</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>48</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.9 Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie

In diese Analyse gingen die Daten von 217 Teilnehmer:innen ein, die zu irgendeinem Erhebungszeitpunkt ein Medikament eingenommen haben, das zur Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16i zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 217 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.20$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 31 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16i: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  $M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df) <sup>49</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.23 (4.73)</b>	<b>13.18 (4.73)</b>	<b>0.95 (0.67) [-0.38; 2.27]</b>	<b>3.94 (10469.88)</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.20 [-0.08; 0.48]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	96.62 (16.25)	98.96 (16.47)	2.34 (2.31) [-2.21; 6.89]	2.84 (6890.58)	0.09	0.14 [-0.14; 0.42]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.92 (4.43)	10.18 (4.47)	1.26 (0.64) [0; 2.52]	4.73 (5298.27)	0.03	0.28 [-0.01; 0.57]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>50</sup>	69.68 (18.56)	70.82 (20.55)	-1.14 (2.76) [-6.59; 4.32]	0.44 (7251.96)	0.51	-0.06 [-0.34; 0.22]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.82 (5.61)	12.22 (4.88)	0.39 (0.82) [-1.23; 2.02]	0.83 (4003.88)	0.36	0.07 [-0.24; 0.39]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	96.37 (18.29)	97.54 (17.34)	1.18 (2.68) [-4.16; 6.51]	0.33 (5804.13)	0.56	0.07 [-0.23; 0.37]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.01 (5.17)	9.33 (4.3)	0.32 (0.74) [-1.14; 1.79]	0.36 (3816.77)	0.55	0.07 [-0.24; 0.38]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>51</sup>	72.12 (19.1)	71.4 (18.26)	0.73 (2.92) [-5.12; 6.58]	0.9 (2201.31)	0.34	0.04 [-0.27; 0.35]

<sup>49</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>50</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>51</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.10 Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie

In diese Analyse gingen die Daten von 186 Teilnehmer:innen ein, die an allen Erhebungen teilgenommen haben und zu keinem Erhebungszeitpunkt ein Medikament eingenommen haben, das zur Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16j zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 186 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.35$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 34 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16j: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (CompleteCase-Analyse)<sup>52</sup> bei Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.51 (4.54)</b>	<b>12.58 (4.49)</b>	<b>1.07 (0.38) [0.33; 1.81]</b>	<b>5.47 (1, 175)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.23 [-0.05; 0.52]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	94.21 (14.65)	95.98 (15.31)	1.77 (1.25) [-0.70; 4.23]	2.28 (1, 174)	0.13	0.06 [-0.23; 0.34]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.03 (4.16)	10.07 (4.39)	1.04 (0.36) [0.34; 1.75]	1.83 (1, 173)	0.18	0.22 [-0.06; 0.51]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>53</sup>	68.38 (18.70)	67.62 (18.47)	0.76 (1.56) [-2.30; 3.82]	7.77 (1, 176)	<0.01	0.01 [-0.28; 0.30]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.05 (5.02)	11.80 (4.61)	0.75 (0.40) [-0.05; 1.54]	5.53 (1, 174)	0.02	0.28 [-0.01; 0.57]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.05 (16.71)	94.02 (16.71)	0.97 (1.40) [-1.78; 3.71]	0.99 (1, 173)	0.32	0.03 [-0.26; 0.32]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.64 (4.75)	9.55 (4.30)	0.90 (0.38) [0.16; 1.65]	2.77 (1, 174)	0.10	0.30 [0.01; 0.59]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>54</sup>	70.92 (19.20)	69.23 (17.71)	1.69 (1.55) [-1.35; 4.73]	8.69 (1, 176)	<0.01	0.10 [-0.19; 0.39]

<sup>52</sup> Da in die Subgruppenanalyse nur Teilnehmer:innen eingehen konnten, die sowohl an der Post- als auch an der Follow-up-Erhebung teilgenommen haben, werden hier abweichend von den anderen Subgruppenanalysen die Ergebnisse der Complete-Case-Analysen berichtet.

<sup>53</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>54</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.11 Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum

In diese Analyse gingen die Daten von 39 Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16k zusammengefasst. Aufgrund des geringen Umfangs der Subgruppe wurde auf eine ANCOVA verzichtet.

Tabelle 16k: Geschätzte Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Intention-to-Treat Analyse) bei Teilnehmer:innen mit schwerwiegenden Erkrankungen im Studienzeitraum

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  $M_{\text{Diff}}$ (SE) <sup>56</sup>	ANCOVA <sup>55</sup>		
	IG	KG		F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>13.12 (4.96)</b>	<b>12.79 (5.69)</b>	<b>-0.33 (1.87)</b>	<b>n.d.</b>	<b>n.d.</b>	<b>n.d.</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	98.04 (14.68)	100 (19.36)	1.96 (6.15)	n.d.	n.d.	n.d.
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.12 (4.42)	11.21 (4.96)	2.09 (1.65)	n.d.	n.d.	n.d.
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>57</sup>	72.08 (22.45)	70.64 (14.06)	1.44 (6.02)	n.d.	n.d.	n.d.
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.06 (5.22)	15.21 (5.36)	4.15 (1.85)	n.d.	n.d.	n.d.
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	96.93 (17.34)	105.34 (19.56)	8.41 (6.55)	n.d.	n.d.	n.d.
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.22 (5.51)	11.07 (4.3)	1.85 (1.66)	n.d.	n.d.	n.d.
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>58</sup>	77.37 (20.81)	64.14 (16.02)	13.23 (6.33)	n.d.	n.d.	n.d.

<sup>55</sup> Aufgrund des geringen Umfangs der Subgruppe wurde keine ANCOVA durchgeführt.

<sup>56</sup> Aufgrund des geringen Umfangs der Subgruppe wird kein Konfidenzintervall für den Mittelwertsunterschied angegeben.

<sup>57</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>58</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.12 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum

In diese Analyse gingen die Daten von 324 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16l zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 324 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.24$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 57 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16l: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (Complete-Case-Analyse)<sup>59</sup> bei Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.46 (4.54)</b>	<b>12.50 (4.30)</b>	<b>1.04 (0.50) [0.06; 2.02]</b>	<b>9.02 (1, 313)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.24 [0.02; 0.46]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.49 (14.72)	94.92 (14.03)	1.43 (1.61) [-1.74; 4.60]	4.69 (1, 306)	0.03	0.10 [-0.12; 0.32]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.86 (4.16)	9.57 (4.23)	0.71 (0.47) [-0.21; 1.63]	3.05 (1, 307)	0.08	0.17 [-0.05; 0.39]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>60</sup>	68.07 (17.85)	67.53 (17.70)	0.54 (1.99) [-3.37; 4.45]	7.00 (1, 310)	<0.01	0.03 [-0.19; 0.25]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.94 (5.02)	11.46 (4.32)	0.52 (0.53) [0.52; 1.56]	2.26 (1, 311)	0.13	0.11 [-0.11; 0.33]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	92.20 (16.72)	92.98 (15.73)	0.78 (1.82) [-2.80; 4.36]	1.37 (1, 300)	0.24	0.05 [-0.17; 0.27]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.48 (4.60)	9.27 (4.32)	0.79 (0.50) [-0.19; 1.78]	2.52 (1, 305)	0.11	0.18 [-0.04; 0.40]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>61</sup>	70.20 (18.69)	69.42 (17.83)	0.77 (2.05) [-3.25; 4.80]	3.90 (1, 308)	<0.05	0.04 [-0.18; 0.26]

<sup>59</sup> Da in die Subgruppenanalyse nur Teilnehmer:innen eingehen konnten, die sowohl an der Post- als auch an der Follow-up-Erhebung teilgenommen haben, werden hier abweichend von den anderen Subgruppenanalysen die Ergebnisse der Complete-Case-Analysen berichtet.

<sup>60</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>61</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.13 Teilnehmer:innen mit komorbider psychischer Erkrankung

In diese Analyse gingen die Daten von 357 Teilnehmer:innen mit komorbider psychischer Erkrankung ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16m zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 357 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.25$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 65 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16m: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit komorbider psychischer Erkrankung

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>62</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.19 (4.51)</b>	<b>13.33 (4.63)</b>	<b>1.14 (0.51) [0.14; 2.14]</b>	<b>10.06 (8025.47)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.25 [0.03; 0.47]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	97.31 (14.31)	99.21 (15.23)	1.9 (1.64) [-1.32; 5.12]	11.7 (4639.98)	<0.001	0.13 [-0.09; 0.35]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.49 (4.14)	10.77 (4.55)	1.29 (0.5) [0.31; 2.27]	8.44 (3349.62)	<0.01	0.30 [0.07; 0.52]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>63</sup>	66.49 (18.23)	65.01 (18.6)	1.48 (2.09) [-2.63; 5.59]	8.94 (1973.09)	<0.01	0.08 [-0.14; 0.30]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.82 (5.45)	12.53 (4.71)	0.71 (0.62) [-0.52; 1.93]	2.3 (2020.95)	0.13	0.14 [-0.10; 0.38]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	96.68 (17.26)	96.88 (16.36)	0.2 (2.02) [-3.8; 4.2]	1.34 (1575.56)	0.25	0.01 [-0.23; 0.25]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.37 (5.07)	9.88 (4.19)	0.52 (0.59) [-0.65; 1.68]	0.78 (2163.92)	0.38	0.11 [-0.14; 0.36]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>64</sup>	71.04 (20.05)	67.66 (18.43)	3.38 (2.37) [-1.32; 8.09]	6.65 (1317.11)	0.01	0.18 [-0.08; 0.42]

<sup>62</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>63</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>64</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.14 Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankung

In diese Analyse gingen die Daten von 214 Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankung ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16n zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 214 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.32$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 64% für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16n: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne komorbide psychische Erkrankung

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>65</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>10.14 (4.21)</b>	<b>11.47 (4.07)</b>	<b>1.33 (0.62) [0.11; 2.55]</b>	<b>5.8 (3958.95)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.32 [0.02; 0.62]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	88.21 (14.07)	91.32 (14.59)	3.11 (2.11) [-1.06; 7.27]	1.35 (2599.96)	0.24	0.22 [-0.08; 0.51]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	7.96 (4.03)	9.14 (3.94)	1.18 (0.59) [0.01; 2.34]	4.24 (3322.81)	0.04	0.29 [0; 0.59]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>66</sup>	70.93 (19.29)	70.26 (18.73)	0.67 (2.77) [-4.81; 6.15]	2.15 (3429.26)	0.14	0.03 [-0.25; 0.32]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	9.73 (4.25)	10.63 (4.19)	0.9 (0.69) [-0.47; 2.27]	1.5 (1396.74)	0.22	0.21 [-0.11; 0.54]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	87.83 (15.68)	89.62 (16.08)	1.79 (2.43) [-3.04; 6.62]	0.24 (11668.28)	0.63	0.11 [-0.19; 0.42]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	7.76 (4.47)	8.86 (4.28)	1.1 (0.68) [-0.25; 2.45]	2.18 (2136.08)	0.14	0.25 [-0.06; 0.56]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>67</sup>	71.64 (19.24)	71.61 (16.77)	0.03 (2.84) [-5.65; 5.71]	0.78 (1797.23)	0.38	0 [-0.31; 0.31]

<sup>65</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>66</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>67</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.15 Teilnehmer:innen ohne Psychotherapie im Interventions- bzw. Follow-Up-Zeitraum

In diese Analyse gingen die Daten von 413 bzw. 302 Teilnehmer:innen ohne Psychotherapie im Interventions- bzw. Follow-Up-Zeitraum ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16o zusammengefasst. Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 413 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.15$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 33 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16o: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's  $d$  für die relevanten Endpunkte (Complete-Case-Analyse)<sup>68</sup> bei Teilnehmer:innen ohne Psychotherapie im Interventions- bzw. Follow-Up-Zeitraum

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df)	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen (N = 413)</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.61 (4.59)</b>	<b>12.26 (4.36)</b>	<b>0.65 (0.44) [-0.21; 1.52]</b>	<b>7.58 (1, 402)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.15 [-0.05; 0.34]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	93.93 (14.58)	95.17 (14.79)	1.23 (1.45) [-1.61; 4.07]	7.10 (1, 398)	<0.01	0.08 [-0.11; 0.28]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.01 (4.24)	9.97 (4.31)	0.96 (0.42) [0.13; 1.78]	8.97 (1, 401)	<0.01	0.22 [0.03; 0.42]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>69</sup>	67.85 (18.54)	67.37 (18.16)	0.48 (1.81) [-3.07; 4.03]	8.28 (1, 401)	<0.01	0.03 [-0.17; 0.22]
<b>nach 6 Monaten (N = 302)</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.83 (4.79)	12.02 (4.45)	1.19 (0.53) [0.14; 2.24]	10.11 (1, 289)	<0.01	0.26 [0.03; 0.48]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	91.68 (16.58)	93.10 (16.10)	1.41 (1.88) [-2.29; 5.12]	5.64 (1, 288)	0.02	0.09 [-0.14; 0.31]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.34 (4.68)	9.48 (4.32)	1.15 (0.52) [0.12; 2.17]	6.16 (1, 290)	0.01	0.25 [0.03; 0.48]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>70</sup>	70.61 (19.48)	67.47 (16.72)	3.15 (2.10) [-0.98; 7.27]	10.11 (1, 291)	<0.01	0.17 [-0.05; 0.40]

<sup>68</sup> Da in die Subgruppenanalyse nur Teilnehmer:innen eingehen konnten, die an der Post-bzw. Follow-up-Erhebung teilgenommen haben, werden hier abweichend von den anderen Subgruppenanalysen die Ergebnisse der Complete-Case-Analysen berichtet.

<sup>69</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>70</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.16 Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten

In diese Analyse gingen die Daten von 274 Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (Mediansplit) ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16p zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 274 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.35$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 82 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16p: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>71</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.55 (4.59)	12.21 (4.74)	1.66 (0.6) [0.48; 2.84]	11.37 (7917.08)	<0.001	0.35 [0.09; 0.62]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	88.7 (14.58)	91.85 (14.49)	3.15 (1.87) [-0.54; 6.84]	4.67 (3829.78)	0.03	0.22 [-0.05; 0.48]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.33 (4.09)	9.69 (4.54)	1.36 (0.55) [0.27; 2.45]	6.28 (5536.15)	0.01	0.31 [0.05; 0.58]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	81.43 (15.77)	77.96 (16.06)	3.47 (2.06) [-0.59; 7.53]	5.61 (4542.74)	0.02	0.22 [-0.05; 0.49]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.01 (4.72)	11.52 (4.57)	1.52 (0.66) [0.21; 2.82]	5.99 (1753.18)	0.01	0.33 [0.03; 0.62]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	88.23 (16.26)	91.61 (17.02)	3.39 (2.26) [-1.09; 7.87]	2.93 (2047.14)	0.09	0.20 [-0.08; 0.49]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	7.97 (4.7)	9.51 (4.46)	1.54 (0.64) [0.28; 2.81]	5.32 (1762.89)	0.02	0.34 [0.05; 0.63]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	80.57 (18.19)	76.58 (16.99)	3.99 (2.45) [-0.88; 8.86]	3.98 (1921.13)	<0.05	0.23 [-0.06; 0.51]

<sup>71</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

### 5.6.4.17 Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten

In diese Analyse gingen die Daten von 297 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Erkrankungen im Studienzeitraum ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16q zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 297 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.24$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 54 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16q: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	$M_{\text{Diff}}$ (SE) [95% CI]	F (df) <sup>72</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.07 (4.33)</b>	<b>13.1 (4.2)</b>	<b>1.03 (0.55) [-0.04; 2.11]</b>	<b>5.85 (2116.22)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.24 [0; 0.48]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	97.79 (13.89)	101.21 (15.05)	3.42 (1.82) [-0.17; 7.01]	8.21 (1762.87)	<0.01	0.24 [0; 0.47]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.36 (4.16)	10.69 (4.18)	1.33 (0.54) [0.27; 2.40]	7.56 (1795.72)	<0.01	0.32 [0.07; 0.56]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	58.24 (14.1)	54.54 (13.12)	3.7 (1.79) [0.16; 7.24]	6.49 (1541.18)	0.01	0.27 [0.02; 0.52]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	11.81 (5.29)	12.14 (4.63)	0.34 (0.69) [-1.02; 1.69]	0.76 (2036.93)	0.38	0.07 [-0.20; 0.33]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	97.21 (16.93)	97.03 (15.69)	0.18 (2.23) [-4.6; 4.24]	0.31 (4548.94)	0.58	-0.01 [-0.27; 0.25]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	9.36 (4.99)	9.49 (4)	0.12 (0.64) [-1.14; 1.39]	0.33 (3999.58)	0.56	0.03 [-0.25; 0.30]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	64.33 (17.94)	60.72 (15)	3.61 (2.38) [-1.22; 8.45]	3.58 (1088.38)	0.06	0.22 [-0.06; 0.49]

<sup>72</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels  $D_2$  Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

### 5.6.4.18 Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit

In diese Analyse gingen die Daten von 122 Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16r zusammengefasst. Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 122 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.22$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 23 % für Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16r: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen mit schwerwiegender Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG	KG	M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	F (df) <sup>73</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>12.56 (4.56)</b>	<b>13.57 (4.68)</b>	<b>1.02 (0.91) [-0.79; 2.82]</b>	<b>1.77 (3160.56)</b>	<b>0.18</b>	<b>0.22 [-0.16; 0.59]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	101.87 (15.05)	103.65 (14.84)	1.78 (2.89) [-3.98; 7.54]	2.47 (3722.42)	0.12	0.12 [-0.25; 0.49]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	10.73 (3.91)	11.91 (4.99)	1.18 (0.9) [-0.62; 2.97]	1.54 (2469.24)	0.21	0.26 [-0.12; 0.64]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	65.84 (18.25)	59.17 (16.44)	6.67 (3.34) [-0.22; 13.56]	5.02 (2306.02)	0.03	0.38 [0; 0.76]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	12.49 (5.63)	11.6 (4.66)	-0.89 (1.11) [-3.11; 1.33]	0.38 (3104.3)	0.53	-0.17 [-0.58; 0.24]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	103.35 (17.06)	98.14 (16.31)	-5.21 (3.58) [-63.13; 56.71]	0.92 (1705.85)	0.34	-0.31 [-0.72; 0.10]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	11.04 (5.06)	9.74 (4.18)	-1.31 (1.02) [-3.34; 0.73]	1.45 (1227.19)	0.23	-0.28 [-0.71; 0.15]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB)	69.67 (19.78)	64.42 (15.41)	5.26 (3.99) [n.d.]	2.76 (899.65)	0.10	0.30 [-0.14; 0.73]

<sup>73</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels D<sub>2</sub> Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

### 5.6.4.19 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit

In diese Analyse gingen die Daten von 449 Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16s zusammengefasst.

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 449 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.30$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 89 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 16s: Ergebnis der ANCOVA und Cohen's d für die relevanten Endpunkte (ITT-Analyse) bei Teilnehmer:innen ohne schwerwiegende Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der Persönlichkeit

	M (SD) (geschätzte Werte gemäß multipler Imputation)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen  M <sub>Diff</sub> (SE) [95% CI]	ANCOVA		
	IG	KG		F (df) <sup>74</sup>	p	d [95% CI]
<b>nach 8 Wochen</b>						
<b>Depressionssymptomatik (PHQ-9)</b>	<b>11.08 (4.43)</b>	<b>12.4 (4.44)</b>	<b>1.32 (0.45) [0.44; 2.2]</b>	<b>14.74 (5164.17)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.30 [0.10; 0.50]</b>
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	91.51 (13.97)	94.43 (15.08)	2.92 (1.46) [0.05; 5.78]	10.08 (3065.65)	<0.01	0.20 [0; 0.40]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.37 (4.08)	9.73 (4.14)	1.36 (0.41) [0.55; 2.17]	13.13 (4847.72)	<0.001	0.33 [0.13; 0.53]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>75</sup>	68.84 (18.85)	68.89 (18.88)	-0.05 (1.9) [-3.79; 3.69]	6.04 (1970.65)	0.01	0 [-0.2; 0.2]
<b>nach 6 Monaten</b>						
Depressionssymptomatik (PHQ-9)	10.6 (4.89)	11.87 (4.6)	1.26 (0.52) [0.23; 2.29]	8.18 (1680.83)	<0.01	0.27 [0.05; 0.49]
Lebensqualität (AQoL-8D Gesamtwert)	90.37 (16.11)	93.18 (16.56)	-2.8 (1.72) [-0.59; 6.2]	3.88 (1970.84)	<0.05	0.17 [-0.04; 0.38]
allgemeine Angstsymptomatik (GAD-7)	8.08 (4.65)	9.44 (4.27)	1.36 (0.48) [0.41; 2.31]	7.86 (2036.28)	<0.01	0.30 [0.09; 0.52]
Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) <sup>76</sup>	71.75 (19.72)	70.3 (18.31)	1.45 (2.08) [-2.66; 5.56]	5.04 (1346.59)	0.02	0.08 [-0.14; 0.29]

<sup>74</sup> Die Ergebnisse der F-Tests wurden mittels D<sub>2</sub> Statistik (Grund et al., 2016) gepoolt.

<sup>75</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

<sup>76</sup> Ergebnisse sind auf dem Hintergrund des Gruppenunterschiedes zu Baseline zu betrachten.

### 5.6.4.20 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der präspezifizierten und zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen in Bezug auf den primären Endpunkt (depressive Symptomatik, gemessen über den PHQ-9 Summenwert nach 8 Wochen) sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass jeder:r Studienteilnehmer:in mehreren Subgruppen angehört.

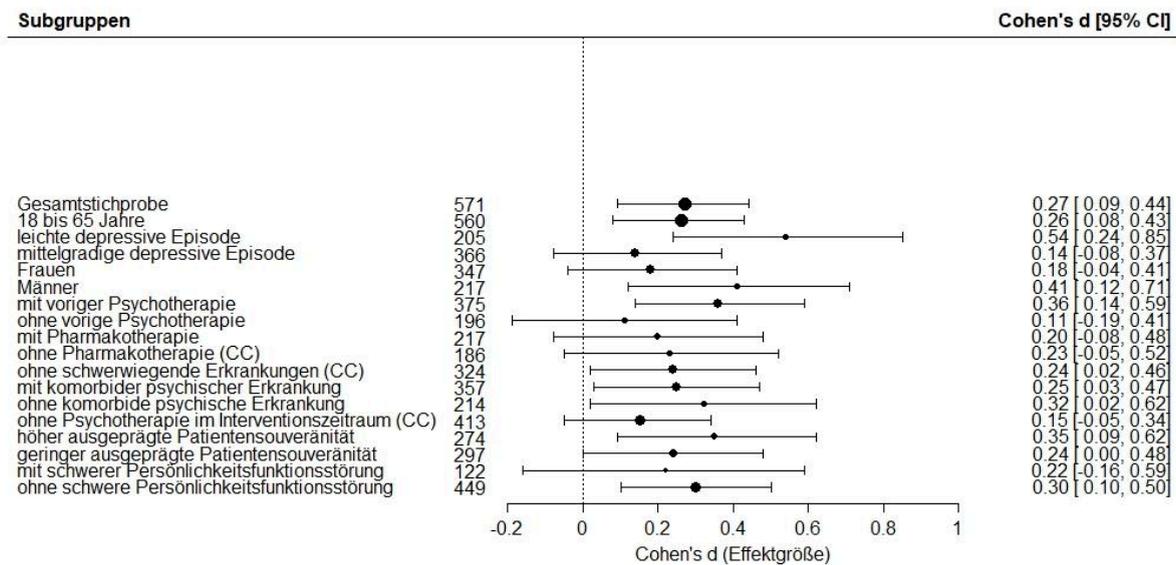


Abbildung 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

### 5.6.5 Sicherheitsanalyse

#### 5.6.5.1 Unerwünschte Ereignisse innerhalb des FU Zeitraumes

Während des Follow-Up-Zeitraums wurden die unerwünschten Ereignisse von Teilnehmer:innen erfasst, die an der Post- bzw. Follow-Up Erhebung teilgenommen haben, die Angaben aus beiden Erhebungszeitpunkten wurden dazu kombiniert (siehe Tabelle 17). Suizidgedanken, erfasst über das PHQ-9-Item: "Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten" sowie das INEP-Item "In den letzten 8 Wochen/6 Monaten hatte ich zum ersten Mal Selbstmordgedanken /-absichten" wurden von 43 Teilnehmer:innen (25.9%) in der Interventionsgruppe und 62 Teilnehmer:innen (31.2 %) in der Kontrollgruppe berichtet. Zwei Teilnehmer:innen aus der Kontrollgruppe gaben zusätzlich in einem Freitextfeld des Fragebogens einen Suizidversuch an, nach dem jeweils eine kurze stationäre Behandlung erfolgte.

Eine Symptomverschlechterung (d.h. ein Anstieg der Punktwerte im PHQ-9 um mehr als 4 Punkte) wurde von 13 Teilnehmer:innen (7.3%) in der Interventionsgruppe und 27 Teilnehmer:innen (13.3%) in der Kontrollgruppe berichtet. Eine stationäre Behandlung im Follow-up-Zeitraum berichteten 25 Teilnehmer:innen (14.7 %) in der Interventionsgruppe und 14 Teilnehmer:innen (7.3%) in der Kontrollgruppe, davon berichteten 6 bzw. 4 Teilnehmer:innen einen Aufenthalt wegen einer psychischen Erkrankung.

Lebensbedrohliche Erkrankungen oder Verletzungen wurden von 6 Teilnehmer:innen (3.5 %) in der Interventionsgruppe und 5 Teilnehmer:innen (2.6%) in der Kontrollgruppe angegeben. Erkrankungen

oder Verletzungen mit bleibender Beeinträchtigung gaben 28 Studienteilnehmer:innen (16.4%) in der Interventionsgruppe und 26 Studienteilnehmer:innen (13.3%) in der Kontrollgruppe an. Hier gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die im Freitextfeld zu stationären Behandlungen, lebensbedrohlichen Verletzungen und Erkrankungen und bleibenden Beeinträchtigungen am häufigsten genannten Kategorien waren hier Erkrankungen des Nervensystems (z.B. multiple Sklerose, ME/CFS, chronische Schmerzen; 38 Nennungen), Verletzungen und Erkrankungen des Muskel- und Gelenkapparates (25 Nennungen) und Atemwegserkrankungen (z.B. Lungenentzündung, Asthma; 10 Nennungen)

Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse im Beobachtungszeitraum (für Teilnehmer:innen, bei denen eine eindeutige Beurteilung möglich war)

	N (%)		Chi-Quadrat-Test	
	IG n = 178	KG n = 203	Chi2	p
Verschlechterung der depressiven Symptomatik um 5 oder mehr Punkte im PHQ-9 zu Follow-Up im Vergleich zur Baseline	13 (7.3%)	27 (13.3%)	3.02	0.08
	<b>n = 166</b>	<b>n = 199</b>		
Suizidgedanken im Follow-Up-Zeitraum	43 (25.9%)	62 (31.2%)	0.98	0.32
Stationäre Aufenthalte (alle Gründe)	25 (14.7%)	14 (7.3%)	4.89	0.03
Lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung (nach Einschätzung durch Studienteilnehmer:in)	6 (3.5 %)	5 (2.6%)	0.05	0.82
Erkrankung oder Verletzung mit bleibender Beeinträchtigung (nach Einschätzung durch Studienteilnehmer:in)	28 (16.4%)	26 (13.3%)	0.45	0.50

### 5.6.5.2 Produktmängel

Es wurden keine Produktmängel beobachtet, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung geführt haben könnten. Während der klinischen Studie wurden diesbezüglich keine Korrekturmaßnahmen durchgeführt.

### 5.6.6 Subgruppenanalysen für spezielle Populationen

Es wurden neben den unter 5.6.4 berichteten Subgruppenanalysen keine zusätzlichen Subgruppenanalysen für spezielle Populationen (z.B. nach kulturellen/ethnischen Hintergründen) durchgeführt. Dies wurde vor dem Hintergrund der Zusammensetzung der Stichprobe sowie nach klinischen Gesichtspunkten entschieden.

## 5.6.7 Weitere Analysen

### 5.6.7.1 Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik

Die Auswertung des HAM-D erfolgte auf Basis der vorhandenen Daten, fehlende Werte wurden nicht imputiert. Am Interview nahmen 180 Teilnehmer:innen (64%) der Interventionsgruppe sowie 184 Teilnehmer:innen (63%) der Kontrollgruppe teil. Zur Schätzung der Interventionseffekte wurde eine ANCOVA durchgeführt, bei der die Strata der Randomisierung sowie der Baselinewert des Fragebogens zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhaltensweisen als Kovariaten berücksichtigt wurden. In Bezug auf die Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik durch die HAM-D6 ergab sich nach 8 Wochen kein signifikanter Gruppeneffekt. Das Ergebnis der Analyse ist in Tabelle 18a dargestellt.

Tabelle 18a: Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik nach 8 Wochen (Complete Case-Analyse)

	M (SD)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen $M_{Diff}$ (SE)	ANCOVA		
	IG N = 180	KG N = 184		F (df)	p	d [95% CI]
<b>Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik (HAM-D)</b>	5.09 (2.95)	5.39 (2.91)	0.30 (0.25) [-0.18, 0.78]	2.30 (1, 351)	0.13	0.10 [-0.10; 0.31]

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 364 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.10$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1 - \beta$ ) von 16 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Aufgrund der bestehenden Baseline-Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich Patientensouveränität und Selbstmanagementverhaltensweisen sowie der moderierenden Wirkung auf den Interventionseffekt (siehe Abschnitt 5.6.8) wurde für die Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik eine nicht präspezifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt, bei der die Gesamtstichprobe mittels Mediansplit in Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung und höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten unterteilt wurde. Es ergab sich nach 8 Wochen kein signifikanter Gruppeneffekt für Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (Tabelle 18b). Für Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten ergab sich hingegen ein signifikanter Gruppeneffekt sowie ein kleiner Effekt ( $d = 0.36$ ) hinsichtlich des Unterschiedes zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Tabelle 18c).

Tabelle 18b: Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik nach 8 Wochen bei Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (Per-Protocol-Analyse)

	M (SD)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG N = 98	KG N = 79		M <sub>Diff</sub> (SE)	F (df)	p
<b>Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik (HAM-D)</b>	5.83 (2.81)	5.57 (2.86)	0.26 (0.33) [-0.39, 0.91]	0.08 (1, 164)	0.78	0.09 [-0.21; 0.39]

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 177 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.10$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 9 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

Tabelle 18c: Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik nach 8 Wochen bei Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (Per-Protocol-Analyse)

	M (SD)		Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	ANCOVA		
	IG N = 82	KG N = 105		M <sub>Diff</sub> (SE)	F (df)	p
<b>Fremdbeurteilung der Depressionssymptomatik (HAM-D)</b>	4.21 (2.87)	5.26 (2.96)	1.05 (0.35) [0.35, 1.75]	5.54 (1, 174)	0.02	0.36 [0.07; 0.65]

Eine Post-Hoc Poweranalyse mittels des Programms G\*Power ergab, dass mit der Stichprobengröße von N = 187 Teilnehmer:innen für den nachgewiesenen Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.36$ ) und ein Alpha-Niveau von  $\alpha = 0.05$  eine Power ( $1-\beta$ ) von 68 % für Mittelwertsvergleiche zwischen Gruppen erreicht wurde.

### 5.6.7.2 App-Nutzung

Von 281 Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe haben 265 (94%) die App heruntergeladen und mit der Nutzung begonnen. Im Mittel nutzen die Teilnehmer:innen die App an drei Vierteln der Tage innerhalb der ersten 8 Wochen sowie an 50% der Tage innerhalb des 6 monatigen Beobachtungszeitraums. Bei Teilnehmer:innen, die nicht an der Post-Erhebung teilgenommen haben, ist eine deutlich geringere App-Nutzung zu verzeichnen. Weitere Details zum Nutzungsverhalten können Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19: App-Nutzungsverhalten bei Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe

	Alle Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe, die die App heruntergeladen haben (N = 265)	Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe, die die App heruntergeladen und an der Post-Erhebung teilgenommen haben (N = 221)	Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe, die die App heruntergeladen, aber nicht an der Post-Erhebung teilgenommen haben (N = 44)
Tage mit Nutzung (in 8 Wochen)	42.03 (17.28)	45.89 (14.05)	22.66 (19.03)
Tage mit Nutzung (in 6 Monaten)	92.58 (59.97)	104.02 (56.72)	35.14 (39.62)
Beantwortete Fragenblöcke (in 8 Wochen)	100.77 (51.13)	111.33 (45.24)	47.73 (46.12)
Beantwortete Fragenblöcke (in 6 Monaten)	211.57 (161.14)	239.19 (157.72)	72.84 (92.38)
Geöffnete Einblicke (in 8 Wochen)	16.02 (13.92)	17.87 (14.24)	6.7 (6.74)
Geöffnete Einblicke (in 6 Monaten)	17.65 (15.49)	19.8 (15.83)	6.82 (6.86)
Geöffnete Übungen (in 8 Wochen)	16.46 (30.89)	19.17 (33.11)	2.82 (4.77)
Geöffnete Übungen (in 6 Monaten)	21.98 (42.98)	25.77 (46.1)	2.93 (4.99)

### 5.6.7.3 Therapeutische Allianz

Die Auswertung des WAI-I erfolgt auf Basis der vorhandenen Daten, fehlende Werte wurden nicht imputiert. In der Interventionsgruppe lagen Angaben von 219 Teilnehmer:innen vor der Mittelwert der Skala Task/Goal bei 2.69 (SD 0.85). In der Kontrollgruppe wurde die Therapeutische Allianz nicht erhoben.

### 5.6.7.4 Nebenwirkungen

Sowohl 8 Wochen als auch 6 Monate nach der Randomisierung wurden ungünstige Veränderungen, die auch als Nebenwirkung psychologischer und psychotherapeutischer Interventionen auftreten können, deutlich häufiger von Teilnehmer:innen aus der Kontrollgruppe als von Teilnehmer:innen aus der Interventionsgruppe berichtet. Gruppenunterscheide ergaben sich in der Mehrzahl der Einzel-Items des Inventars zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie (INEP). Details können den Tabellen 20a und 20b entnommen werden.

Zum Post-Zeitpunkt berichteten die Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe im Mittel 4,51 (SD 2,92) ungünstige Veränderungen und Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe im Mittel 5,93 (SD 3,32) ungünstige Veränderungen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant ( $t = -4,816$ ;  $df = 440,02$ ;  $p < 0,001$ ). Mindestens eine ungünstige Veränderung wurde zum Post-Zeitpunkt von 206 Teilnehmer:innen (96%) in der Interventionsgruppe und 226 Teilnehmer:innen (99%) in der Kontrollgruppe berichtet sowie zum Follow-up-Zeitpunkt von 168 Teilnehmer:innen (98%) in der Interventionsgruppe und 199 Teilnehmer:innen (99%) in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe berichteten 48 Teilnehmer:innen (22%) eine oder mehrere auf die App-Nutzung zurückzuführende ungünstige Veränderungen, wobei 30 Nutzer:innen (14%) eine und 9 Nutzer:innen (4%) zwei ungünstige Veränderungen angeben. Im

Mittel werden in der Interventionsgruppe 0,42 (SD 1,15) auf die Appnutzung zurückzuführende ungünstige Veränderungen angegeben.

Zum Follow-up-Zeitpunkt berichteten die Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe im Mittel 5,12 (SD 3,38) ungünstige Veränderungen und Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe im Mittel 6,49 (SD 3,25) ungünstige Veränderungen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist auch hier statistisch signifikant ( $t = -3,9806$ ;  $df = 355,87$ ;  $p < 0,001$ ). In der Interventionsgruppe berichteten 29 Teilnehmer:innen (17%) eine oder mehrere auf die App-Nutzung zurückzuführende ungünstige Veränderungen, wobei 17 Nutzer:innen (10%) eine und 6 Nutzer:innen (4%) zwei ungünstige Veränderungen angeben. Im Mittel werden in der Interventionsgruppe in diesem Zeitraum 0,30 (SD 0,83) auf die Appnutzung zurückzuführende ungünstige Veränderungen angegeben.

Hervorzuheben ist, dass zur Post-Erhebung nach 8 Wochen 20 Nutzer:innen in der Interventionsgruppe angaben, dass sich in Folge der Nutzung der App die Motivation, eine Psychotherapie zu beginnen, verringert hat. Bei 9 dieser 20 Nutzer:innen war eine Verbesserung von 5 oder mehr Punkten im PHQ-9-Summenwert zum Post-Zeitpunkt zu verzeichnen, bei 3 Nutzer:innen eine Verschlechterung von 5 oder mehr Punkten. Zur Follow-Up-Erhebung findet sich diese Angabe bei 8 Teilnehmer:innen, von denen bei zwei Personen eine Verbesserung von 5 oder mehr Punkten im PHQ-9-Summenwert zum Follow-Up-Zeitpunkt zu verzeichnen war und bei einer Person eine Verschlechterung von 5 oder mehr Punkten. Aus den Befunden ergibt sich kein klarer Zusammenhang zwischen der Veränderung der Symptome in eine bestimmte Richtung und der Abnahme der Motivation, eine Psychotherapie zu beginnen. Dem gegenüber stehen 102 bzw. 63 Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe, die zum Post-Zeitpunkt bzw. Follow-up-Zeitpunkt angegeben haben, ihre Motivation eine Psychotherapie zu beginnen habe sich im Zusammenhang mit der Nutzung von MindDoc auf Rezept erhöht.

In der Interventionsgruppe gaben 16 Nutzer:innen an, dass es im Zusammenhang mit der App-Nutzung längere Phasen gegeben habe, in denen es ihnen schlecht ging. Bei 2 dieser Nutzer:innen war eine Verschlechterung von 5 oder mehr Punkten im PHQ-9 Summenwert zu verzeichnen, bei 3 Nutzer:innen eine Verbesserung von 5 oder mehr Punkten. Zur Follow-Up-Erhebung finden sich diese Angaben bei 8 Teilnehmer:innen, von denen bei vier Personen eine Verbesserung von 5 oder mehr Punkten im PHQ-9-Summenwert zum Follow-Up-Zeitpunkt zu verzeichnen war und bei keiner Person eine Verschlechterung von 5 oder mehr Punkten. Eine vorübergehende Verschlechterung des psychischen Befindens im Zusammenhang mit psychologischen Interventionen ist nicht ungewöhnlich, da eine Auseinandersetzung mit der Erkrankung sowie den damit zusammenhängenden Problemen als belastend erlebt werden kann. Dies spiegelt sich auch in einem Kommentar einer Studienteilnehmer wieder: "Ich habe durch die App erkannt, dass ich eine Angststörung habe. Das war mir vorher nicht bewusst! Durch die App habe ich gelernt, dass ich viele Situationen aufgrund meiner Angst vermieden habe. Ich dachte immer, ich würde bestimmte Situationen nur nicht wollen, aber nicht dass ich sie aus Angst meide. Durch dieses Bewusstsein haben sich die Symptome zusätzlich verstärkt. Es geht mir damit jetzt deutlich schlechter, als vor Nutzung der App, wo ich noch in unbewusster "Vermeidung" gelebt habe. Obwohl es mir jetzt schlechter geht, glaube ich, dass die Erkenntnis trotzdem der erste Schritt in Richtung Heilung ist."

Tabelle 20a: Berichtete Nebenwirkungen (INEP-ON) auf Itemebene nach 8 Wochen

	Interventionsgruppe (N = 215)		Kontroll- gruppe (N = 228)	
	gesamt	(Attribution auf MindDoc)		
Verglichen mit vor 8 Wochen fühle ich mich schlechter.	44 (20.5%)	4 (1.9%)	67 (29.4%)	X <sup>2</sup> = 4.226; p = 0.04
Anderen zu vertrauen fällt mir im Vergleich zu vor 8 Wochen schwerer.	29 (13.5%)	5 (2.3%)	59 (25.9%)	X <sup>2</sup> = 9.757; p < 0.01
Unter den Ereignissen aus meiner Vergangenheit leide ich im Vergleich zu vor 8 Wochen mehr.	39 (18.1%)	5 (2.3%)	69 (30.3%)	X <sup>2</sup> = 8.177; p < 0.01
Mit anderen erlebe ich im Vergleich zu vor 8 Wochen mehr Konflikte.	36 (16.7%)	5 (2.3%)	66 (28.9%)	X <sup>2</sup> = 8.472; p < 0.01
Mein Verhältnis zu meiner Familie ist im Vergleich zu vor 8 Wochen schlechter.	32 (14.9%)	3 (1.4%)	45 (19.7%)	X <sup>2</sup> = 1.441; p = 0.23
Mein Verhältnis zu meinen Freund:innen ist im Vergleich zu vor 8 Wochen schlechter.	24 (11.2%)	4 (1.9%)	46 (20.2%)	X <sup>2</sup> = 5.996; p = 0.01
Gefühle von Einsamkeit haben sich im Vergleich zu vor 8 Wochen verstärkt.	46 (21.4%)	5 (2.3%)	88 (38.6%)	X <sup>2</sup> = 14.483; p < 0.001
Meine Hobbies und sozialen Kontakte haben sich im Vergleich zu vor 8 Wochen reduziert.	39 (18.1%)	4 (1.9%)	68 (29.8%)	X <sup>2</sup> = 7.622; p < 0.01
Die Denkweisen, die ich in den letzten 8 Wochen gelernt habe, waren schädlich.	10 (4.7%)	2 (0.9%)	nicht erfasst	-
Meine Motivation, eine Psychotherapie zu beginnen, hat sich in den letzten 8 Wochen verringert.	36 (16.7%)	20 (9.3%)	42 (18.4%)	X <sup>2</sup> = 0.1; p = 0.75
In den letzten 8 Wochen litt ich unter der Angst, andere könnten erfahren, dass ich die MindDoc App verwendet habe.	34 (15.8%)	-	nicht erfasst	-
In den letzten 8 Wochen hatte ich Probleme mit Versicherungen (z.B. Lebensversicherung) bekommen bzw. Angst, dass Probleme entstehen könnten.	24 (11.2%)	2 (0.9%)	63 (27.6%)	X <sup>2</sup> = 17.795; p < 0.001
In den letzten 8 Wochen machte ich mir im Vergleich zu vorher mehr finanzielle Sorgen.	105 (48.8%)	2 (0.9%)	152 (66.7%)	X <sup>2</sup> = 13.339; p < 0.001
In den letzten 8 Wochen fühlte ich mich von der MindDoc App abhängig.	36 (16.7%)	-	nicht erfasst	-
In den letzten 8 Wochen fiel es mir schwerer, wichtige Entscheidungen allein zu treffen.	77 (35.8%)	5 (2.3%)	147 (64.5%)	X <sup>2</sup> = 34.722; p < 0.001
In den letzten 8 Wochen kam es zu Beziehungsproblemen mit meiner Partnerin/meinem Partner .	75 (34.9%)	6 (2.8%)	106 (46.5%)	X <sup>2</sup> = 5.515; p = 0.02
In den letzten 8 Wochen hatte ich längere Phasen, in denen es mir schlecht ging.	185 (86%)	16 (7.4%)	203 (89%)	X <sup>2</sup> = 0.469; p = 0.49

	Interventionsgruppe (N = 215)		Kontroll- gruppe (N = 228)	
	gesamt	(Attribution auf MindDoc)		
In den letzten 8 Wochen habe ich mich als Mensch zum Negativen verändert.	36 (16.7%)	3 (1.4%)	81 (35.5%)	$\chi^2 = 18.892; p < 0.001$
In den letzten 8 Wochen hatte ich zum ersten Mal Selbstmordgedanken /-absichten.	11 (5.1%)	0 (0%)	15 (6.6%)	$\chi^2 = 0.194; p = 0.66$
In den letzten 8 Wochen habe ich mehr Alkohol / Drogen konsumiert, als davor.	18 (8.4%)	0 (0%)	42 (18.4%)	$\chi^2 = 8.594; p < 0.01$
Die Inhalte der MindDoc App enthielten für mich verletzende Aussagen.	10 (4.7%)	0 (0%)	nicht erfasst	-
Ich habe mir Sorgen über den Schutz meiner Daten gemacht.	23 (10.7%)	-	nicht erfasst	-

Tabelle 20b: Berichtete Nebenwirkungen (INEP-ON) auf Itemebene nach 6 Monaten

	Interventionsgruppe (N = 171)		Kontroll- gruppe (N = 201)	
	gesamt	(Attribution auf MindDoc)		
Verglichen mit vor 6 Monaten fühle ich mich schlechter.	35 (20.5%)	2 (1.2%)	64 (31.8%)	X2 = 5.551; p = 0.02
Anderen zu vertrauen fällt mir im Vergleich zu vor 6 Monaten schwerer.	30 (17.5%)	0 (0%)	53 (26.4%)	X2 = 3.758; p = 0.05
Unter den Ereignissen aus meiner Vergangenheit leide ich im Vergleich zu vor 6 Monaten mehr.	34 (19.9%)	2 (1.2%)	63 (31.3%)	X2 = 5.855; p = 0.02
Mit anderen erlebe ich im Vergleich zu vor 6 Monaten mehr Konflikte.	32 (18.7%)	6 (3.5%)	59 (29.4%)	X2 = 4.949; p = 0.03
Mein Verhältnis zu meiner Familie ist im Vergleich zu vor 6 Monaten schlechter.	23 (13.5%)	0 (0%)	42 (20.9%)	X2 = 2.957; p = 0.09
Mein Verhältnis zu meinen Freund:innen ist im Vergleich zu vor 6 Monaten schlechter.	25 (14.6%)	1 (0.6%)	49 (24.4%)	X2 = 4.69; p = 0.03
Gefühle von Einsamkeit haben sich im Vergleich zu vor 6 Monaten verstärkt.	52 (30.4%)	4 (2.3%)	90 (44.8%)	X2 = 7.036; p < 0.01
Meine Hobbies und sozialen Kontakte haben sich im Vergleich zu vor 6 Monaten reduziert.	35 (20.5%)	0 (0%)	74 (36.8%)	X2 = 10.921; p < 0.01
Die Denkweisen, die ich in den letzten 6 Monaten gelernt habe, waren schädlich.	11 (6.4%)	3 (1.8%)	nicht erfasst	-
Meine Motivation, eine Psychotherapie zu beginnen, hat sich in den letzten 6 Monaten verringert.	26 (15.2%)	8 (4.7%)	32 (15.9%)	X2 = 0; p = 0.98
In den letzten 6 Monaten litt ich unter der Angst, andere könnten erfahren, dass ich die MindDoc App verwendet habe.	37 (21.6%)	-	nicht erfasst	-
In den letzten 6 Monaten hatte ich Probleme mit Versicherungen (z.B. Lebensversicherung) bekommen bzw. Angst, dass Probleme entstehen könnten.	36 (21.1%)	5 (2.9%)	67 (33.3%)	X2 = 6.016; p = 0.01
In den letzten 6 Monaten machte ich mir im Vergleich zu vorher mehr finanzielle Sorgen.	95 (55.6%)	2 (1.2%)	145 (72.1%)	X2 = 9.552; p < 0.01
In den letzten 6 Monaten fühlte ich mich von der MindDoc App abhängig.	27 (15.8%)	-	nicht erfasst	-
In den letzten 6 Monaten fiel es mir schwerer, wichtige Entscheidungen allein zu treffen.	69 (40.4%)	5 (2.9%)	145 (72.1%)	X2 = 35.779; p = 0
In den letzten 6 Monaten kam es zu Beziehungsproblemen mit meiner Partnerin/meinem Partner .	67 (39.2%)	3 (1.8%)	106 (52.7%)	X2 = 5.553; p = 0.02
In den letzten 6 Monaten hatte ich längere Phasen, in denen es mir schlecht ging.	149 (87.1%)	8 (4.7%)	185 (92%)	X2 = 0.828; p = 0.36

	Interventionsgruppe (N = 171)		Kontroll- gruppe (N = 201)	
	gesamt	(Attribution auf MindDoc)		
In den letzten 6 Monaten habe ich mich als Mensch zum Negativen verändert.	31 (18.1%)	3 (1.8%)	79 (39.3%)	X <sup>2</sup> = 18.023; p = 0
In den letzten 6 Monaten hatte ich zum ersten Mal Selbstmordgedanken /-absichten.	17 (9.9%)	0 (0%)	19 (9.5%)	X <sup>2</sup> = 0.002; p = 0.97
In den letzten 6 Monaten habe ich mehr Alkohol / Drogen konsumiert, als davor.	20 (11.7%)	0 (0%)	33 (16.4%)	X <sup>2</sup> = 1.164; p = 0.28
Die Inhalte der MindDoc App enthielten für mich verletzende Aussagen.	6 (3.5%)	0 (0%)	nicht erfasst	-
Ich habe mir Sorgen über den Schutz meiner Daten gemacht.	18 (10.5%)	0 (0%)	nicht erfasst	-

### **5.6.8 Moderatoren und Mediatoren**

Zusätzlich zu den in Abschnitt 5.6.4 beschriebenen Subgruppenanalysen wurden Moderatoren- und Mediatorenanalysen als Complete-Case-Analyse durchgeführt.

Es zeigte sich für Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline ein signifikanter Interaktionseffekt mit der Gruppenzugehörigkeit auf die Depressionssymptomatik nach acht Wochen ( $p = 0.04$ ) sowie nach 6 Monaten ( $p = 0.02$ ). Somit konnte ein Moderator für den primären Endpunkt identifiziert werden. Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung profitierten stärker von der Nutzung von MindDoc auf Rezept.

Es konnten keine Mediatoren für den primären Endpunkt identifiziert werden.

### **5.6.9 Umgang mit Abweichungen in der Analyse**

Alle im Statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen wurden durchgeführt. Darüber hinaus wurden die unter 4.8.5 beschriebenen zusätzlichen Subgruppenanalysen sowie die unter 4.8.5.5 beschriebenen Moderatoren- und Mediatorenanalysen durchgeführt.

## 6 Diskussion und Schlussfolgerungen

### 6.1 Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden sollen die Studienergebnisse eingeordnet werden. Dabei wird ausführlich auf die Gruppenunterschiede in der depressiven Symptomatik, einschließlich der Ergebnisse der Subgruppenanalysen, eingegangen. Zu den weiteren Endpunkten wird ein kurzer Überblick gegeben, hier wird auf eine Diskussion der Ergebnisse der Subgruppenanalysen verzichtet.

#### 6.1.1 Wirkung auf die depressive Symptomatik

##### 6.1.1.1 Wirkung nach 8 Wochen

Es wurde erwartet, dass der Zugang zu MindDoc auf Rezept am Ende eines Interventionsraums von 8 Wochen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die nur Zugang zur Regelversorgung hat, mit einer weniger ausgeprägten depressiven Symptomatik assoziiert ist. Erwartet wurden mindestens kleine Effekte.

Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich unter Berücksichtigung der Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik ( $p < 0.001$ ), gemessen über den PHQ-9 Summenwert. Während sich der Punktwert auf der Skala bei Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe im Mittel um 2.13 Punkte verbesserte, kam es bei Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe zu einer mittleren Verbesserung um 0,42 Punkte.

Hier wurde gemäß der Konvention [\(Cohen, 1988\)](#) eine kleine Effektgröße in der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt ( $d = 0.27$ , vgl. Tabelle 8), die sich auch in der Per-Protocol-Analyse ( $d = 0.20$ , vgl. Tabelle 10) sowie in weiteren, konservativeren Sensitivitätsanalysen (ITT mit LOCF  $d = 0.18$ , vgl. Tabelle 11; ITT mit jump to reference  $d = 0.19$ , vgl. Tabelle 12) zeigte. Das Ergebnis ist über die Analysen hinweg konsistent, der Befund kann somit als robust bezeichnet werden. Der in der primären Analyse für MindDoc auf Rezept nachgewiesene Effekt auf die depressive Symptomatik entspricht dem metaanalytisch bestimmten Effekt von app-basierten Interventionen ( $g = 0.28$ ; Linardon et al., 2019)

In der Vorstudie (APPSY-Studie; Kerber et al., 2023) wurde im Vergleich zur hier berichteten Studie ein etwas größerer Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.43$ ) verzeichnet. Hierzu ist anzumerken, dass sich die Stichproben in den beiden Studien in einem wesentlichen Punkt unterscheiden: Patientensouveränität und Selbstmanagement-Fähigkeiten waren zu Baseline in der APPSY-Studie insgesamt ähnlich ausgeprägt wie in der APPSY2-Studie. Allerdings war in der APPSY2-Studie ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu verzeichnen; Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe wiesen hier eine höhere Ausprägung auf. Darüber hinaus wies die Stichprobe der APPSY2-Studie signifikant höhere psychopathologische Symptombelastung auf sowie erheblich geringere Lebensqualität auf.

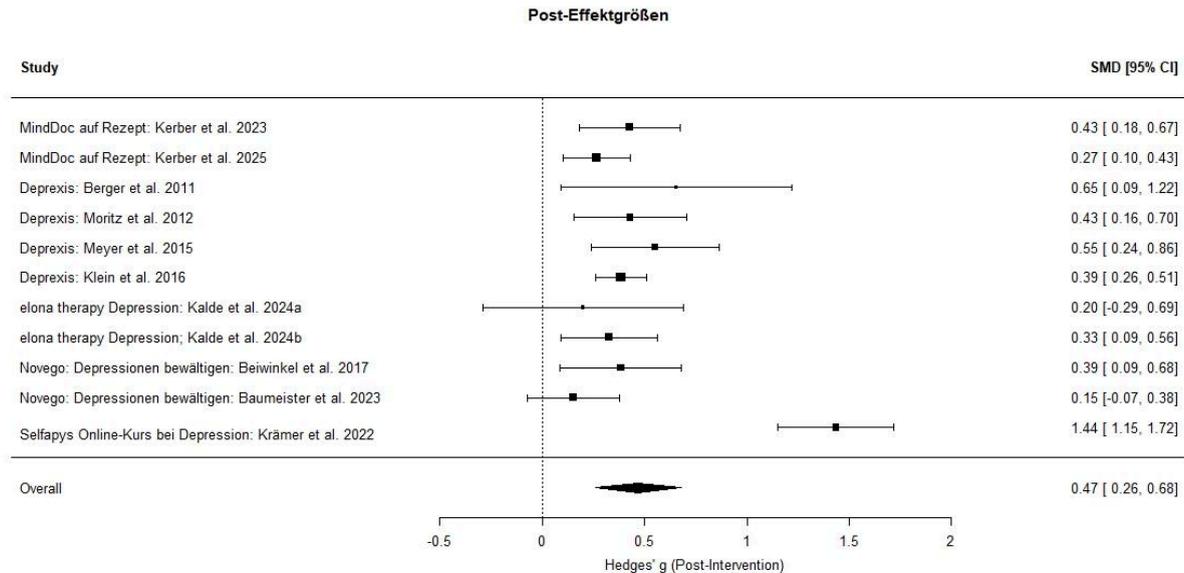


Abbildung 4: Vergleich der Post-Effektgrößen von für die Indikation Depression zugelassenen digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA)

Im Vergleich mit anderen für die Indikation Depression zugelassenen digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) konnten vergleichbare Effekte gezeigt werden. Um Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu gewährleisten, wurde zusätzlich zu den von den Autoren berichteten Effektgrößen für jede Studie ein Hedges' g aus den in den jeweiligen Publikationen angegebenen Mittelwerten, Standardabweichungen und Ns auf ITT-Basis zum Post-Zeitpunkt berechnet. Diese können Abbildung 4 entnommen werden. Zu beachten ist dabei, dass die so ermittelten Effektgrößen von den in den Publikationen berichteten Effektgrößen bei drei Studien ([Baumeister & Moritz, 2023](#); [Beiwinkel et al., 2017](#); [Kalde et al., 2024](#)) erheblich abweichen, weil sich die für diese Studien berichteten Effektgrößen nicht auf den Gruppenunterschied zum Post-Zeitpunkt beziehen, sondern auf den Unterschied der Veränderung von Prä zu Post zwischen den Gruppen. Für zwei der drei DiGAs (My7stepsApp, edupression.com, elona Explore) konnten keine Effektgrößen bestimmt werden, da die dafür notwendigen Informationen nicht öffentlich zugänglich sind.

Deprexis kann dabei als die Intervention mit der größten Evidenzbasis eingeordnet werden und wurde dauerhaft ins DiGA-Verzeichnis auf dieser Grundlage aufgenommen. Eine Metaanalyse über 12 durchgeführte randomisierte klinische Studien, in denen die Intervention sowohl begleitet als auch unbegleitet zum Einsatz kam, zeigte eine mittlere Effektgröße von  $g = 0.52$  ([Twomey et al., 2020](#)). Für den deutschen Sprachraum liegen 4 randomisierte kontrollierte Studien vor, in denen die Intervention unbegleitet eingesetzt wurde. Bei Patient:innen mit Major Depression oder Dysthymie nach DSM-IV, deren Diagnose über ein standardisiertes Telefon-Interview gesichert wurde, wurde für den unbegleiteten Einsatz nach 3 Monaten eine Effektgröße von  $d = 0.66$  berichtet und von  $g = 0.65$  ermittelt ([Berger et al., 2011](#)). Bei Patient:innen mit einer schweren depressiven Episode (Diagnosesicherung über standardisiertes Telefon-Interview sowie  $> 14$  Punkte im PHQ-9) lag die berichtete Effektgröße nach 3 Monaten bei  $d = 0.57$  und die ermittelte Effektgröße bei  $g = 0.55$  ([Meyer et al., 2015](#)). Bei Menschen mit leichter bis mittelgradiger Symptomatik entsprechend des PHQ-Summenwertes, bei denen keine klinische Diagnose vorliegen musste, lag der

berichtete/ermittelte Effekt nach 12 Wochen bei  $d = 0.39 / g = 0.39$  (Klein et al., 2016) bzw.  $d = 0.36 / g = 0.43$  (Moritz et al., 2012).

Für "elona therapy Depression" liegen Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Studien vor, hier kam die Intervention zusätzlich zu einer laufenden Psychotherapie zum Einsatz und es wurden Effektgrößen von  $d = 0.62 / g = 0.33$  und  $d = 0.27 / g = 0.20$  berichtet/ermittelt (Kalde et al., 2024b, 2024a). Die Abweichung zwischen berichteter und ermittelter Effektgröße ergibt sich aus den oben beschriebenen Unterschieden bei der Bestimmung.

Für "Novego: Depressionen bewältigen" wurden im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe in zwei randomisierten kontrollierten Studien Effektgrößen von  $d = 0.55 / g = 0.39$  und  $g = 0.30 / g = 0.15$  berichtet/ermittelt (A. Baumeister & Moritz, 2023; Beiwinkel et al., 2017). Die Abweichung zwischen berichteten und ermittelten Effektgrößen ergibt sich aus den oben beschriebenen Unterschieden bei der Bestimmung.

Für Selfapy's Online-Kurs bei Depression wurde eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt (R. Krämer et al., 2022). Nach 12 Wochen wurde für den unbegleiteten Arm eine Effektgröße von  $d = 1.47 / g = 1.44$  berichtet/ermittelt. Dieser Effekt liegt somit deutlich höher als in Studien zu anderen unbegleiteten digitalen Interventionen bei Depressionen, so dass die Studie als Ausreißer betrachtet werden kann. Für "My7stepsApp" ist DiGA-Verzeichnis eine Effektgröße von  $d = 0.51$  angegeben. Für "edupression.com" sind auch über ein Jahr nach dauerhafter Aufnahme ins DiGA-Verzeichnis keine Daten öffentlich zugänglich, die eine Bestimmung der Effektgröße ermöglichen. Auch für die im Februar 2025 vorläufig aufgenommene DiGA elona explore ist anhand der öffentlich zugänglichen Informationen keine Effektgröße bestimmbar.

Eine vergleichende Einordnung hinsichtlich der klinischen Relevanz der Veränderungen ist aufgrund der Heterogenität der in den Studien angewendeten Kriterien nicht sinnvoll.

In den mittels des systematischen Literaturreviews identifizierten Studien war die Größe der Effekte unbegleiteter Interventionen für Menschen mit Depressionen heterogen. Es fanden sich große Effekte in sieben Studien (Beevers et al., 2017; Cook et al., 2019; R. Krämer et al., 2022; Lambert et al., 2018; Querstret et al., 2018; Roepke et al., 2015; Zhao et al., 2022), mittlere Effekte in zehn Studien (Berger et al., 2011; Imamura et al., 2016; Lintvedt et al., 2013; Lokman et al., 2017; Meyer et al., 2009, 2015; Mohr et al., 2013; Roepke et al., 2015; Schure et al., 2019; Spek et al., 2007; Stuart et al., 2022), kleine Effekte in sechs Studien (Bolier et al., 2013; Bruhns et al., 2021, 2023a, 2023b; Hur et al., 2018; Moritz et al., 2012) und minimale Effekte in einer Studie (Bücker et al., 2019). In acht Studien (Clarke et al., 2002, 2009; de Graaf et al., 2009; Imamura et al., 2014; Jelinek et al., 2020; McDermott & Dozois, 2019; Mills et al., 2019; Montero-Marin et al., 2016) konnten keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden. In einer Studie (Hange et al., 2017) war ein negativer Effekt zu verzeichnen. Für eine Studie (Dahne et al., 2019) war aufgrund der berichteten Informationen keine Effektgröße bestimmbar.

Die Größe der Effekte unbegleiteter transdiagnostischer Interventionen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen ist heterogen und reicht von großen Effekten auf die depressive Symptomatik in einer Studie (Bücker et al., 2018) über mittlere Effekte in fünf Studien (Batterham et al., 2017; Deady et al., 2016; Lu et al., 2023; Moberg et al., 2019; Titov et al., 2013) bis hin zu kleinen Effekten in vier Studien (McCloud et al., 2020; Miegel et al., 2019; Terides et al., 2018; Zarski

et al., 2024). In fünf Studien zeigt sich kein Gruppenunterschied (Batterham, Calear, Farrer, et al., 2021; Benjet et al., 2023; Edmonds et al., 2024; Kleiboer et al., 2015; Koelen et al., 2024) und die Effekte von zwei Studien waren anhand der in der Publikation gemachten Angaben nicht bestimmbar (Batterham, Calear, Sunderland, et al., 2021; Larsson et al., 2022).

### **6.1.1.2 Wirkung nach 6 Monaten**

Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich unter Berücksichtigung der Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik ( $p = 0.03$ ), gemessen über den PHQ-9 Summenwert. Während der Punktwert auf der Skala sich bei Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe im Mittel um 2.53 Punkte verbesserte, kam es bei Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe zu einer mittleren Verbesserung um 0.85 Punkte.

Hier wurde gemäß der Konvention (Cohen, 1988) eine sehr kleine Effektgröße in der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt ( $d = 0.16$ , vgl. Tabelle 8), die sich auch in der Per-Protocol-Analyse ( $d = 0.16$ , vgl. Tabelle 10) sowie in weiteren, konservativeren Sensitivitätsanalysen (ITT mit LOCF  $d = 0.06$ , vgl. Tabelle 11; ITT mit jump to reference  $d = 0.12$ , vgl. Tabelle 12) zeigte. Das Ergebnis ist über die Analysen hinweg konsistent, der Befund kann somit als robust bezeichnet werden.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Analysen darauf hin, dass sich im Gesamtbeobachtungszeitraum von 6 Monaten die depressive Symptomatik sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe reduziert, dass diese Reduktion in der Interventionsgruppe aber schneller erreicht wird.

In der Vorstudie (APPSY-Studie; Kerber et al., 2023) wurde im Vergleich zur hier berichteten Studie ein etwas größerer Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.21$ ) verzeichnet.

### **6.1.1.3 Subgruppenanalysen und Analyse von Moderatoren und Mediatoren**

In der Analyse potenzieller Moderatoren und Mediatoren wurde ausschließlich die Ausprägung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline als Moderator für den Interventionseffekt auf die depressive Symptomatik nach 8 Wochen und nach 6 Monaten identifiziert. Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung profitierten stärker von der Nutzung von MindDoc auf Rezept.

Daneben ist ein komplexes Zusammenspiel mehrerer weiterer Faktoren wahrscheinlich, die gemeinsam einen Einfluss auf den Interventionseffekt nehmen. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu betrachten. Diese können erste Hinweise hinsichtlich der differentiellen Wirksamkeit der Intervention geben, bei der konkreten Indikationsstellung für eine:n einzelne:n Patienten sollten aber immer mehrere Faktoren in Betracht gezogen werden, da auch jede:r Studienteilnehmer:in jeweils mehreren Subgruppen angehört.

Die Subgruppenanalysen stützen den Einfluss der initialen Patientensouveränität auf den Interventionseffekt. Hier findet sich nach 8 Wochen eine etwas höhere Effektgröße ( $d = 0.35$ ) in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung als in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit niedrigerer Ausprägung ( $d = 0.24$ ). In beiden Teilgruppen zeigte sich als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung der Ausgangswerte und der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. Nach 6 Monaten ist in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit höherer

Ausprägung weiterhin eine kleine Effektgröße ( $d = 0.33$ ) sowie ein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen, während in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit niedrigerer Ausprägung kein Gruppeneffekt mehr messbar ist. Aus klinischer Sicht erscheint der beobachtete Subgruppenunterschied plausibel (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.4).

Die Subgruppenanalysen deuten vordergründig auf einen Einfluss des Schweregrades der depressiven Erkrankung auf den erreichten Effekt hin. Dieser Befund ist allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da aus der Bildung der Subgruppen nicht-normale Verteilungen des primären Endpunkts innerhalb der Subgruppen sowie unterschiedliche Standardabweichungen resultieren, was wiederum die Vergleichbarkeit der Effekte zwischen den Gruppen einschränkt. Somit muss davon ausgegangen werden, dass es sich bei Unterschieden in den Effektstärken auf dem primären Endpunkt in Subgruppen, welche aus Baselinewerten des primären Endpunkts gebildet wurden, zu einem erheblichen Teil um statistische Artefakte handelt. Es findet sich nach 8 Wochen eine mittlere Effektgröße ( $d = 0.54$ ) in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit einer leichten Depression, während in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen Depression nur eine sehr kleine Effektgröße ( $d = 0.14$ ) erreicht wird.

Es zeigte sich in beiden Teilgruppen als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung der Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. In der Moderatorenanalyse war der Schweregrad der Depression kein Moderator des Interventionseffektes. Nach 6 Monaten ist in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit einer leichten Depression eine kleine bis mittlere Effektgröße ( $d = 0.43$ ) sowie ein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen, während in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit einer mittelgradigen Depression kein Gruppeneffekt mehr messbar ist ( $d = 0.03$ ). Der beobachtete Unterschied zwischen diesen Subgruppen erscheint klinisch wenig plausibel. Es ist wahrscheinlich, dass neben den bereits oben beschriebenen möglichen statistischen Artefakten andere Faktoren einen Einfluss auf die Unterschiede im Interventionseffekt genommen haben. So ist unter anderem ein differentieller Einfluss von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline wahrscheinlich: Während in der Subgruppe mit mittelgradiger Depression ein deutlicher Gruppenunterschied bestand, war das in der Subgruppe mit leichter Depression nicht der Fall.

In der Vorstudie (APPSY-Studie) sowie für Deprexis wurden bei mittelgradiger Ausprägung der Symptomschwere zu Baseline größere Effekte beobachtet als bei leichter Ausprägung (Kerber et al., 2022; Moritz et al., 2012). Ein etwas größerer Effekt bei stärker ausgeprägter Symptomatik wurde auch in anderen Studien zu niedrig-intensiven Interventionen bei Depression (Bower et al., 2013) beobachtet.

Die Subgruppenanalysen deuten vordergründig einen Einfluss des Geschlechts der Teilnehmer:innen auf den erreichten Effekt an. Hier findet sich nach 8 Wochen eine kleine Effektgröße ( $d = 0.41$ ) bei Männern, während bei den Frauen nur eine sehr kleine Effektgröße ( $d = 0.18$ ) erreicht wird. In beiden Teilgruppen zeigt sich als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung der Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. In der Moderatorenanalyse war das Geschlecht kein Moderator des Interventionseffektes. Nach 6 Monaten ist in keiner der Teilgruppen ein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen. Der

beobachtete Unterschied zwischen diesen Subgruppen erscheint klinisch wenig plausibel. Aus der Literatur und im klinischen Alltag ergeben sich zwar regelhaft Geschlechtsunterschiede in der Inanspruchnahme von Psychotherapie und die Teilnahme an Psychotherapiestudien, es gibt aber keine Hinweise auf systematische Wirksamkeitsunterschiede von Psychotherapie bei Männern und Frauen (z.B. Cuijpers, Weitz, et al., 2014; Staczan et al., 2017). In früheren Studien zu psycho- und pharmakotherapeutischen Interventionen bei Depression war das Geschlecht kein Prädiktor des Behandlungsergebnisses (Cuijpers, Weitz, et al., 2014). Diese Befunde sind auf digitale Interventionen übertragbar. Eine Review randomisierter kontrollierter Studien zu digitalen Interventionen (Haller et al., 2021) zeigte, dass das Geschlecht zwar in vielen Studien als potenzieller Moderator untersucht wurde, jedoch kein Einfluss des Geschlechts auf Nutzungsverhalten oder Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Eine auf individuellen Patient:innendaten basierende Netzwerk-Metanalyse (Karyotaki et al., 2021) zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patient:innen und der Wirksamkeit der Interventionen.

Es ist wahrscheinlich, dass andere Faktoren einen Einfluss auf die Unterschiede der Interventionseffekt genommen haben. So war der Gruppenunterschied hinsichtlich Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline bei den Männern deutlich größer als bei den Frauen.

Die Subgruppenanalysen deuten vordergründig einen Einfluss von psychotherapeutischen Vorbehandlungen auf den erreichten Effekt an. Hier findet sich nach 8 Wochen eine kleine Effektgröße ( $d = 0.36$ ) bei Teilnehmer:innen mit einer Vorbehandlung sowie als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung des Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. Bei Teilnehmer:innen ohne Vorbehandlung war kein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen. In der Moderatorenanalyse war eine psychotherapeutische Vorbehandlung kein Moderator des Interventionseffektes. Nach 6 Monaten wurde bei Teilnehmer:innen mit einer Vorbehandlung eine kleine Effektgröße ( $d = 0.27$ ) sowie als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung des Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik registriert. Bei Teilnehmer:innen ohne Vorbehandlung war kein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen. Aus klinischer Sicht erscheint das Ergebnis dahingehend plausibel, dass Teilnehmer:innen mit psychotherapeutischer Vorerfahrung einen leichteren Zugang zu den durch die Intervention vermittelten Selbstmanagementstrategien haben und hier statt eines Neu-Lernens eher eine Auffrischung stattgefunden hat. Es ist wahrscheinlich, dass andere Faktoren einen Einfluss auf die Unterschiede im Interventionseffekt genommen haben. Zu beachten ist auch hier, dass der Gruppenunterschied hinsichtlich Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline bei den Teilnehmer:innen ohne vorherige Psychotherapie deutlich größer war als bei den Teilnehmer:innen mit vorheriger Psychotherapie.

Die Subgruppenanalysen deuten vordergründig einen Einfluss des Funktionsniveaus der Persönlichkeit an. Hier findet sich nach 8 Wochen eine etwas höhere Effektgröße ( $d = 0.30$ ) in der Gruppe der Teilnehmer:innen ohne schwere Beeinträchtigung des Funktionsniveaus der

Persönlichkeit als in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit schwerer Beeinträchtigung ( $d = 0.22$ ). In der Teilgruppe mit unauffälliger Ausprägung zeigte sich als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung der Ausgangswerte und der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. In der Teilgruppe mit auffälliger Ausprägung war das nicht der Fall. In der Moderatorenanalyse war das Funktionsniveau der Persönlichkeit kein Moderator des Interventionseffektes.

Nach 6 Monaten ist in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit unauffälliger Ausprägung weiterhin eine kleine Effektgröße ( $d = 0.27$ ) sowie ein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen, während in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit auffälliger Ausprägung kein Gruppeneffekt mehr messbar ist. Aus klinischer Sicht, insbesondere vor dem Hintergrund des signifikanten Gruppenunterschiedes im Funktionsniveau der Persönlichkeit zwischen Dropout und Completern in der Interventionsgruppe, erscheint der beobachtete Subgruppenunterschied plausibel, wobei wahrscheinlich ist, dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Unterschiede Interventionseffekt genommen haben.

Eine begleitende Pharmakotherapie hatte keinen Einfluss auf den Interventionseffekt hinsichtlich der depressiven Symptomatik. Die Effektgrößen sind in den Teilgruppen mit und ohne Pharmakotherapie vergleichbar ( $d = 0.20$  bzw.  $d = 0.23$ ); in beiden Teilgruppen zeigt sich als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung der Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. In der Mediatorenanalyse war eine begleitende Pharmakotherapie kein Mediator des Interventionseffektes. Nach 6 Monaten ist in der Gruppe der Teilnehmer:innen ohne Pharmakotherapie weiterhin eine kleine Effektgröße ( $d = 0.28$ ) sowie ein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen, während in der Gruppe der Teilnehmer:innen mit Pharmakotherapie kein Gruppeneffekt mehr messbar ist. Aus klinischer Sicht erscheint der beobachtete Subgruppenunterschied plausibel, wobei wahrscheinlich ist, dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Unterschiede Interventionseffekt genommen haben.

Die Subgruppenanalysen deuten außerdem auf einen Einfluss komorbider psychischer Erkrankungen auf den erreichten Effekt hin. Hier findet sich in der Subgruppe der Teilnehmer:innen ohne komorbide Erkrankung ein etwas größerer Effekt auf die depressive Symptomatik ( $d = 0.32$ ) als in der Subgruppe der Teilnehmer:innen mit komorbider Erkrankung ( $d = 0.25$ ); in beiden Teilgruppen zeigt sich als Ergebnis der ANCOVA unter Berücksichtigung der Ausgangswerte, der Kovariaten sowie der Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline nach 8 Wochen ein statistisch signifikanter Gruppeneffekt auf die depressive Symptomatik. In der Moderatorenanalyse war die Anzahl komorbider psychischer Erkrankungen kein Moderator des Interventionseffektes. Nach 6 Monaten ist in beiden Subgruppen kein signifikanter Gruppeneffekt in der ANCOVA zu verzeichnen. Aus klinischer Sicht erscheint der beobachtete Subgruppenunterschied plausibel, wobei wahrscheinlich ist, dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Unterschiede Interventionseffekt genommen haben.

Eine differentielle Beurteilung von Alterseffekten im Rahmen einer Subgruppenanalyse ist aufgrund der geringen Anzahl von Studienteilnehmer:innen über 65 Jahren nicht sinnvoll. In der Moderatorenanalyse war das Alter der Teilnehmer:innen kein Moderator des Interventionseffektes. Bezüglich des Alters zeigen sich Wirksamkeitsunterschiede von Psychotherapie bei Depression zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen, nicht aber zwischen Erwachsenen verschiedener Altersgruppen. So zeigt eine aktuelle Metaanalyse keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Psychotherapie bei Depressionen zwischen 24-55 Jährigen, 56-75 Jährigen und über 75 Jährigen (Cuijpers et al., 2020). Studien zu digitalen Interventionen, in denen gezielt deren Wirksamkeit bei älteren Erwachsene untersucht wurde, zeigen Ergebnisse, die mit denen bei jüngeren Erwachsenen vergleichbar sind (Dear et al., 2015; Dworschak et al., 2022; Proyer et al., 2014).

#### **6.1.1.4 Fremdbeurteilung der Depressiven Symptomatik**

Zusätzlich zur Selbstbeurteilung des depressiven Symptomatik mit dem PHQ-9 wurde zum Erhebungszeitpunkt nach 8 Wochen eine Fremdbeurteilung durchgeführt. Dazu kam der HAM-D im Rahmen eines Telefoninterviews zum Einsatz. Die Beurteilung erfolgte durch Psychologische Psychotherapeutinnen bzw. Psychologische Psychotherapeut:innen in fortgeschrittener Ausbildung. In der Gesamtstichprobe zeigte sich nach 8 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Dieser Befund weicht vom Befund aus der Selbstbeurteilung deutlich ab. Zum einen können Befunde bzgl. einer höheren Messgenauigkeit des PHQ-9, insbesondere bei kleinen Effekten, im Vergleich zur HAMD-6 bezogen auf die Ausprägung der depressiven Symptomatik (Ma et al., 2021) hier eine Rolle spielen. Darüber hinaus gibt es gemischte Befunde zur Interrater-Reliabilität der Hamilton Depression Rating Scale (Bagby et al., 2004). In der vorliegenden Studie ist die Korrelation zwischen den Summenwerten von HAMD-6 und PHQ-9 zum Messzeitpunkt nach 8 Wochen mit  $r = 0.54$  moderat. Zum anderen ist denkbar, dass bestimmte Symptome (z.B. motorische Verlangsamung) im Rahmen einer telefonischen Diagnostik nur eingeschränkt zu erfassen sind. Aktuelle Befunde zur Messung von Psychopathologie weisen darauf hin, dass manche Symptome reliabler durch Selbstauskunft zu erfassen sind als durch eine Fremdeinschätzung (Stanton et al., 2019) und dass Selbsteinschätzungsinstrumente die Wirkung von Psychotherapie bei Depressionen nicht überschätzten und im Allgemeinen konservativer sind als die Einschätzungen von Kliniker:innen (Miguel et al., 2025). Zu beachten ist auch, dass nur ein Teil der Stichprobe am Interview nach 8 Wochen teilnahm, so dass für ein Drittel der Teilnehmer:innen keine Fremdbeurteilung vorliegt.

Aufgrund bestehender Baseline-Unterschiede in Bezug auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten wurde eine nicht präspezifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Gruppeneffekt bei Teilnehmer:innen mit geringerer Ausprägung während für Teilnehmer:innen mit höherer Ausprägung in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten ein signifikanter Gruppeneffekt ( $d = 0.36$ ,  $p = 0.02$ ) verzeichnet wurde. Dieses Ergebnis stützt die Annahme eines moderierenden Effektes von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten auf die depressive Symptomatik.

### 6.1.2 Wirkung auf die Lebensqualität

Es wurde erwartet, dass die Nutzung von MindDoc auf Rezept am Ende eines Interventionsraums von 8 Wochen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die nur Zugang zur Regelversorgung hat, mit einer höheren Lebensqualität assoziiert ist. Erwartet wurden mindestens kleine Effekte.

Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich unter Berücksichtigung der Kovariaten nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt ( $p < 0.001$ ). Während der Punktwert auf der Skala sich bei Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe im Mittel um 4.27 Punkte verbesserte, kam es bei Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe zu einer mittleren Verbesserung um 1.15 Punkte. Hier wurde gemäß der Konvention (Cohen, 1988) kein Gruppenunterschied in der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt ( $d = 0.16$ , vgl. Tabelle 8), die sich auch in der Per-Protocol-Analyse ( $d = 0.09$ , vgl. Tabelle 10) sowie in weiteren Sensitivitätsanalysen (ITT mit LOCF  $d = 0.06$ , vgl. Tabelle 11; ITT mit jump to reference  $d = 0.08$ , vgl. Tabelle 12) zeigte. Trotz der sehr kleinen Effektgrößen, deren Konfidenzintervalle die Null einschlossen, war der Gruppeneffekt in allen Analysen statistisch signifikant. Das Ergebnis ist über die Analysen hinweg konsistent, das Ergebnis kann somit als robust bezeichnet werden. Nach 6 Monaten zeigte sich kein signifikanter Gruppeneffekt auf die Lebensqualität.

In der Vorstudie (APPSY-Studie; Kerber et al., 2023) wurde im Vergleich zur hier berichteten Studie ein größerer Effekt auf die Lebensqualität ( $d = 0.31$ ) verzeichnet.

Effekte unbegleiteter digitaler Interventionen für Menschen mit Depressionen auf die Lebensqualität wurden in 11 der anhand des systematischen Literaturreviews identifizierten Studien untersucht. Hier wurden große Effekte in einer Studie (Schefft et al., 2024), mittlere Effekte in einer Studie (Berger et al., 2011), kleine Effekte in sechs Studien (Bruhns et al., 2023a; Bucker et al., 2019; Kalde et al., 2024a; Klein et al., 2016; Meyer et al., 2015; Moritz et al., 2012), keine Effekte in sieben Studien (Beiwinkel et al., 2017; Bruhns et al., 2021; de Graaf et al., 2009; Jelinek et al., 2020; Kalde et al., 2024b; Koelen et al., 2024; Montero-Marin et al., 2016), sowie ein negativer Effekt in einer Studie (Hange et al., 2017) aufgezeigt.

### 6.1.3 Wirkung auf allgemeine Angstsymptomatik

Es wurde erwartet, dass die Nutzung von MindDoc auf Rezept am Ende eines Interventionsraums von 8 Wochen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die nur Zugang zur Regelversorgung hat, mit einer weniger ausgeprägten Angstsymptomatik assoziiert ist. Erwartet wurden mindestens kleine Effekte.

Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich unter Berücksichtigung der Kovariaten nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt ( $p < 0.001$ ). Während der Punktwert auf der Skala sich bei Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe im Mittel um 0.37 Punkte verbesserte, kam es bei Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe zu einer mittleren Verschlechterung um 0.77 Punkte. Hier wurde gemäß der Konvention (Cohen, 1988) eine kleine Effektgröße in der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt ( $d = 0.28$ , vgl. Tabelle 8), die sich auch in der Per-Protocol-Analyse ( $d = 0.17$ , vgl. Tabelle 10) sowie in weiteren Sensitivitätsanalysen (ITT mit LOCF  $d = 0.20$ , vgl. Tabelle 11; ITT mit jump to reference  $d = 0.19$ , vgl. Tabelle 12) zeigte.

Der Gruppeneffekt war in allen Analysen statistisch signifikant. Das Ergebnis ist über die Analysen hinweg konsistent, der Effekt kann somit als robust bezeichnet werden. Nach 6 Monaten zeigte sich kein signifikanter Gruppeneffekt auf die allgemeine Angstsymptomatik.

In der Vorstudie (APPSY-Studie; Kerber et al., 2023) wurde im Vergleich zur hier berichteten Studie ein vergleichbarer Effekt auf die allgemeine Angstsymptomatik ( $d = 0.24$ ) verzeichnet.

Die Größe der Effekte unbegleiteter digitaler Interventionen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen ist heterogen und umfasst große Effekte auf die Angstsymptomatik in einer Studie (L. V. Krämer et al., 2021), mittlere Effekte in fünf Studien (Batterham et al., 2017; Bückner et al., 2018; Kalde et al., 2024a; Lu et al., 2023; Titov et al., 2013) und kleine Effekte in sechs Studien (McCloud et al., 2020; Meyer et al., 2015; Moberg et al., 2019; Terides et al., 2018; Titov et al., 2013; Zarski et al., 2024). In vier Studien zeigt sich kein Gruppenunterschied (Edmonds et al., 2024; Kalde et al., 2024b; Kleiboer et al., 2015; Koelen et al., 2024).

#### **6.1.4 Wirkung auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten**

Es wurde erwartet, dass der Zugang zu MindDoc auf Rezept am Ende eines Interventionsraums von 8 Wochen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die nur Zugang zur Regelversorgung hat, mit einer größeren Patientensouveränität und mehr Selbstmanagementverhalten assoziiert ist. Erwartet wurden mindestens kleine Effekte.

Als Ergebnis der ANCOVA zeigte sich unter Berücksichtigung der Kovariaten nach 8 Wochen ein signifikanter Gruppeneffekt ( $p < 0.001$ ). Während der Punktwert auf der Skala sich bei Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe im Mittel um 4.79 Punkte verbesserte, kam es bei Teilnehmer:innen der Kontrollgruppe zu einer mittleren Verschlechterung um 0.35 Punkte. Es wurde gemäß der Konvention (Cohen, 1988) kein Gruppenunterschied in der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt ( $d = 0.06$ , vgl. Tabelle 8), was sich auch in der Per-Protocol-Analyse ( $d = 0.07$ , vgl. Tabelle 10) sowie in weiteren Sensitivitätsanalysen (ITT mit LOCF  $d = 0.01$ , vgl. Tabelle 12; ITT mit jump to reference  $d = 0.03$ , vgl. Tabelle 11) zeigte. Trotz der sehr kleinen Effektgrößen, deren Konfidenzintervalle die Null einschlossen, war der Gruppeneffekt in allen Analysen statistisch signifikant. Dies kann zweifelsfrei auf die signifikanten Baseline-Unterschiede in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zugunsten der Kontrollgruppe zurückgeführt werden, die nach 8 Wochen nicht mehr bestehen. Das Ergebnis ist über die Analysen hinweg konsistent, der Effekt kann somit als robust bezeichnet werden. Auch nach 6 Monaten zeigte sich noch ein signifikanter Gruppeneffekt auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten ( $d = 0.12$ ,  $p < 0.01$ ).

In der Vorstudie (APPSY-Studie; Kerber et al., 2023) wurde ein kleiner Effekt auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten ( $d = 0.41$ ) verzeichnet.

Frühere Studien haben gezeigt, dass Selbstmanagementfähigkeiten eine Schlüsselrolle bei der Genesung von psychischen Erkrankungen spielen (Deegan, 2005; Russell & Browne, 2005; Todd et al., 2012; Young & Ensing, 1999). Die Verbesserung der Selbstmanagementfähigkeiten und die Stärkung der Eigenverantwortung der Patienten, insbesondere bei Menschen mit mehreren

komorbiden psychischen Störungen, ist ein wichtiger Faktor, der zum Genesungsprozess im Zusammenhang mit der psychischen Gesundheit beiträgt (Domhardt et al., 2021; Lean et al., 2019). Damit sind sowohl günstigere Behandlungsergebnisse (Morgan et al., 2013), also auch ein ausgeprägtes Selbstbestimmung- und Verantwortungserleben auf Seiten der Betroffenen sowie tragfähigere Arzt-Patient-Beziehungen assoziiert (Morton et al., 2018). Eine aktuelle Meta-Analyse (Chen et al., 2024) zeigt signifikante positive Effekte digitaler Interventionen auf die psychische Gesundheitskompetenz, einschließlich der Stärkung der Patientensouveränität durch verbessertes Wissen und Hilfesuchverhalten

## **6.2 Bewertung von Risiken und Nutzen**

Es wurde gezeigt, dass der Zugang zu Minddoc auf Rezept bei Menschen mit leichter oder mittelgradiger Depression mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik, allgemeiner Angstsymptomatik, der Verbesserung der Lebensqualität sowie der Förderung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten assoziiert ist. Die nachgewiesene Effektgröße bzgl. des primären Endpunktes ist nach der Konvention Cohen's d als klein zu bewerten (nach 8 Wochen  $d = 0.27$ ;  $p < 0.001$ ), legt aber nichtsdestotrotz eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit nahe. Auf Gruppenebene wurde für Studien mit Menschen mit Depressionen ein Schwellenwert von  $d = 0.24$  für klinisch signifikante Unterschiede vorgeschlagen (Cuijpers, Turner, et al., 2014). Es bestand ein Gruppenunterschied zu Baseline zugunsten der Kontrollgruppe hinsichtlich Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten. Gleichzeitig wurde die Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zu Baseline als Moderator für den Interventionseffekt identifiziert. Dies kann zu einer Unterschätzung des Interventionseffektes geführt haben.

Die Größe der Effektgröße ist mit anderen unbegleiteten digitalen Interventionen zur Behandlung von Depressionen vergleichbar. Der Anteil der Teilnehmer:innen, deren Depressionssymptomatik gemäß PHQ-9 sich zum Post-Messzeitpunkt um 5 oder mehr Punkte verbessert hatte (vgl. Tabelle 9), lag in der Interventionsgruppe (82/281, 29%) um 9% höher als in der Kontrollgruppe (57/290, 20%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (OR 1.66; CI 1.08; 2.55;  $p = 0.02$ ).

Auch für weitere relevante sekundäre Endpunkte zeigten sich in explorativen Analysen signifikante Gruppeneffekte (Lebensqualität  $d = 0.16$ ,  $p < 0.001$ ; allgemeine Angstsymptomatik  $d = 0.28$ ,  $p < 0.001$ ; Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten  $d = 0.06$ ,  $p < 0.001$ ), wobei in Bezug auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten der initial bestehende Gruppenunterschied zugunsten der Kontrollgruppe durch die Intervention ausgeglichen wurde.

Hinsichtlich der Depressionssymptomatik wird der Gruppenunterschied zum 6-Monats-Follow-up kleiner, der Gruppeneffekt in der ANCOVA bleibt dabei weiterhin signifikant ( $d = 0.16$ ,  $p = 0.03$ ).

Das deutet darauf hin, dass es auch innerhalb der Kontrollgruppe innerhalb von 6 Monaten zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik kommt, dass diese Verbesserung in der Interventionsgruppe jedoch früher erreicht wird und insgesamt etwas ausgeprägter ist.

Ein signifikanter Gruppeneffekt zeigten sich zum 6-Monats-Follow-up auch in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten ( $d = 0.12$ ,  $p < 0.01$ ), wobei die Interventionsgruppe sich hier weiter verbessert, während in der Kontrollgruppe kaum Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum zu verzeichnen sind. Es kann daher vermutet werden, dass Teilnehmerinnen in der

Interventionsgruppe im Vergleich zu jenen in der Kontrollgruppe mehr hilfreiche Strategien und Verhaltensweisen erlernt haben, um die depressive Symptomatik auch langfristig zu bewältigen.

Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (Verschlechterung der depressiven Symptomatik, Suizidalität, schwere Erkrankungen, vgl. Tabelle 17) zeigten sich keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich hinsichtlich der Häufigkeit stationärer Aufenthalte, wobei diese jedoch in der Mehrzahl aufgrund von körperlichen Erkrankungen notwendig wurden. Es liegen keine Hinweise vor, dass die Nutzung der App im Vergleich zur Nichtnutzung mit spezifischen Risiken einhergeht.

Aus dem Inventar zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie ergaben sich keine Hinweise auf klinisch relevante Risiken im Zusammenhang mit der Nutzung der App. Mindestens eine auf die App-Nutzung zurückzuführende ungünstige Veränderung wurde zum Post-Zeitpunkt von 22% der Teilnehmer:innen in der Interventionsgruppe berichtet, zum Follow-up-Zeitpunkt von 17% der Teilnehmer:innen. Diese Befunde sind vergleichbar sowohl mit Befunden zu negativen Effekten in der ambulanten bzw. stationären Psychotherapie, die von 15% bzw. 37% berichtet wurden (Gerke et al., 2020) als auch mit Befunden aus Studien zu digitalen Interventionen bei Depression, in denen Raten zwischen 2% und 35% berichtet wurden (Freund et al., 2022; Görges et al., 2018; Oehler et al., 2021; Thielecke et al., 2024). Zu beiden Erhebungszeitpunkten berichteten die Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe weniger ungünstigere Veränderungen als die Teilnehmer:innen in der Kontrollgruppe, der Gruppenunterschied war jeweils statistisch signifikant.

Die Nutzung der MindDoc App ist somit mit einer Verringerung des Risikos für ungünstige Veränderungen verbunden, im Vergleich zu Personen, die die App nicht nutzen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis ist daher insgesamt als positiv zu bewerten.

### **6.3 Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse**

MindDoc auf Rezept erwies sich bei Menschen mit leichter oder mittelgradiger Depression als wirksam in der Reduktion depressiver Symptome, der allgemeinen Angstsymptomatik, der Verbesserung der Lebensqualität sowie der Förderung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten.

Im Mittel nutzen die Teilnehmer:innen, die die App heruntergeladen hatten, die Intervention an drei Vierteln der Tage innerhalb der ersten 8 Wochen sowie an der Hälfte der Tage innerhalb des 6 monatigen Beobachtungszeitraums. Es gab, abgesehen von den Interviews zur diagnostischen Abklärung vor Randomisierung sowie zur Fremdbeurteilung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen keinen weiteren regelhaften Kontakt zwischen Studienteam und Teilnehmer:innen.

Teilnehmerinnen konnten sich bei technischen Problemen ans Studienteam oder den technischen Support wenden. Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe wurden einmalig per Email kontaktiert, wenn sie die App nicht heruntergeladen hatten, um technische Unterstützung anzubieten.

Es wurde ein kleiner Effekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $d_{\text{Post}} = 0.27$ ) auf die depressive Symptomatik nachgewiesen, auch zum Follow-up bestanden noch Gruppenunterschiede ( $p_{\text{FU}} = 0.03$ ;  $d_{\text{FU}} = 0.16$ ). Die Analysen zeigen insgesamt, dass die depressive Symptomatik im Gesamtbeobachtungszeitraum von 6 Monaten sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe abnimmt. Allerdings ist diese Reduktion in der Interventionsgruppe ausgeprägter und wird schneller erreicht.

Eine frühzeitige Symptomverbesserung ist ein wichtiger Prädiktor für den langfristigen Verlauf psychischer Erkrankungen. Basierend auf den Daten von über einer halben Million Patienten ergab eine englische Studie, dass die Zeit ohne Intervention ein wesentlicher Prädiktor für die Chronifizierung und das Nichtansprechen auf eine Behandlung war ([Clark et al., 2018](#)). Aus diesem Blickwinkel betrachtet kann eine kleine, aber frühzeitige Verbesserung der Psychopathologie durch eine unbegleitete Online-Intervention wie MindDoc auf Rezept zur Verhinderung von Chronifizierung beitragen und Remission und Genesung unterstützen.

Die klinische Relevanz der vorliegenden Resultate lässt sich anhand eines systematischen Reviews zu Interventionsstudien bei Depressionen einordnen. Gemäß dieser Übersichtsarbeit ist ein Effekt von 0,24 standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) als klinisch bedeutsam zu werten ([Cuijpers, Turner, et al., 2014](#)). Der in der hier vorgelegten Studie nachgewiesene Effekt ( $d = 0.27$ ) liegt somit über diesem Schwellenwert.

Die beobachteten Effekte von MindDoc auf Rezept stehen im Einklang mit denen anderer digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA), die für die Behandlung von Depressionen zugelassen sind sowie mit den Effekten app-basierter Interventionen auf depressive Symptomatik (vgl. Abschnitt 6.1). Es ist jedoch hervorzuheben, dass MindDoc auf Rezept im Rahmen der Studie ohne ärztliche oder therapeutische Begleitung eingesetzt wurde. Während begleitete Interventionen individuell stärkere Wirkungen erzielen können, ist ihre Anwendung im Rahmen der öffentlichen Gesundheitsversorgung aufgrund ihrer begrenzten Skalierbarkeit erschwert (Glasgow et al., 1999).

Im Vergleich zu Psychotherapie, bei der standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMDs) zwischen 0.32 und 0.81 liegen (Cuijpers, Quero, et al., 2021), zeigt MindDoc auf Rezept tendenziell geringere Effektstärken. Die Responderaten auf die Intervention zeigten sich jedoch vergleichsweise ähnlich. Eine aktuelle Metaanalyse ([Cuijpers, Karyotaki, et al., 2021](#)) ermittelte für Psychotherapien eine durchschnittliche Responderate von 41%, während die übliche Versorgung (KG) 17% und Wartelisten 16% erreichten. In einer naturalistischen Studie an DKV-Versicherten, die Psychotherapie in Anspruch genommen hatten, wurde bei 36 % eine klinisch relevante und bei 62% eine reliable Verbesserung festgestellt ([Gallas et al., 2008](#)). In der vorliegenden Studie erreichten in der Interventionsgruppe 29% der Teilnehmer:innen eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 5 Punkten auf dem PHQ-9 und 55% eine reliable Verbesserung ( $>1,7$  Punkte), verglichen mit 20% bzw. 43% in der Kontrollgruppe.

Die Mehrheit der Menschen mit depressiven Erkrankungen wird in Deutschland primärärztlich betreut (Gaebel et al., 2013; Stahmeyer et al., 2022) und erhält dort eine medikamentöse Therapie ([Gaebel et al., 2013; Stahmeyer et al., 2022](#)). MindDoc auf Rezept erzielt bei Personen mit leichten bis mittelschweren Depressionen einen Effekt von  $d = 0.27$  und ist somit in seiner Wirksamkeit vergleichbar mit der Wirksamkeit der meisten Antidepressiva. Für diese Medikamente wurden Effekte zwischen einer OR von 2.13 (entspricht  $d = 0.41$ ) und einer OR von 1,37 (entspricht  $d = 0.17$ ) berichtet ([Cipriani et al., 2018](#)). Zu den moderaten Effekten von Antidepressiva kommt ein im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien ungünstigeres Nebenwirkungsprofil hinzu ([Jakobsen et al., 2017](#)). Darüber hinaus zeigte MindDoc auf Rezept auch in der Subgruppe mit Einnahme

antidepressiver Medikation einen signifikanten Gruppeneffekt, somit additiv zum Effekt der Medikation.

Zusätzlich zum Effekt auf die depressive Symptomatik wurde ein vergleichbarer Effekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $d_{\text{Post}} = 0.28$ ) auf allgemeine Angstsymptomatik nachgewiesen, wobei hier zum Follow-up keine Gruppenunterschiede mehr bestanden ( $p_{\text{FU}} = 0.09$   $d_{\text{FU}} = 0.17$ ). Die Analysen zeigen insgesamt, dass die allgemeine Angstsymptomatik im Gesamtbeobachtungszeitraum von 6 Monaten in der Interventionsgruppe kontinuierlich abnimmt, während in der Kontrollgruppe zunächst eine leichte Zunahme zu verzeichnen war. Der Effekt nach 8 Wochen liegt über dem für Interventionsstudien bei Depressionen postulierten Schwellenwert (Cuijpers, Turner, et al., 2014) und kann somit als klinisch relevant bezeichnet werden.

Der Effekt von MindDoc auf Rezept auf die Lebensqualität ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $d_{\text{Post}} = 0.16$ ) war kleiner als der Effekt auf die Symptomatik, auch hier bestanden zum Follow-up keine Gruppenunterschiede mehr ( $p_{\text{FU}} = 0.22$   $d_{\text{FU}} = 0.04$ ). Der Effekt nach 8 Wochen liegt unter dem für Interventionsstudien bei Depressionen postulierten Schwellenwert (Cuijpers, Turner, et al., 2014) und ist somit nicht klinisch relevant.

Hinsichtlich des Zuwachses an Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten zeigte sich ein deutlicher Gruppeneffekt ( $p_{\text{Post}} < 0.001$ ;  $d_{\text{Post}} = 0.06$ ), der sich zum Follow-up noch weiter verstärkte ( $p_{\text{FU}} = < 0.01$   $d_{\text{FU}} = 0.12$ ). Hier lagen zu Baseline signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Kontrollgruppe vor, die sich nach 8 Wochen ausgeglichen und nach 6 Monaten umgekehrt hatten. In der Interventionsgruppe war im Gegensatz zur Kontrollgruppe also ein deutlicher Zuwachs zu verzeichnen. Eine Einordnung der Effektgröße hinsichtlich des postulierten Schwellenwertes ist aufgrund der Baseline-Unterschiede nicht sinnvoll.

Die Bedeutung von Selbstmanagementfähigkeiten für den Umgang mit psychischen Erkrankungen wird durch frühere Studien belegt (Deegan, 2005; Russell & Browne, 2005; Todd et al., 2012; Young & Ensing, 1999). Zudem untermauern die Ergebnisse der Moderatoranalyse die Bedeutung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten für die Wirksamkeit der Intervention. Analysen von Sekundärdaten der Vorstudie (Kerber et al., 2023) weisen zudem auf einen zusätzlichen starken Mediationseffekt hin: Die Abnahme depressiver Symptomatik wird maßgeblich durch die Zunahme von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten vermittelt (Ergebnisse einer unveröffentlichten Masterarbeit an der FU Berlin, auf Anfrage verfügbar). Angesichts der starken vermittelnden Wirkung von Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten auf die Interventionseffekte können die beobachteten Veränderungen als von hoher klinischer Relevanz eingestuft werden.

Insgesamt untermauern die Befunde die Ergebnisse der Vorstudie (Kerber et al., 2023). Die Effekte von MindDoc auf Rezept auf die depressive Symptomatik sowie auf Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten können weiterhin als klinisch relevant betrachtet werden. Zusätzlich zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt auf die allgemeine Angstsymptomatik. Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass MindDoc auf Rezept eine geeignete Ergänzung in der Versorgung von Menschen mit Depressionen mit und ohne komorbide psychische Erkrankungen darstellen kann und

nicht nur eine schnellere Reduktion der Symptomatik begünstigt, sondern auch zur Förderung von Einstellungen und Verhaltensweisen beiträgt, die sich in der langfristigen Krankheitsbewältigung als günstig erweisen.

#### **6.4 Besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen)**

Die Diskrepanz zwischen der hohen Prävalenz von Depressionen in der Bevölkerung und der vergleichsweise geringen Inanspruchnahme evidenzbasierter professioneller Behandlungen ([Gaebel et al., 2013](#); [Stahmeyer et al., 2022](#); [Wittchen et al., 2010](#)) unterstreicht die Notwendigkeit niedrigschwelliger, breitenwirksamer Interventionen. Diese können, unter anderem im Rahmen der hausärztlichen Versorgung aber auch als Begleitangebot zu oder in der Nachsorge nach einer ambulanten oder stationären Behandlung, als wichtige Ergänzung zur bestehenden Versorgung dienen. Angesichts der häufigen Komorbidität depressiver Störungen mit anderen psychische Erkrankungen ([Brown et al., 2001](#); [Gaebel et al., 2013](#); [Jacobi et al., 2004](#)) erweist sich ein transdiagnostischer Ansatz, wie er in MindDoc auf Rezept verfolgt wird, aus klinischer Sicht als besonders zielführend. Um der erhöhten Vulnerabilität der Zielgruppe Rechnung zu tragen, beinhaltet die Intervention eine automatisierte, zweiwöchentliche Rückmeldung zur aktuellen Symptomatik. Bei hoher Symptombelastung oder erheblicher Einschränkung der Teilhabe erfolgt stets ein Hinweis auf Unterstützungsangebote der Regelversorgung. Im Falle von Suizidalität wird zudem umgehend an Krisendienste verwiesen (siehe Abschnitt 3.2).

#### **6.5 Folgerungen für die Durchführung zukünftiger Studien**

Die erfolgreiche Integration digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA) wie MindDoc auf Rezept in die Regelversorgung erfordert einen systematischen Forschungsansatz, der sowohl die klinische Wirksamkeit als auch die praktischen Aspekte der Implementierung berücksichtigt. Es ist entscheidend, Studien durchzuführen, die untersuchen, wie DiGA effektiv in die bestehenden Versorgungspfade integriert werden können. Dies umfasst die Analyse von organisatorischen, strukturellen und ökonomischen Faktoren, die die Implementierung beeinflussen. Beispielsweise könnten Studien untersuchen, wie DiGA in den Arbeitsablauf von Psychotherapeut:innen und Ärzt:innen integriert werden können und welche Schulungs- und Unterstützungsmaßnahmen dafür erforderlich sind. Insbesondere die Primärärztliche Versorgung scheint hier ein wichtiges, zu untersuchendes Einsatzfeld für MindDoc auf Rezept zu sein.

Zusätzliche Analysen zur Identifizierung von Moderatoren, die den Interventionseffekt beeinflussen, ermöglichen eine präzisere Indikationsstellung, indem sie aufzeigen, für welche Patientengruppen und unter welchen Umständen MindDoc auf Rezept besonders wirksam ist. Die Ergebnisse dieser Analysen können in klinische Entscheidungshilfen integriert werden, um die Indikationsstellung individueller an Patient:innen anzupassen.

#### **6.6 Einschränkungen der klinischen Studie**

Obwohl die vorliegende Studie robuste Ergebnisse zur Wirksamkeit der untersuchten Intervention liefert, sind einige Einschränkungen zu berücksichtigen, die die Interpretation und Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinflussen könnten.

Eine Einschränkung besteht in der fehlenden Verblindung der Teilnehmer:innen der Studie. Dies ist im gewählten Studiendesign mit Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ohne Intervention nicht möglich. Auch placebo-kontrollierte Studien mit effektiver Verblindung bezüglich der Behandlungszuweisung der Teilnehmer:innen sind in bezug auf psychologische Interventionen nur sehr eingeschränkt umsetzbar, da die Teilnehmer:innen anhand der Interventionsinhalte in der Regel rasch bemerken, wenn sie nur eine Placebo-Intervention erhalten.

Die Studienteilnehmer:innen verfügten über ein vergleichsweise hohes Bildungsniveau. Dies könnte die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse einschränken. Andererseits spiegelt die Zusammensetzung der Stichprobe anderer Studien, die psychologische Interventionen untersuchen, wider und entspricht auch dem Inanspruchnahmeverhalten von Psychotherapie in der Allgemeinbevölkerung (Gallas et al., 2008; Petrowski et al., 2014; Wittmann et al., 2011).

Eine weitere Einschränkung, die in dieser Studie zu berücksichtigen ist, ist die Dropout-Rate von 18% zur Erhebung nach 8 Wochen und von 33% zur Erhebung nach 6 Monaten. Zur Erhebung nach 6 Monaten ist die Dropout-Rate zudem in der Kontrollgruppe um 7 % niedriger als in der Interventionsgruppe (30% vs. 37%). Die Dropout-Rate könnte unterschiedlich sein, weil die Kontrollgruppe nach Abschluss der Follow-up-Erhebung Zugang zu MindDoc auf Rezept bekam, während die Nutzung der App für die Interventionsgruppe bereits abgeschlossen war. Dies könnte die Motivation zur Teilnahme beeinflusst haben. Fehlende Werte in den Endpunkten gehen mit dem Risiko einer systematischen Über- oder Unterschätzung der Interventionseffekte einher. Um dieses Risiko zu minimieren, wurden in der primären ITT-Analyse sowie in der jump-to-reference-Analyse fehlende Werte aus der Post-Erhebung und Follow-Up-Erhebung unter Verwendung aller verfügbaren zu Baseline erhobenen Informationen (u.a. Symptomschwere, Gesundheitskompetenz, Patientensouveränität, Lebensqualität, Ausprägungen von Persönlichkeitseigenschaften, demografische Informationen) imputiert. Aktuelle Untersuchungen kommen zum Schluss, dass fehlende Werte nur dann als problematisch anzusehen sind, wenn es nicht genügend restliche Informationen von den Teilnehmer:innen gibt, um Daten verlässlich zu imputieren. Hierfür schlagen aktuelle Untersuchungen zu diesem Thema den FMI (fraction of missing information) Kennwert vor. (Madley-Dowd et al., 2019). Dieser liegt in der vorliegenden Studie bei 0.18 für den Postzeitpunkt und bei 0.31 für den FU Zeitpunkt, beides aufgrund der hohen Zahl an prädiktiven Baselinevariablen und des moderaten Anteils an fehlenden Werten akzeptabel.

Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Imputationsverfahren (Last Observation Carried Forward und Jump to Reference) durchgeführt, um den Umgang mit fehlenden Daten zu untersuchen. Während diese Analysen tendenziell vergleichbare Effektgrößen wie die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigten, könnten die unterschiedlichen Annahmen der Imputationsverfahren die Ergebnisse beeinflusst haben. Insbesondere das Last Observation Carried Forward Verfahren ist konservativ und nimmt an, dass nach der letzten Datenerhebung keine Veränderungen eingetreten sind. Zudem werden bestehende Gruppenunterschiede in Patientensouveränität und Selbstmanagementverhalten (PS-FB) zugunsten der Kontrollgruppe zu Baseline in der Imputation fortgeschrieben.

Zuletzt erfolgte der Einschluss der Studienteilnehmer:innen sowie die Fremdbeurteilung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen über ein telefonisches Interview. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um einerseits den zeitlichen Aufwand für die Studienteilnehmer:innen zu minimieren und Interessent:innen aus ganz Deutschland eine Teilnahme zu ermöglichen. Während eine Erfassung von Symptomen über ein strukturiertes Interview mit vorgegebenen Fragen auch telefonisch möglich ist und zu reliablen Diagnosen führt (Lee et al., 2010; Rohde et al., 1997), konnten manche nonverbalen Informationen wie Körperhaltung oder Mimik nicht in die Gesamtbeurteilung einbezogen werden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich dies in Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich ausgewirkt hat. Zudem führt ein strukturiertes Interview wie das Mini-DIPS, auch wenn es telefonisch durchgeführt wird, zu einer reliableren Diagnose von Erkrankungen aus dem depressiven Spektrum als ein unstrukturiertes ärztliches Gespräch, da es standardisierte Fragen verwendet, die sich an klaren Diagnosekriterien orientiert und somit die Subjektivität der Diagnostiker:innen reduziert (Miller et al., 2001).

## 7 Abkürzungen und Definitionen

ANCOVA	Analysis of Covariance
APPSY-Studie	Studie zur Evaluation einer digitalen Gesundheitsanwendung bei Menschen mit leichten und mittelgradigen Symptomen häufiger psychischer Erkrankungen
APPSY2-Studie	Studie zur Evaluation einer digitalen Gesundheitsanwendung bei Menschen mit leichter und mittelgradiger Depression
AqOL-8D	Assessment of Quality of Life - 8 Dimensions version
CI	Confidence Interval
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DSM-5	Fünfte Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FMI	Fraction of Missing Information
FU	Follow-up
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
INEP-ON	Inventar zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intention-to-treat
KG	Kontrollgruppe
LOCF	Last observation carried forward
MHLq	Mental Health Literacy Questionnaire
Mini-DIPS	Mini-Diagnostisches Interview bei Psychischen Störungen
OR	Odds Ratio
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
PP	Per Protocol
PS-FB	Fragebogen zur Erfassung von Patientensouveränität und Selbstmanagement-Verhalten
RCT	Randomised Controlled Trial
SMD	Standardized Mean Difference
WAI	Working Alliance Inventory

## 8 Ethische Gesichtspunkte

### 8.1 Bestätigung – Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft

Alle Verfahren wurden von der Ethikkommission der LMU München geprüft und die Durchführung der Studie als ethisch unbedenklich eingeschätzt und genehmigt (Ethikkommissions-Projekt-Nr.: 22-0984; Votum erfolgte am 23.01.2023).

### 8.2 Konsultierte EK

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München, Pettenkoferstr. 8, 80336 München

## 9. Studienleitung und Verwaltungsstruktur der Studie

### 9.1 Studienleitung

Studienleitung

Prof. Dr. Ulrich Voderholzer, Schön Klinik Roseneck, Am Roseneck 6, 83209 Prien

in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie LMU, Forschungsbereich:

Verhaltenstherapie, Nußbaumstraße 7, 80336

Operative Studiendurchführung

Dr. Ina Beintner, Wissenschaftliche Leitung, MindDoc Health GmbH, Leopoldstraße 159, 80804

München

### 9.2 Externe Organisationen

Weitere Beteiligte bei der Planung der klinischen Studie, der Durchführung der statistischen Analysen und des Verfassens des Studienberichtes:

Dr. André Kerber, Freie Universität Berlin, Fachbereich Erziehungswissenschaften und Psychologie,

Arbeitsbereich Klinisch-Psychologische Intervention, Schwendenerstr. 27, 14195 Berlin

### 9.3 Sponsor oder Vertreter des Sponsors

MindDoc Health GmbH, 80804 München, Deutschland

### 9.4 Publikationsliste der Studienleitung

Arend, A.-K., Blechert, J., Yanagida, T., Voderholzer, U., & Reichenberger, J. (2024). Emotional food craving across the eating disorder spectrum: An ecological momentary assessment study. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 29(1), 58.

<https://doi.org/10.1007/s40519-024-01690-4>

Arend, A.-K., Kaiser, T., Pannicke, B., Reichenberger, J., Naab, S., Voderholzer, U., & Blechert, J. (2023). Toward Individualized Prediction of Binge-Eating Episodes Based on Ecological Momentary Assessment Data: Item Development and Pilot Study in Patients With Bulimia Nervosa and Binge-Eating Disorder. *JMIR Medical Informatics*, 11, e41513.

<https://doi.org/10.2196/41513>

Backhaus, J., Hohagen, F., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2001). Long-term effectiveness of a short-term cognitive-behavioral group treatment for primary insomnia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(1), 35–41.

<https://doi.org/10.1007/s004060170066>

Baenas, I., Etxandi, M., Munguía, L., Granero, R., Mestre-Bach, G., Sánchez, I., Ortega, E., Andreu, A., Moize, V. L., Fernández-Real, J.-M., Tinahones, F. J., Diéguez, C., Frühbeck, G., Le Grange, D., Tchanturia, K., Karwautz, A., Zeiler, M., Imgart, H., Zanko, A., ... Fernández-Aranda, F. (2021). Impact of COVID-19 Lockdown in Eating Disorders: A Multicentre Collaborative International Study. *Nutrients*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/nu14010100>

Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1–3), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>

Banaschewski, T., Fegert, J. M., Freyberger, H., Karow, A., Reif, A., Schaff, C., Voderholzer, U., & Driessen, M. (2019). [Transition psychiatry—Challenges and solutions]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 87(11), 608–615. <https://doi.org/10.1055/a-1016-3288>

Bauer, J., Hohagen, F., Ebert, T., Timmer, J., Ganter, U., Krieger, S., Lis, S., Postler, E., Voderholzer, U., & Berger, M. (1994). Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *The Clinical Investigator*, 72(4), 315. <https://doi.org/10.1007/BF00180048>

Bauman, T., Kolar, D. R., Correll, C. U., Haas, V., & Voderholzer, U. (2024). Impact of Antipsychotic Medications on Weight Gain and Eating Disorder-Related Psychopathology in Adult Inpatients with Anorexia Nervosa. *Pharmacopsychiatry*. <https://doi.org/10.1055/a-2436-9552>

Beintner, I., Kerber, A., Dominke, C., & Voderholzer, U. (2023). Improving Mild to Moderate Depression With an App-Based Self-Guided Intervention: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*, 12, e46651. <https://doi.org/10.2196/46651>

Benes, H., Hening, W., Högl, B., Peglau, I., Schüller, P., Stiasny, K., Trenkwalder, C., & Voderholzer, U. (2001). [Restless legs syndrome. Guidelines for diagnosis and therapy]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 143(45), 50–51.

Berger, M., Vollmann, J., Hohagen, F., König, A., Lohner, H., Voderholzer, U., & Riemann, D. (1997). Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: An open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *The American Journal of Psychiatry*, 154(6), 870–872. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.870>

Bermejo, I., Hölzel, L. P., Voderholzer, U., van Elst, L. T., & Berger, M. (2012). [‘Optimal care for depression’: Freiburg model of integrated care for depressive disorders]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 106(9), 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2012.05.008>

Born, C., de la Fontaine, L., Winter, B., Müller, N., Schaub, A., Früstück, C., Schüle, C., Voderholzer, U., Cuntz, U., Falkai, P., & Meisenzahl, E. (2015). First results of a refeeding program in a psychiatric intensive care unit for patients with extreme anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*, 15, 57. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0436-7>

Broll, J., Schäfer, S. K., Chmitorz, A., Meule, A., Voderholzer, U., Helmreich, I., & Lieb, K. (2024). Psychometric properties of the German version of the brief resilience scale in persons with mental disorders. *BMC Psychiatry*, 24(1), 631. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06062-x>

Burgos, I., Richter, L., Klein, T., Fiebich, B., Feige, B., Lieb, K., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2006). Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: A pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(3), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.06.007>

Casper, R. C., Voderholzer, U., Naab, S., & Schlegl, S. (2020). Increased urge for movement, physical and mental restlessness, fundamental symptoms of restricting anorexia nervosa? *Brain and Behavior*, 10(3), e01556. <https://doi.org/10.1002/brb3.1556>

Cludius, B., Landmann, S., Rose, N., Heidenreich, T., Hottenrott, B., Schröder, J., Jelinek, L., Voderholzer, U., Külz, A. K., & Moritz, S. (2020). Long-term effects of mindfulness-based cognitive therapy in patients with obsessive-compulsive disorder and residual symptoms after cognitive behavioral therapy: Twelve-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, 291, 113119. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113119>

Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Goll, P., Reinacher, P. C., Voderholzer, U., Tebartz van Elst, L., Urbach, H., & Freyer, T. (2017). The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums*, 22(3), 282–289. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000286>

Cuntz, U., Körner, T., & Voderholzer, U. (2022). Rapid renutrition improves health status in severely malnourished inpatients with AN - score-based evaluation of a high caloric refeeding protocol in severely malnourished inpatients with anorexia nervosa in an intermediate care unit. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 30(2), 178–189. <https://doi.org/10.1002/erv.2877>

Cuntz, U., Quadflieg, N., & Voderholzer, U. (2023). Health Risk and Underweight. *Nutrients*, 15(14). <https://doi.org/10.3390/nu15143262>

Cuntz, U., & Voderholzer, U. (2022). Liver Damage Is Related to the Degree of Being Underweight in Anorexia Nervosa and Improves Rapidly with Weight Gain. *Nutrients*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/nu14122378>

Dalenbrook, S., Naab, S., Garber, A. K., Correll, C. U., Voderholzer, U., & Haas, V. (2022). Outcomes of a Standardized, High-Caloric, Inpatient Re-Alimentation Treatment Protocol in 120 Severely Malnourished Adolescents with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/jcm11092585>

Denzel, D., Runge, K., Feige, B., Pankratz, B., Pitsch, K., Schlump, A., Nickel, K., Voderholzer, U., Tebartz van Elst, L., Domschke, K., Schiele, M. A., & Endres, D. (2023). Autoantibodies in patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Translational Psychiatry*, 13(1), 241. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02545-9>

Dersch, R., Zwernemann, S., & Voderholzer, U. (2011). Partial status epilepticus after electroconvulsive therapy and medical treatment with bupropion. *Pharmacopsychiatry*, 44(7), 344–346. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284425>

Diedrich, A., Schlegl, S., Greetfeld, M., Fumi, M., & Voderholzer, U. (2018). Intensive inpatient treatment for bulimia nervosa: Statistical and clinical significance of symptom changes. *Psychotherapy Research: Journal of the Society for Psychotherapy Research*, 28(2), 297–312. <https://doi.org/10.1080/10503307.2016.1210834>

Diedrich, A., Sckopke, P., Schwartz, C., Schlegl, S., Osen, B., Stierle, C., & Voderholzer, U. (2016). Change in obsessive beliefs as predictor and mediator of symptom change during treatment of obsessive-compulsive disorder—A process-outcome study. *BMC Psychiatry*, 16, 220. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0914-6>

Diedrich, A., & Voderholzer, U. (2015). Obsessive-compulsive personality disorder: A current review. *Current Psychiatry Reports*, 17(2), 2. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0547-8>

Dieffenbacher, A. L., Meule, A., & Voderholzer, U. (2024). Purging frequency and number of purging methods as indicators of severity in bulimia nervosa: Interactive effects with binge eating episodes. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*. <https://doi.org/10.1002/erv.3147>

Dittmer, N., Jacobi, C., & Voderholzer, U. (2018). Compulsive exercise in eating disorders: Proposal for a definition and a clinical assessment. *Journal of Eating Disorders*, 6, 42. <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0219-x>

Dittmer, N., Voderholzer, U., Mönch, C., Cuntz, U., Jacobi, C., & Schlegl, S. (2020). Efficacy of a Specialized Group Intervention for Compulsive Exercise in Inpatients with Anorexia Nervosa: A Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(3), 161–173. <https://doi.org/10.1159/000504583>

Dittmer, N., Voderholzer, U., von der Mühlen, M., Marwitz, M., Fumi, M., Mönch, C., Alexandridis, K., Cuntz, U., Jacobi, C., & Schlegl, S. (2018). Specialized group intervention for compulsive exercise in inpatients with eating disorders: Feasibility and preliminary outcomes. *Journal of Eating Disorders*, 6, 27. <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0200-8>

Doerr, J. P., Hirscher, V., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2010). [Disturbances of slow-wave sleep and psychiatric disorders]. *Der Nervenarzt*, 81(3), 347–354. <https://doi.org/10.1007/s00115-009-2897-8>

Doerr, J. P., Spiegelhalder, K., Petzold, F., Feige, B., Hirscher, V., Kaufmann, R., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2010). Impact of escitalopram on nocturnal sleep, day-time sleepiness and performance compared to amitriptyline: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy male subjects. *Pharmacopsychiatry*, 43(5), 166–173. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249049>

Doerr, J. P., & Voderholzer, U. (2008). [Insomnia]. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 31(9), 339–345.

Eichholz, A., Schwartz, C., Meule, A., Heese, J., Neumüller, J., & Voderholzer, U. (2020). Self-compassion and emotion regulation difficulties in obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 27(5), 630–639. <https://doi.org/10.1002/cpp.2451>

Eichin, K. N., Georgii, C., Schnepfer, R., Voderholzer, U., & Blechert, J. (2023). Emotional food-cue-reactivity in anorexia nervosa and bulimia nervosa: An electroencephalography study. *The International Journal of Eating Disorders*, 56(11), 2096–2106. <https://doi.org/10.1002/eat.24028>

Endres, D., Jelinek, L., Domschke, K., & Voderholzer, U. (2024). [Treatment-resistant obsessive-compulsive disorders]. *Der Nervenarzt*, 95(5), 432–439. <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01629-1>

Endres, D., Pankratz, B., Robinson, T., Pitsch, K., Göbel, T., Runge, K., Schlump, A., Nickel, K., Reisert, M., Urbach, H., Voderholzer, U., Venhoff, N., Domschke, K., Prüss, H., Schiele, M. A., & Tebartz van Elst, L. (2022). Autoimmune obsessive-compulsive disorder with novel anti-CNS autoantibodies in cerebrospinal fluid. *Molecular Psychiatry*, 27(10), 3926–3928. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01688-3>

Endres, D., Pollak, T. A., Bechter, K., Denzel, D., Pitsch, K., Nickel, K., Runge, K., Pankratz, B., Klatzmann, D., Tamouza, R., Mallet, L., Leboyer, M., Prüss, H., Voderholzer, U., Cunningham, J. L., Domschke, K., Tebartz van Elst, L., & Schiele, M. A. (2022). Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: Is it time for the concept of an „autoimmune OCD“ subtype? *Translational Psychiatry*, 12(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01700-4>

Favreau, M., Hillert, A., Osen, B., Gärtner, T., Hunatschek, S., Riese, M., Hewera, K., & Voderholzer, U. (2021). Psychological consequences and differential impact of the COVID-19 pandemic in patients with mental disorders. *Psychiatry Research*, 302, 114045. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114045>

Favreau, M., & Voderholzer, U. (2021). [Not Available]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 163(10), 26–27. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9969-5>

- Feige, B., Al-Shajlawi, A., Nissen, C., Voderholzer, U., Hornyak, M., Spiegelhalder, K., Kloepfer, C., Perlis, M., & Riemann, D. (2008). Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *Journal of Sleep Research*, 17(2), 180–190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00651.x>
- Feige, B., Voderholzer, U., Riemann, D., Dittmann, R., Hohagen, F., & Berger, M. (2002). Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 26(2), 246–258. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00314-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00314-1)
- Feige, B., Voderholzer, U., Riemann, D., Hohagen, F., & Berger, M. (1999). Independent sleep EEG slow-wave and spindle band dynamics associated with 4 weeks of continuous application of short-half-life hypnotics in healthy subjects. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1965–1974. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00147-9](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00147-9)
- Feldmann, M., Hein, H. J., Voderholzer, U., Doerr, R., Hoff, T., Langs, G., Herzog, P., Kaiser, T., Rief, W., Riecke, J., & Brakemeier, E.-L. (2021). Cognitive Change and Relaxation as Key Mechanisms of Treatment Outcome in Chronic Pain: Evidence From Routine Care. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 617871. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.617871>
- Fichter, M. M., Naab, S., Voderholzer, U., & Quadflieg, N. (2021). Mortality in males as compared to females treated for an eating disorder: A large prospective controlled study. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 26(5), 1627–1637. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00960-1>
- Fichter, M. M., Quadflieg, N., Gierk, B., Voderholzer, U., & Heuser, J. (2015). The Munich eating and feeding disorder questionnaire (Munich ED-Quest) DSM-5/ICD-10: Validity, reliability, sensitivity to change and norms. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 23(3), 229–240. <https://doi.org/10.1002/erv.2348>
- Fichter, M. M., Quadflieg, N., Nisslmüller, K., Lindner, S., Voderholzer, U., Wünsch-Leiteritz, W., Osen, B., Huber, T., Zahn, S., Meermann, R., Irrgang, V., & Bleichner, F. (2011). [Internet-based approaches in the therapy of eating disorders]. *Der Nervenarzt*, 82(9), 1107–1117. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3228-9>
- Flasinski, T., Dierolf, A. M., Rost, S., Lutz, A. P. C., Voderholzer, U., Koch, S., Bach, M., Asenstorfer, C., Münch, E. E., Mertens, V.-C., Vögele, C., & Schulz, A. (2020). Altered Interoceptive Awareness in High Habitual Symptom Reporters and Patients With Somatoform Disorders. *Frontiers in Psychology*, 11, 1859. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01859>
- Flückiger, C., Rubel, J., Del Re, A. C., Horvath, A. O., Wampold, B. E., Crits-Christoph, P., Atzil-Stonim, D., Compare, A., Falkenström, F., Ekeblad, A., Errázuriz, P., Fisher, H., Hoffart, A., Huppert, J. D., Kivity, Y., Kumar, M., Lutz, W., Muran, J. C., Strunk, D. R., ... Barber, J. P. (2020). The reciprocal relationship between alliance and early treatment symptoms: A two-stage individual participant data meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 88(9), 829–843. <https://doi.org/10.1037/ccp0000594>
- Frase, L., Doerr, J. P., Feige, B., Rechenbach, M., Fiebich, B. L., Riemann, D., Nissen, C., & Voderholzer, U. (2018). Different Endocrine Effects of an Evening Dose of Amitriptyline, Escitalopram, and Placebo in Healthy Participants. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 253–261. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.3.253>
- Freyer, T., Klöppel, S., Tüscher, O., Kordon, A., Zurowski, B., Kuelz, A.-K., Speck, O., Glauche, V., & Voderholzer, U. (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychological Medicine*, 41(1), 207–216. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000309>
- Freyer, T., Valerius, G., Kuelz, A.-K., Speck, O., Glauche, V., Hull, M., & Voderholzer, U. (2009). Test-retest reliability of event-related functional MRI in a probabilistic reversal learning task. *Psychiatry Research*, 174(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.003>
- Fricke, C., & Voderholzer, U. (2023). Endocrinology of Underweight and Anorexia Nervosa. *Nutrients*, 15(16). <https://doi.org/10.3390/nu15163509>
- Fumi, M., Naab, S., & Voderholzer, U. (2018). [Eating disorders]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 160(Suppl 1), 62–70. <https://doi.org/10.1007/s15006-018-0011-5>
- Gann, H., Feige, B., Fasihi, S., van Calker, D., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2002). Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(3), 124–129. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0371-8>
- Gann, H. J., Faulmann, A., Kiemen, A., Klein, T., Ebert, D., Backhaus, J., Hornyak, M., Voderholzer, U., Hohagen, F., Berger, M., & Riemann, D. (1998). Sleep and the cholinergic rem sleep induction test in patients with primary alcoholism. *Sleep Research Online : SRO*, 1(2), 92–95.
- Georgii, C., Eichin, K. N., Richard, A., Schnepfer, R., Naab, S., Voderholzer, U., Treasure, J., & Blechert, J. (2022). I change my mind to get better: Process tracing-based microanalysis of food choice processes reveals differences between anorexia nervosa and bulimia nervosa during inpatient treatment. *Appetite*, 168, 105745. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105745>

- Giel, K. E., Behrens, S. C., Schag, K., Martus, P., Herpertz, S., Hofmann, T., Skoda, E.-M., Voderholzer, U., von Wietersheim, J., Wild, B., Zeeck, A., Schmidt, U., Zipfel, S., & Junne, F. (2021). Efficacy of post-inpatient aftercare treatments for anorexia nervosa: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Eating Disorders*, 9(1), 129. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00487-5>
- Giel, K. E., Bremer, J., Rieß-Stumm, S., Gregg, B., Fritz, A., Klemm, I., Daugelat, M.-C., & Schag, K. (2024). Enriching a randomized controlled treatment trial for anorexia nervosa by lived experience—Chances and effects of a lived experience council in the SUSTAIN study. *The International Journal of Eating Disorders*, 57(6), 1300–1310. <https://doi.org/10.1002/eat.24050>
- Giel, K. E., Martus, P., Schag, K., Herpertz, S., Hofmann, T., Schneider, A., Teufel, M., Voderholzer, U., von Wietersheim, J., Wild, B., Zeeck, A., Bethge, W., Schmidt, U., Zipfel, S., & Junne, F. (2021). Specialized post-inpatient psychotherapy for sustained recovery in anorexia nervosa via videoconference—Study protocol of the randomized controlled SUSTAIN trial. *Journal of Eating Disorders*, 9(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00416-6>
- Gradl-Dietsch, G., Peters, T., Meule, A., Hebebrand, J., & Voderholzer, U. (2024). Body Mass Index Distribution in Female Child, Adolescent and Adult Inpatients with Anorexia Nervosa—A Retrospective Chart Review. *Nutrients*, 16(11). <https://doi.org/10.3390/nu16111732>
- Greetfeld, M., Bröckel-Risteovski, N., Fumi, M., Cuntz, U., & Voderholzer, U. (2015). [Diuretic-Abuse in Chronic Bulimia Nervosa—Case Report and Clinical Management]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 65(9–10), 379–382. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548780>
- Greetfeld, M., Cuntz, U., & Voderholzer, U. (2012). [Pharmacotherapy for anorexia nervosa and bulimia nervosa]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 80(1), 9–16. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281845>
- Greetfeld, M., Hessler-Kaufmann, J. B., Brandl, B., Skurk, T., Holzapfel, C., Quadflieg, N., Schlegl, S., Hauner, H., & Voderholzer, U. (2021). Orthorexic tendencies in the general population: Association with demographic data, psychiatric symptoms, and utilization of mental health services. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 26(5), 1511–1519. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00961-0>
- Gumz, A., Kästner, D., Raczka, K. A., Weigel, A., Osen, B., Rose, M., Meyer, B., Wollburg, E., Voderholzer, U., Karacic, M., Vettorazzi, E., & Löwe, B. (2015). Aggregating factors of the change process in the treatment of anorexia nervosa. *Eating Behaviors*, 19, 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.06.002>
- Gumz, A., Kästner, D., Weigel, A., Daubmann, A., Osen, B., Karacic, M., Wollburg, E., Voderholzer, U., & Löwe, B. (2018). The change process in adult anorexia nervosa inpatient treatment: A path model. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 23(3), 313–320. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0341-1>
- Gumz, A., Reuter, L., Löwe, B., Voderholzer, U., Schwennen, B., Fehrs, H., Wünsch-Leiteritz, W., Brunner, R., Kästner, D., Zapf, A., & Weigel, A. (2023). Factors influencing the duration of untreated illness among patients with anorexia nervosa: A multicenter and multi-informant study. *The International Journal of Eating Disorders*, 56(12), 2315–2327. <https://doi.org/10.1002/eat.24069>
- Haag, C., Kathmann, N., Hock, C., Günther, W., Voderholzer, U., & Laakmann, G. (1994). Lateralization of the Bereitschaftspotential to the left hemisphere in patients with major depression. *Biological Psychiatry*, 36(7), 453–457. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90640-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90640-8)
- Haag, C., Laakmann, G., Voderholzer, U., Daffner, C., Günther, W., & Pontz, B. (1992). [Adult form of metachromatic leukodystrophy with predominantly psychotic manifestations]. *Der Nervenarzt*, 63(7), 444–446.
- Haas, V., Kohn, M., Körner, T., Cuntz, U., Garber, A. K., Le Grange, D., Voderholzer, U., & Correll, C. U. (2021). Practice-Based Evidence and Clinical Guidance to Support Accelerated Re-Nutrition of Patients With Anorexia Nervosa. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(5), 555–561. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.09.010>
- Hajak, G., Rodenbeck, A., Voderholzer, U., Riemann, D., Cohrs, S., Hohagen, F., Berger, M., & Rüther, E. (2001). Doxepin in the treatment of primary insomnia: A placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(6), 453–463. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0609>
- Handrack, M., Voderholzer, U., Schwartz, C., Hasan, A., Padberg, F., & Palm, U. (2018). Prefrontal direct current stimulation in hoarding disorder: A case report. *Brain Stimulation*, 11(3), 634–635. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.001>
- Herbst, N., Franzen, G., Voderholzer, U., Thiel, N., Knaevelsrud, C., Hertenstein, E., Nissen, C., & Külz, A. K. (2016). Working Alliance in Internet-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(2), 117–118. <https://doi.org/10.1159/000441282>
- Herbst, N., Voderholzer, U., Stelzer, N., Knaevelsrud, C., Hertenstein, E., Schlegl, S., Nissen, C., & Külz, A. K. (2012). The potential of telemental health applications for obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychology Review*, 32(6), 454–466. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.04.005>

Herbst, N., Voderholzer, U., Thiel, N., Schaub, R., Knaevelsrud, C., Stracke, S., Hertenstein, E., Nissen, C., & Külz, A. K. (2014). No talking, just writing! Efficacy of an Internet-based cognitive behavioral therapy with exposure and response prevention in obsessive compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(3), 165–175. <https://doi.org/10.1159/000357570>

Herpfer, I., Katzev, M., Feige, B., Fiebich, B. L., Voderholzer, U., & Lieb, K. (2007). Effects of substance P on memory and mood in healthy male subjects. *Human Psychopharmacology*, 22(8), 567–573. <https://doi.org/10.1002/hup.876>

Hertenstein, E., Rose, N., Voderholzer, U., Heidenreich, T., Nissen, C., Thiel, N., Herbst, N., & Külz, A. K. (2012). Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsive disorder—A qualitative study on patients' experiences. *BMC Psychiatry*, 12, 185. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-185>

Hertenstein, E., Thiel, N., Herbst, N., Freyer, T., Nissen, C., Külz, A. K., & Voderholzer, U. (2013). Quality of life changes following inpatient and outpatient treatment in obsessive-compulsive disorder: A study with 12 months follow-up. *Annals of General Psychiatry*, 12(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-12-4>

Herzog, P., Feldmann, M., Kube, T., Langs, G., Gärtner, T., Rauh, E., Doerr, R., Hillert, A., Voderholzer, U., Rief, W., Endres, D., & Brakemeier, E.-L. (2022). Inpatient psychotherapy for depression in a large routine clinical care sample: A Bayesian approach to examining clinical outcomes and predictors of change. *Journal of Affective Disorders*, 305, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.057>

Herzog, P., Feldmann, M., Voderholzer, U., Gärtner, T., Armbrust, M., Rauh, E., Doerr, R., Rief, W., & Brakemeier, E.-L. (2020). Drawing the borderline: Predicting treatment outcomes in patients with borderline personality disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 133, 103692. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103692>

Herzog, P., Osen, B., Stierle, C., Middendorf, T., Voderholzer, U., Koch, S., Feldmann, M., Rief, W., & Brakemeier, E.-L. (2022). Determining prognostic variables of treatment outcome in obsessive-compulsive disorder: Effectiveness and its predictors in routine clinical care. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(2), 313–326. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01284-6>

Herzog, P., Voderholzer, U., Gärtner, T., Osen, B., Svitak, M., Doerr, R., Rolving-Dijkstra, M., Feldmann, M., Rief, W., & Brakemeier, E.-L. (2021). Predictors of outcome during inpatient psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A single-treatment, multi-site, practice-based study. *Psychotherapy Research : Journal of the Society for Psychotherapy Research*, 31(4), 468–482. <https://doi.org/10.1080/10503307.2020.1802081>

Hessler, J. B., Diedrich, A., Greetfeld, M., Schlegl, S., Schwartz, C., & Voderholzer, U. (2018). Weight Suppression But Not Symptom Improvement Predicts Weight Gain During Inpatient Treatment for Bulimia Nervosa. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 26(2), 146–149. <https://doi.org/10.1002/erv.2573>

Hessler, J. B., Heuser, J., Schlegl, S., Bauman, T., Greetfeld, M., & Voderholzer, U. (2019). Impact of comorbid borderline personality disorder on inpatient treatment for bulimia nervosa: Analysis of routine data. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 6, 1. <https://doi.org/10.1186/s40479-018-0098-4>

Hessler, J. B., Schlegl, S., Greetfeld, M., & Voderholzer, U. (2019). Dimensions within 24 weight history indices and their association with inpatient treatment outcome in adults with anorexia nervosa: Analysis of routine data. *Journal of Eating Disorders*, 7, 19. <https://doi.org/10.1186/s40337-019-0249-z>

Hessler, J. B., Schlegl, S., Greetfeld, M., & Voderholzer, U. (2020). Correction to: Dimensions within 24 weight history indices and their association with inpatient treatment outcome in adults with anorexia nervosa: Analysis of routine data. *Journal of Eating Disorders*, 8, 6. <https://doi.org/10.1186/s40337-020-0283-x>

Hessler-Kaufmann, J. B., Heese, J., Berking, M., Voderholzer, U., & Diedrich, A. (2020). Emotion regulation strategies in bulimia nervosa: An experimental investigation of mindfulness, self-compassion, and cognitive restructuring. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 7, 13. <https://doi.org/10.1186/s40479-020-00129-3>

Hessler-Kaufmann, J. B., Meule, A., Greetfeld, M., Schlegl, S., & Voderholzer, U. (2021). Orthorexic tendencies in inpatients with mental disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 140, 110317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110317>

Hessler-Kaufmann, J. B., Meule, A., Holzapfel, C., Brandl, B., Greetfeld, M., Skurk, T., Schlegl, S., Hauner, H., & Voderholzer, U. (2021). Orthorexic tendencies moderate the relationship between semi-vegetarianism and depressive symptoms. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 26(2), 623–628. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00901-y>

Hillert, A., Albrecht, A., & Voderholzer, U. (2020). The Burnout Phenomenon: A Résumé After More Than 15,000 Scientific Publications. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 519237. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.519237>

Himmerich, H., Lewis, Y. D., Conti, C., Mutwalli, H., Karwautz, A., Sjögren, J. M., Uribe Isaza, M. M., Tyszkiewicz-Nwafor, M., Aigner, M., McElroy, S. L., Treasure, J., & Kasper, S. (2023). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1–64. <https://doi.org/10.1080/15622975.2023.2179663>

- Holz, J., Piosczyk, H., Landmann, N., Feige, B., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Nissen, C., & Voderholzer, U. (2012). The timing of learning before night-time sleep differentially affects declarative and procedural long-term memory consolidation in adolescents. *PLoS One*, 7(7), e40963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040963>
- Hornyak, M., Ahrendts, J. C., Spiegelhalder, K., Riemann, D., Voderholzer, U., Feige, B., & van Elst, L. T. (2007). Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 9(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.09.010>
- Hornyak, M., Feige, B., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2006). Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 10(3), 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.12.003>
- Hornyak, M., Feige, B., Voderholzer, U., Philipsen, A., & Riemann, D. (2007). Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: A comparative observational study. *Sleep*, 30(7), 861–865. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.861>
- Hornyak, M., Feige, B., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2005). Spectral analysis of sleep EEG in patients with restless legs syndrome. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(6), 1265–1272. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.02.004>
- Hornyak, M., Grossmann, C., Kohnen, R., Schlatterer, M., Richter, H., Voderholzer, U., Riemann, D., & Berger, M. (2008). Cognitive behavioural group therapy to improve patients' strategies for coping with restless legs syndrome: A proof-of-concept trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(7), 823–825. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.138867>
- Hornyak, M., Hundemer, H.-P., Quail, D., Riemann, D., Voderholzer, U., & Trenkwalder, C. (2007). Relationship of periodic leg movements and severity of restless legs syndrome: A study in unmedicated and medicated patients. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(7), 1532–1537. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.001>
- Hornyak, M., Kopasz, M., Berger, M., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2005). Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(9), 1139–1145. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0909>
- Hornyak, M., Kopasz, M., Feige, B., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2005). Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: Implications for clinical and pathophysiologic studies. *Sleep*, 28(3), 331–335.
- Hornyak, M., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2004). Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? *Sleep Medicine*, 5(6), 597–600. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.07.008>
- Hornyak, M., Rupp, A., Riemann, D., Feige, B., Berger, M., & Voderholzer, U. (2008). Low-dose hydrocortisone in the evening modulates symptom severity in restless legs syndrome. *Neurology*, 70(18), 1620–1622. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310984.45538.89>
- Hornyak, M., Voderholzer, U., Hohagen, F., Berger, M., & Riemann, D. (1998). Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: An open pilot study. *Sleep*, 21(5), 501–505. <https://doi.org/10.1093/sleep/21.5.501>
- Hornyak, M., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2006). Treatment of depression in patients with restless legs syndrome: What is evidence-based? *Sleep Medicine*, 7(3), 301–302; author reply 303–304. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.12.008>
- Huwig-Poppe, C., Voderholzer, U., Backhaus, J., Riemann, D., König, A., & Hohagen, F. (1999). The tryptophan depletion test. Impact on sleep in healthy subjects and patients with obsessive-compulsive disorder. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 467, 35–42. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4709-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4709-9_5)
- Jelinek, L., Moritz, S., Miegel, F., & Voderholzer, U. (2021). Obsessive-compulsive disorder during COVID-19: Turning a problem into an opportunity? *Journal of Anxiety Disorders*, 77, 102329. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102329>
- Jelinek, L., Röhrig, G., Moritz, S., Göritz, A. S., Voderholzer, U., Riesel, A., Yassari, A. H., & Miegel, F. (2022). Unrealistic pessimism and obsessive-compulsive symptoms during the COVID-19 pandemic: Two longitudinal studies. *The British Journal of Clinical Psychology*, 61(3), 816–835. <https://doi.org/10.1111/bjc.12362>
- Jelinek, L., Voderholzer, U., Moritz, S., Carsten, H. P., Riesel, A., & Miegel, F. (2021). When a nightmare comes true: Change in obsessive-compulsive disorder over the first months of the COVID-19 pandemic. *Journal of Anxiety Disorders*, 84, 102493. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102493>
- Kaiser, T., Herzog, P., Voderholzer, U., & Brakemeier, E.-L. (2021). Unraveling the comorbidity of depression and anxiety in a large inpatient sample: Network analysis to examine bridge symptoms. *Depression and Anxiety*, 38(3), 307–317. <https://doi.org/10.1002/da.23136>
- Kaiser, T., Herzog, P., Voderholzer, U., & Brakemeier, E.-L. (2022). Out of sight, out of mind? High discrepancy between observer- and patient-reported outcome after routine inpatient treatment for depression. *Journal of Affective Disorders*, 300, 322–325. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.019>

- Karch, S., Maywald, M., Schwartz, C., Heil, C., Neumüller, J., Keeser, D., Garcia, S., Tschentscher, N., Pogarell, O., Paolini, M., & Voderholzer, U. (2024). Neuronal correlates of intensification and acceptance of symptoms during exposure therapy in patients with obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Psychology*, 15, 1256046. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1256046>
- Kästner, D., Buchholz, I., Weigel, A., Brunner, R., Voderholzer, U., Gumz, A., & Löwe, B. (2019). Facilitators and barriers in anorexia nervosa treatment initiation (FABIANA): Study protocol for a mixed-methods and multicentre study. *BJPsych Open*, 5(6), e92. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.77>
- Kästner, D., Gumz, A., Osen, B., Voderholzer, U., Wollburg, E., Karacic, M., Meyer, B., Rose, M., & Löwe, B. (2015). Predictors of Outcome in Inpatients with Anorexia Nervosa: A Prospective Multi-Center Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(4), 255–257. <https://doi.org/10.1159/000381353>
- Kästner, D., Löwe, B., Weigel, A., Osen, B., Voderholzer, U., & Gumz, A. (2018). Factors influencing the length of hospital stay of patients with anorexia nervosa—Results of a prospective multi-center study. *BMC Health Services Research*, 18(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2800-4>
- Kästner, D., Weigel, A., Buchholz, I., Voderholzer, U., Löwe, B., & Gumz, A. (2021). Facilitators and barriers in anorexia nervosa treatment initiation: A qualitative study on the perspectives of patients, carers and professionals. *Journal of Eating Disorders*, 9(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00381-0>
- Katrin Kuelz, A., Riemann, D., Halsband, U., Vielhaber, K., Unterrainer, J., Kordon, A., & Voderholzer, U. (2006). Neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder—Improvement over the course of cognitive behavioral treatment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(8), 1273–1287. <https://doi.org/10.1080/13803390500507246>
- Katrin Kuelz, A., Riemann, D., Zahn, R., & Voderholzer, U. (2004). Object alternation test—Is it sensitive enough to detect cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder? *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 19(7), 441–443. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.06.016>
- Kiessling, C., Dieterich, A., Fabry, G., Hölzer, H., Langewitz, W., Mühlhngaus, I., Pruskil, S., Scheffer, S., & Schubert, S. (2010). Communication and social competencies in medical education in German-speaking countries: The Basel consensus statement. Results of a Delphi survey. *Patient Education and Counseling*, 81(2), 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.01.017>
- Kircher, T., & Voderholzer, U. (2023). [Evidence-based inpatient psychotherapeutic treatment: Current data situation and perspective]. *Der Nervenarzt*, 94(3), 187–188. <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01447-x>
- Koerner, T., Haas, V., Heese, J., Karacic, M., Ngo, E., Correll, C. U., Voderholzer, U., & Cuntz, U. (2020). Outcomes of an Accelerated Inpatient Refeeding Protocol in 103 Extremely Underweight Adults with Anorexia Nervosa at a Specialized Clinic in Prien, Germany. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/jcm9051535>
- Kolar, D. R., Kaurin, A., Meule, A., Schlegl, S., Dittmer, N., & Voderholzer, U. (2022). Interpersonal, affective and compulsive features of driven exercise in anorexia nervosa. *Journal of Affective Disorders*, 307, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.044>
- Kolar, D. R., Meule, A., Naab, S., & Voderholzer, U. (2022). Early within-person weight gain and variability during inpatient treatment for anorexia nervosa: Age-dependent effects on treatment outcome. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 30(4), 328–340. <https://doi.org/10.1002/erv.2893>
- Kolar, D. R., Meule, A., Zisler, E. M., Schwartz, C., & Voderholzer, U. (2023). Effects of acceptance-based strategies on psychological responses to disorder-relevant stimuli in inpatients with obsessive-compulsive disorder: An experimental study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 81, 101890. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2023.101890>
- Kolar, D. R., Monteleone, A. M., Cascino, G., Ertl, S., Meule, A., Naab, S., & Voderholzer, U. (2024). Pathways between Child Maltreatment, Psychological Symptoms, and Life Satisfaction: A Network Analysis in Adolescent Inpatients. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 52(6), 969–982. <https://doi.org/10.1007/s10802-024-01172-2>
- Kolar, D. R., Neumayr, C., Roth, M., Voderholzer, U., Perthes, K., & Schlegl, S. (2020). Testing an emotion regulation model of physical activity in adolescents with anorexia nervosa: A pilot ecological momentary assessment. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 28(2), 170–183. <https://doi.org/10.1002/erv.2706>
- Kopasz, M., Loessel, B., Hornyak, M., Riemann, D., Nissen, C., Piosczyk, H., & Voderholzer, U. (2010). Sleep and memory in healthy children and adolescents—A critical review. *Sleep Medicine Reviews*, 14(3), 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.10.006>
- Kopasz, M., Loessel, B., Valerius, G., Koenig, E., Matthaëas, N., Hornyak, M., Kloepfer, C., Nissen, C., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2010). No persisting effect of partial sleep curtailment on cognitive performance and declarative memory recall in adolescents. *Journal of Sleep Research*, 19(1 Pt 1), 71–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00742.x>
- Kordon, A., Kahl, K. G., Broocks, A., Voderholzer, U., Rasche-Räuchle, H., & Hohagen, F. (2005). Clinical outcome in patients with obsessive-compulsive disorder after discontinuation of SRI treatment: Results from a two-year follow-up. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(1), 48–50. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0533-y>

- Kordon, A., Wahl, K., Koch, N., Zurowski, B., Anlauf, M., Vielhaber, K., Kahl, K. G., Broocks, A., Voderholzer, U., & Hohagen, F. (2008). Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(5), 550–554. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318185e735>
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, 65(3), 185–236. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2003.07.007>
- Kuelz, A. K., Stotz, U., Riemann, D., Schredl, M., & Voderholzer, U. (2010). Dream recall and dream content in obsessive-compulsive patients: Is there a change during exposure treatment? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(8), 593–596. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181e9dd65>
- Kulla, P., Schlegl, S., Katrin Külz, A., Förstner, U., Warschburger, P., & Voderholzer, U. (2015). [Functions of OCD - development and initial validation of a questionnaire (FFZ)]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 65(6), 213–222. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394459>
- Külz, A., Barton, B., & Voderholzer, U. (2016). [Third Wave Therapies of Cognitive Behavioral Therapy for Obsessive Compulsive Disorder: A Reasonable Add-on Therapy for CBT? State of the Art]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 66(3–4), 106–111. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103028>
- Külz, A. K., Hassenpflug, K., Riemann, D., Linster, H. W., Dornberg, M., & Voderholzer, U. (2010). [Psychotherapeutic care in OCD outpatients—Results from an anonymous therapist survey]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 60(6), 194–201. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202837>
- Külz, A. K., Landmann, S., Cludius, B., Hottenrott, B., Rose, N., Heidenreich, T., Hertenstein, E., Voderholzer, U., & Moritz, S. (2014). Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsive disorder: Protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 14, 314. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0314-8>
- Külz, A. K., Landmann, S., Cludius, B., Rose, N., Heidenreich, T., Jelinek, L., Alsleben, H., Wahl, K., Philipsen, A., Voderholzer, U., Maier, J. G., & Moritz, S. (2019). Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and residual symptoms after cognitive behavioral therapy (CBT): A randomized controlled trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(2), 223–233. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0957-4>
- Külz, A. K., Landmann, S., Schmidt-Ott, M., Zurowski, B., Wahl-Kordon, A., & Voderholzer, U. (2020). Long-Term Follow-up of Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: Symptom Severity and the Role of Exposure 8–10 Years After Inpatient Treatment. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 34(3), 261–271. <https://doi.org/10.1891/JCPsy-D-20-00002>
- Külz, A. K., Meinzer, S., Kopasz, M., & Voderholzer, U. (2007). Effects of tryptophan depletion on cognitive functioning, obsessive-compulsive symptoms and mood in obsessive-compulsive disorder: Preliminary results. *Neuropsychobiology*, 56(2–3), 127–131. <https://doi.org/10.1159/000115778>
- Külz, A. K., & Voderholzer, U. (2011). [Psychotherapy for obsessive-compulsive disorder: What is evidence based?]. *Der Nervenarzt*, 82(3), 308–310, 312, 314–316, passim. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-2962-3>
- Laakmann, G., Daffner-Bujia, C., Voderholzer, U., & Baghai, T. (1992). Effects of psychotropic drugs and releasing hormones on pituitary hormone stimulation in depressed patients. *Clinical Neuropharmacology*, 15 Suppl 1 Pt A, 206A–207A. <https://doi.org/10.1097/00002826-199201001-00108>
- Laakmann, G., Hinz, A., Voderholzer, U., Daffner, C., Müller, O. A., Neuhauser, H., Neulinger, E., & Wittmann, M. (1990). The influence of psychotropic drugs and releasing hormones on anterior pituitary hormone secretion in healthy subjects and depressed patients. *Pharmacopsychiatry*, 23(1), 18–26. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014477>
- Laakmann, G., Munz, T., Hinz, A., & Voderholzer, U. (1990). Influence of clenbuterol, a beta-adrenergic agonist, on desipramine induced growth hormone, prolactin and cortisol stimulation. *Psychoneuroendocrinology*, 15(5–6), 391–399. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(90\)90064-g](https://doi.org/10.1016/0306-4530(90)90064-g)
- Lieb, K., Ahlvers, K., Dancker, K., Strohmusch, S., Reincke, M., Feige, B., Berger, M., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2002). Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1041–1049. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00369-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00369-X)
- Lieb, K., Maiwald, M., Berger, M., & Voderholzer, U. (1999). Insomnia for 5 years. *Lancet (London, England)*, 354(9194), 1966. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)08400-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)08400-7)
- Lieb, K., Reincke, M., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2000). Sleep deprivation and growth-hormone secretion. *Lancet (London, England)*, 356(9247), 2096–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74304-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74304-X)
- Loessl, B., Valerius, G., Kopasz, M., Hornyak, M., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2008). Are adolescents chronically sleep-deprived? An investigation of sleep habits of adolescents in the Southwest of Germany. *Child: Care, Health and Development*, 34(5), 549–556. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2008.00845.x>

Londong, W., Londong, V., Federle, C., Tanswell, P., & Voderholzer, U. (1989). Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man simulating acute and chronic treatment with oral pirenzepine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 36(4), 369–374. <https://doi.org/10.1007/BF00558297>

Londong, W., Londong, V., Meierl, A., & Voderholzer, U. (1987). Telenzepine is at least 25 times more potent than pirenzepine—A dose response and comparative secretory study in man. *Gut*, 28(7), 888–895. <https://doi.org/10.1136/gut.28.7.888>

Lutz, A. P. C., Schulz, A., Voderholzer, U., Koch, S., van Dyck, Z., & Vögele, C. (2019). Enhanced cortical processing of cardio-afferent signals in anorexia nervosa. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(9), 1620–1627. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.009>

Maier, J. G., Piosczyk, H., Holz, J., Landmann, N., Deschler, C., Frase, L., Kuhn, M., Klöppel, S., Spiegelhalder, K., Sterr, A., Riemann, D., Feige, B., Voderholzer, U., & Nissen, C. (2017). Brief periods of NREM sleep do not promote early offline gains but subsequent on-task performance in motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 145, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.08.006>

Meule, A., Furst Loredo, A., Schrambke, D., Schlegl, S., Naab, S., & Voderholzer, U. (2022). Adolescent inpatients with anorexia nervosa can roughly predict their own weight trajectories after discharge. *Eating Disorders*, 30(2), 223–229. <https://doi.org/10.1080/10640266.2021.1931647>

Meule, A., Hilbert, A., de Zwaan, M., Brähler, E., Koch, S., & Voderholzer, U. (2024). Cutoff scores of the Eating Disorder Examination-Questionnaire for the German population. *The International Journal of Eating Disorders*, 57(3), 602–610. <https://doi.org/10.1002/eat.24133>

Meule, A., Holzapfel, C., Brandl, B., Greetfeld, M., Hessler-Kaufmann, J. B., Skurk, T., Quadflieg, N., Schlegl, S., Hauner, H., & Voderholzer, U. (2020). Measuring orthorexia nervosa: A comparison of four self-report questionnaires. *Appetite*, 146, 104512. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104512>

Meule, A., Kolar, D. R., Gärtner, T., Osen, B., Rauh, E., Naab, S., & Voderholzer, U. (2023). Depressive symptoms and weight change in inpatients with anorexia nervosa: A cross-lagged panel model. *Journal of Psychosomatic Research*, 172, 111391. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111391>

Meule, A., Kolar, D. R., Naab, S., & Voderholzer, U. (2023). Distance to home does not influence treatment success during and after inpatient treatment in adolescents with anorexia nervosa. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(12), 2667–2670. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02013-7>

Meule, A., Kolar, D. R., Rauh, E., & Voderholzer, U. (2023). Comparing illness duration and age as predictors of treatment outcome in female inpatients with anorexia nervosa. *Eating Disorders*, 31(3), 274–284. <https://doi.org/10.1080/10640266.2022.2114586>

Meule, A., Kolar, D. R., & Voderholzer, U. (2022). Weight suppression and body mass index at admission interactively predict weight trajectories during inpatient treatment of anorexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Research*, 158, 110924. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110924>

Meule, A., Kolar, D. R., & Voderholzer, U. (2024). Predictors of Treatment Outcome in Persons With Anorexia Nervosa: On the Practice of Regressing Body Mass Index at the End of Treatment on Body Mass Index at Baseline. *The International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.24324>

Meule, A., Lieb, K., Chmitorz, A., & Voderholzer, U. (2023). Resilience and depressive symptoms in inpatients with depression: A cross-lagged panel model. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. <https://doi.org/10.1002/cpp.2926>

Meule, A., Richard, A., Schnepfer, R., Reichenberger, J., Georgii, C., Naab, S., Voderholzer, U., & Blechert, J. (2019). Emotion regulation and emotional eating in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eating Disorders*, 1–17. <https://doi.org/10.1080/10640266.2019.1642036>

Meule, A., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2023). Sleep quality in persons with mental disorders: Changes during inpatient treatment across 10 diagnostic groups. *Journal of Sleep Research*, 32(2), e13624. <https://doi.org/10.1111/jsr.13624>

Meule, A., Schlegl, S., & Voderholzer, U. (2020). Seasonal and subtype differences in body mass index at admission in inpatients with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 53(5), 537–540. <https://doi.org/10.1002/eat.23244>

Meule, A., Schrambke, D., Furst Loredo, A., Schlegl, S., Naab, S., & Voderholzer, U. (2021). Inpatient treatment of anorexia nervosa in adolescents: A 1-year follow-up study. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 29(2), 165–177. <https://doi.org/10.1002/erv.2808>

Meule, A., & Voderholzer, U. (2020). Life satisfaction in persons with mental disorders. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 29(11), 3043–3052. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02556-9>

Meule, A., & Voderholzer, U. (2021). Orthorexia Nervosa-It Is Time to Think About Abandoning the Concept of a Distinct Diagnosis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 640401. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.640401>

Meule, A., & Voderholzer, U. (2022). Changes in obsessive-compulsive symptoms during inpatient treatment of anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 10(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00629-3>

Monteleone, A. M., Barone, E., Cascino, G., Schmidt, U., Gorwood, P., Volpe, U., Abbate-Daga, G., Castellini, G., Díaz Marsá, M., Favaro, A., Fukutomi, A., Guillaume, S., Minařík, P., Pacheco, J. A. S., Panero, M., Papežová, H., Ricca, V., Segura-García, C., Scanferla, E., ... Monteleone, P. (2023). Pathways to eating disorder care: A European multicenter study. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 66(1), e36. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.23>

Monteleone, A. M., Cascino, G., Meule, A., Barone, E., Voderholzer, U., & Kolar, D. R. (2023). Pathways between childhood maltreatment and life satisfaction in adolescents with eating disorders: A network analysis. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 31(5), 724–733. <https://doi.org/10.1002/erv.3000>

Monteleone, A. M., Fernandez-Aranda, F., & Voderholzer, U. (2019). Evidence and perspectives in eating disorders: A paradigm for a multidisciplinary approach. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(3), 369–370. <https://doi.org/10.1002/wps.20687>

Monteleone, A. M., Pellegrino, F., Croatto, G., Carfagno, M., Hilbert, A., Treasure, J., Wade, T., Bulik, C. M., Zipfel, S., Hay, P., Schmidt, U., Castellini, G., Favaro, A., Fernandez-Aranda, F., Il Shin, J., Voderholzer, U., Ricca, V., Moretti, D., Busatta, D., ... Solmi, M. (2022). Treatment of eating disorders: A systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 142, 104857. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104857>

Moritz, S., Külz, A., Voderholzer, U., Hillebrand, T., McKay, D., & Jelinek, L. (2019). „Phobie à deux“ and other reasons why clinicians do not apply exposure with response prevention in patients with obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Behaviour Therapy*, 48(2), 162–176. <https://doi.org/10.1080/16506073.2018.1494750>

Müller, N., Voderholzer, U., Kurtz, G., & Straube, A. (1994). Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurologica Scandinavica*, 89(6), 429–432. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb02661.x>

Naab, S., Hauer, M., Voderholzer, U., & Hautzinger, M. (2015). [Depressive disorders in juveniles: Diagnosis and therapy]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 83(1), 49–61; quiz 62. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385776>

Naab, S., Schlegl, S., Korte, A., Heuser, J., Fumi, M., Fichter, M., Cuntz, U., & Voderholzer, U. (2013). Effectiveness of a multimodal inpatient treatment for adolescents with anorexia nervosa in comparison with adults: An analysis of a specialized inpatient setting: Treatment of adolescent and adult anorexics. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 18(2), 167–173. <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0029-8>

Naumann, E., Tuschen-Caffier, B., Voderholzer, U., Caffier, D., & Svaldi, J. (2015). Rumination but not distraction increases eating-related symptoms in anorexia and bulimia nervosa. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(2), 412–420. <https://doi.org/10.1037/abn0000046>

Naumann, E., Tuschen-Caffier, B., Voderholzer, U., Schäfer, J., & Svaldi, J. (2016). Effects of emotional acceptance and rumination on media-induced body dissatisfaction in anorexia and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.021>

Naumann, E., Tuschen-Caffier, B., Voderholzer, U., & Svaldi, J. (2014). On the role of sadness in the psychopathology of anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 215(3), 711–717. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.043>

Netter, A.-L., Hessler, J. B., Diedrich, A., Lehr, D., Berking, M., Pfeuffer, S., & Voderholzer, U. (2018). Usability and Naturalness of Videoconference-Based Exposure and Response Prevention for Obsessive-Compulsive Disorder at the Patients' Homes: A Pilot Study. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 32(4), 303–314. <https://doi.org/10.1891/0889-8391.32.4.303>

Neumayr, C., Voderholzer, U., Tregarthen, J., & Schlegl, S. (2019). Improving aftercare with technology for anorexia nervosa after intensive inpatient treatment: A pilot randomized controlled trial with a therapist-guided smartphone app. *The International Journal of Eating Disorders*, 52(10), 1191–1201. <https://doi.org/10.1002/eat.23152>

Nissen, C., Feige, B., König, A., Voderholzer, U., Berger, M., & Riemann, D. (2001). Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35(3), 155–163. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(01\)00021-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(01)00021-8)

Nissen, C., Feige, B., Nofzinger, E., Riemann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2005). Transient narcolepsy-cataplexy syndrome after discontinuation of the antidepressant venlafaxine. *Journal of Sleep Research*, 14(2), 207–208. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00447.x>

Nissen, C., Holz, J., Bleichert, J., Feige, B., Riemann, D., Voderholzer, U., & Normann, C. (2010). Learning as a model for neural plasticity in major depression. *Biological Psychiatry*, 68(6), 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.026>

Nissen, C., Kloepfer, C., Feige, B., Piosczyk, H., Spiegelhalder, K., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2011). Sleep-related memory consolidation in primary insomnia. *Journal of Sleep Research*, 20(1 Pt 2), 129–136. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00872.x>

Nissen, C., Kloepfer, C., Nofzinger, E. A., Feige, B., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2006). Impaired sleep-related memory consolidation in primary insomnia—A pilot study. *Sleep*, 29(8), 1068–1073. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.8.1068>

Nissen, C., Power, A. E., Nofzinger, E. A., Feige, B., Voderholzer, U., Kloepfer, C., Waldheim, B., Radosa, M.-P., Berger, M., & Riemann, D. (2006). M1 muscarinic acetylcholine receptor agonism alters sleep without affecting memory consolidation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(11), 1799–1807. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.11.1799>

Pankratz, B., von Zedtwitz, K., Runge, K., Denzel, D., Nickel, K., Schlump, A., Pitsch, K., Maier, S., Dersch, R., Voderholzer, U., Domschke, K., Tebartz van Elst, L., Schiele, M. A., Prüss, H., & Endres, D. (2023). Cerebrospinal fluid findings in adult patients with obsessive-compulsive disorder: A retrospective analysis of 54 samples. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 24(4), 292–302. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2104457>

Périard, I. A.-C., Dierolf, A. M., Lutz, A., Vögele, C., Voderholzer, U., Koch, S., Bach, M., Asenstorfer, C., Michaux, G., Mertens, V.-C., & Schulz, A. (2024). Frontal alpha asymmetry is associated with chronic stress and depression, but not with somatoform disorders. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 200, 112342. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2024.112342>

Peters, K., Meule, A., Voderholzer, U., & Rauh, E. (2021). Effects of interval-based inpatient treatment for anorexia nervosa: An observational study. *Brain and Behavior*, 11(11), e2362. <https://doi.org/10.1002/brb3.2362>

Philipsen, A., Feige, B., Al-Shajlawi, A., Schmahl, C., Bohus, M., Richter, H., Voderholzer, U., Lieb, K., & Riemann, D. (2005). Increased delta power and discrepancies in objective and subjective sleep measurements in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 39(5), 489–498. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.01.002>

Philipsen, A., Feige, B., Hesslinger, B., Ebert, D., Carl, C., Hornyak, M., Lieb, K., Voderholzer, U., & Riemann, D. (2005). Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep*, 28(7), 877–884. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.7.877>

Philipsen, A., & Voderholzer, U. (2020). [Update on attention deficit hyperactivity disorder]. *Der Nervenarzt*, 91(7), 573–574. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00926-9>

Piosczyk, H., Holz, J., Feige, B., Spiegelhalter, K., Weber, F., Landmann, N., Kuhn, M., Frase, L., Riemann, D., Voderholzer, U., & Nissen, C. (2013). The effect of sleep-specific brain activity versus reduced stimulus interference on declarative memory consolidation. *Journal of Sleep Research*, 22(4), 406–413. <https://doi.org/10.1111/jsr.12033>

Piosczyk, H., Landmann, N., Holz, J., Feige, B., Riemann, D., Nissen, C., & Voderholzer, U. (2014). Prolonged sleep under Stone Age conditions. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 10(7), 719–722. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3854>

Quadflieg, N., Naab, S., Fichter, M., & Voderholzer, U. (2024). Long-Term Outcome and Mortality in Adolescent Girls 8 Years After Treatment for Anorexia Nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*. <https://doi.org/10.1002/eat.24299>

Quadflieg, N., Naab, S., Schlegel, S., Bauman, T., & Voderholzer, U. (2023). Inpatient Treatment Outcome in a Large Sample of Adolescents with Anorexia Nervosa. *Nutrients*, 15(19). <https://doi.org/10.3390/nu15194247>

Quadflieg, N., Naab, S., Voderholzer, U., & Fichter, M. M. (2022). Long-term outcome in males with anorexia nervosa: A prospective, sex-matched study. *The International Journal of Eating Disorders*, 55(3), 393–398. <https://doi.org/10.1002/eat.23672>

Quadflieg, N., Strobel, C., Naab, S., Voderholzer, U., & Fichter, M. M. (2019). Mortality in males treated for an eating disorder-A large prospective study. *The International Journal of Eating Disorders*, 52(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1002/eat.23135>

Quadflieg, N., Voderholzer, U., Meule, A., & Fichter, M. M. (2023). Comparing ICD-11 and DSM-5 eating disorder diagnoses with the Munich eating and feeding disorder questionnaire (ED-Quest). *The International Journal of Eating Disorders*, 56(9), 1826–1831. <https://doi.org/10.1002/eat.24010>

Reichenberger, J., Eibl, J. J., Pfaltz, M., Wilhelm, F. H., Voderholzer, U., Hillert, A., & Blechert, J. (2017). Don't Praise Me, Don't Chase Me: Emotional Reactivity to Positive and Negative Social-Evaluative Videos in Patients With Borderline Personality Disorder. *Journal of Personality Disorders*, 31(1), 75–89. [https://doi.org/10.1521/pedi\\_2016\\_30\\_238](https://doi.org/10.1521/pedi_2016_30_238)

Reichenberger, J., Schnepfer, R., Arend, A.-K., Richard, A., Voderholzer, U., Naab, S., & Blechert, J. (2021). Emotional eating across different eating disorders and the role of body mass, restriction, and binge eating. *The International Journal of Eating Disorders*, 54(5), 773–784. <https://doi.org/10.1002/eat.23477>

Reichenberger, J., Wiggert, N., Wilhelm, F. H., Liedlgruber, M., Voderholzer, U., Hillert, A., Timmer, B., & Blechert, J. (2019). Fear of negative and positive evaluation and reactivity to social-evaluative videos in social anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 116, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.03.009>

Reuter, L., Kästner, D., Schmidt, J., Weigel, A., Voderholzer, U., Seidel, M., Schwennen, B., Fehrs, H., Löwe, B., & Gumz, A. (2021). The development and psychometric evaluation of FABIANA-checklist: A scale to assess factors influencing treatment initiation in anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 9(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s40337-021-00490-w>

Reutemann, S., Hübscher, N., Steiner, J., Voderholzer, U., & Augsburg, M. (2023). Assessing validity of the Klenico diagnostic software system in a large psychotherapeutic inpatient sample. *Frontiers in Digital Health*, 5, 1176130. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2023.1176130>

Richard, A., Meule, A., Georgii, C., Voderholzer, U., Cuntz, U., Wilhelm, F. H., & Blechert, J. (2019). Associations between interoceptive sensitivity, intuitive eating, and body mass index in patients with anorexia nervosa and normal-weight controls. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 27(5), 571–577. <https://doi.org/10.1002/erv.2676>

Rief, W., Brakemeier, E.-L., Kaiser, T., Kircher, T., Lieb, K., Margraf, J., Michalak, J., Reif, A., Schneider, S., & Voderholzer, U. (2022). [The national treatment guidelines on depression need more courageous and more differentiated statements on psychotherapy]. *Der Nervenarzt*, 93(9), 931–935. <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01351-w>

Riemann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression—Results from psychobiological studies: An overview. *Biological Psychology*, 57(1–3), 67–103. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(01\)00090-4](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(01)00090-4)

Riemann, D., Feige, B., Hornyak, M., Koch, S., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2002). The tryptophan depletion test: Impact on sleep in primary insomnia—A pilot study. *Psychiatry Research*, 109(2), 129–135. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00010-0](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00010-0)

Riemann, D., Hohagen, F., König, A., Schwarz, B., Gomille, J., Voderholzer, U., & Berger, M. (1996). Advanced vs. Normal sleep timing: Effects on depressed mood after response to sleep deprivation in patients with a major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 37(2–3), 121–128. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00082-8](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00082-8)

Riemann, D., Hornyak, M., Voderholzer, U., & Berger, M. (2003). [Algorithms for diagnosis and therapy of sleep disorders in general practice]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 145 Suppl 2, 55–60.

Riemann, D., Klein, T., Rodenbeck, A., Feige, B., Horny, A., Hummel, R., Weske, G., Al-Shajlawi, A., & Voderholzer, U. (2002). Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Research*, 113(1–2), 17–27. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00249-4](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00249-4)

Riemann, D., König, A., Hohagen, F., Kiemen, A., Voderholzer, U., Backhaus, J., Bunz, J., Wesiack, B., Hermle, L., & Berger, M. (1999). How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(5), 231–237. <https://doi.org/10.1007/s004060050092>

Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.002>

Riemann, D., & Voderholzer, U. (2003). Primary insomnia: A risk factor to develop depression? *Journal of Affective Disorders*, 76(1–3), 255–259. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00072-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00072-1)

Riemann, D., Voderholzer, U., & Berger, M. (2002). Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology*, 45 Suppl 1, 7–12. <https://doi.org/10.1159/000049255>

Riemann, D., Voderholzer, U., & Berger, M. (2003). [Non-restorative sleep and insomnia. Diagnostic and therapeutic options for psychiatry and psychotherapy]. *Der Nervenarzt*, 74(5), 450–467; quiz 468–469. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1524-3>

Riemann, D., Voderholzer, U., Cohrs, S., Rodenbeck, A., Hajak, G., Rütther, E., Wiegand, M. H., Laakmann, G., Baghai, T., Fischer, W., Hoffmann, M., Hohagen, F., Mayer, G., & Berger, M. (2002). Trimipramine in primary insomnia: Results of a polysomnographic double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 35(5), 165–174. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34119>

Riemann, D., Voderholzer, U., Spiegelhalder, K., Hornyak, M., Buysse, D. J., Nissen, C., Hennig, J., Perlis, M. L., van Elst, L. T., & Feige, B. (2007). Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: A pilot study. *Sleep*, 30(8), 955–958. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.8.955>

Schäfer, I., & Voderholzer, U. (2024). [Treatment of sequelae of trauma]. *Der Nervenarzt*, 95(7), 595–596. <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01677-7>

Schennach, R., Feige, B., Riemann, D., Heuser, J., & Voderholzer, U. (2019). Pre- to post-inpatient treatment of subjective sleep quality in 5,481 patients with mental disorders: A longitudinal analysis. *Journal of Sleep Research*, 28(4), e12842. <https://doi.org/10.1111/jsr.12842>

Schlegl, S., Bürger, C., Schmidt, L., Herbst, N., & Voderholzer, U. (2015). The potential of technology-based psychological interventions for anorexia and bulimia nervosa: A systematic review and recommendations for future research. *Journal of Medical Internet Research*, 17(3), e85. <https://doi.org/10.2196/jmir.3554>

Schlegl, S., Diedrich, A., Neumayr, C., Fumi, M., Naab, S., & Voderholzer, U. (2016). Inpatient Treatment for Adolescents with Anorexia Nervosa: Clinical Significance and Predictors of Treatment Outcome. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 24(3), 214–222. <https://doi.org/10.1002/erv.2416>

Schlegl, S., Dittmer, N., Hoffmann, S., & Voderholzer, U. (2018). Self-reported quantity, compulsiveness and motives of exercise in patients with eating disorders and healthy controls: Differences and similarities. *Journal of Eating Disorders*, 6, 17. <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0202-6>

Schlegl, S., Hupe, K., Hessler, J. B., Diedrich, A., Huber, T., Rauh, E., Aita, S., Gärtner, T., & Voderholzer, U. (2019). [Pathways to Care and Duration of Untreated Illness of Inpatients with Anorexia and Bulimia nervosa]. *Psychiatrische Praxis*, 46(6), 342–348. <https://doi.org/10.1055/a-0922-5651>

Schlegl, S., Maier, J., Dieffenbacher, A., & Voderholzer, U. (2024). Efficacy of a therapist-guided smartphone-based intervention to support recovery from bulimia nervosa: Study protocol of a randomized controlled multi-centre trial. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 32(2), 350–362. <https://doi.org/10.1002/erv.3047>

Schlegl, S., Maier, J., Meule, A., & Voderholzer, U. (2020). Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic-Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 53(11), 1791–1800. <https://doi.org/10.1002/eat.23374>

Schlegl, S., Meule, A., Favreau, M., & Voderholzer, U. (2020). Bulimia nervosa in times of the COVID-19 pandemic-Results from an online survey of former inpatients. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 28(6), 847–854. <https://doi.org/10.1002/erv.2773>

Schlegl, S., Neumayr, C., & Voderholzer, U. (2020). Therapist-guided smartphone-based aftercare for inpatients with severe anorexia nervosa (SMART-AN): Study protocol of a randomized controlled trial. *The International Journal of Eating Disorders*, 53(10), 1739–1745. <https://doi.org/10.1002/eat.23357>

Schlegl, S., Quadflieg, N., Löwe, B., Cuntz, U., & Voderholzer, U. (2014). Specialized inpatient treatment of adult anorexia nervosa: Effectiveness and clinical significance of changes. *BMC Psychiatry*, 14, 258. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0258-z>

Schlegl, S., Smith, K. E., Vierl, L., Crosby, R. D., Moessner, M., Neumayr, C., & Voderholzer, U. (2021). Using network analysis to compare diagnosis-specific and age-specific symptom networks in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 54(8), 1463–1476. <https://doi.org/10.1002/eat.23523>

Schlegl, S., Vierl, L., Kolar, D. R., Dittmer, N., & Voderholzer, U. (2022). Psychometric properties of the Compulsive Exercise Test in a large sample of female adolescent and adult inpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 55(4), 494–504. <https://doi.org/10.1002/eat.23694>

Schlegl, S., Voderholzer, U., Maier, J., Naab, S., & Lock, J. (2020). [Efficacy, Moderators and Mediators of Manualized Family-Based Treatments in Adolescents with Eating Disorders: A Systematic Review]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 70(3–04), 112–121. <https://doi.org/10.1055/a-0977-3413>

Schnepper, R., Richard, A., Georgii, C., Arend, A.-K., Naab, S., Voderholzer, U., Wilhelm, F. H., & Blechert, J. (2021). Bad mood food? Increased versus decreased food cue reactivity in anorexia nervosa and bulimia nervosa during negative emotions. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 29(5), 756–769. <https://doi.org/10.1002/erv.2849>

Schubert, C., Hilbert, S., Favreau, M., Wolstein, J., & Voderholzer, U. (2022). Psychological flexibility as a potential change factor in cognitive behavioural therapy of OCD. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 50(4), 381–391. <https://doi.org/10.1017/S1352465822000091>

Schumann, G., Benedetti, F., Voderholzer, U., Kammerer, N., Hemmeter, U., Travers, H. W., Fiebich, B., Holsboer-Trachsler, E., Berger, M., Seifritz, E., & Ebert, D. (2001). Antidepressive response to sleep deprivation in unipolar depression is not associated with dopamine D3 receptor genotype. *Neuropsychobiology*, 43(3), 127–130. <https://doi.org/10.1159/000054879>

Schwartz, C., Hilbert, S., Schlegl, S., Diedrich, A., & Voderholzer, U. (2018). Common change factors and mediation of the alliance-outcome link during treatment of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 86(7), 584–592. <https://doi.org/10.1037/ccp0000302>

Schwartz, C., Hilbert, S., Schubert, C., Schlegl, S., Freyer, T., Löwe, B., Osen, B., & Voderholzer, U. (2017). Change Factors in the Process of Cognitive-Behavioural Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 24(3), 785–792. <https://doi.org/10.1002/cpp.2045>

Sinowatz, F., Jilek, C., Cuntz, U., Greetfeld, M., Hopfner, P., Pache, J., & Voderholzer, U. (2019). [Exposure Therapy with the Help of a Wearable Defibrillator Device used in the Treatment of Severe Obsessive-Compulsive Disorder and Congenital LQTS - An Example for Interdisciplinary Treatment]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 69(2), 87–93. <https://doi.org/10.1055/a-0589-9447>

Spiegelhalder, K., Fuchs, L., Ladwig, J., Kyle, S. D., Nissen, C., Voderholzer, U., Feige, B., & Riemann, D. (2011). Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia. *Journal of Sleep Research*, 20(1 Pt 2), 137–145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00863.x>

Stattrop, U., Goebel, G., & Voderholzer, U. (2013). Correspondence (letter to the editor): The therapeutic objective: Reducing the stress caused by tinnitus. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(35–36), 599–600. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0599b>

- Strobel, C., Quadflieg, N., Naab, S., Voderholzer, U., & Fichter, M. M. (2019). Long-term outcomes in treated males with anorexia nervosa and bulimia nervosa—A prospective, gender-matched study. *The International Journal of Eating Disorders*, 52(12), 1353–1364. <https://doi.org/10.1002/eat.23151>
- Strobel, C., Quadflieg, N., Voderholzer, U., Naab, S., & Fichter, M. M. (2018). Short- and long-term outcome of males treated for anorexia nervosa: A review of the literature. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 23(5), 541–552. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0538-6>
- Thaller, L., Frühauf, A., Heimbeck, A., Voderholzer, U., & Kopp, M. (2022). A Comparison of Acute Effects of Climbing Therapy with Nordic Walking for Inpatient Adults with Mental Health Disorder: A Clinical Pilot Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph19116767>
- Thiel, N., Hertenstein, E., Nissen, C., Herbst, N., Külz, A. K., & Voderholzer, U. (2013). The effect of personality disorders on treatment outcomes in patients with obsessive-compulsive disorders. *Journal of Personality Disorders*, 27(6), 697–715. [https://doi.org/10.1521/pedi\\_2013\\_27\\_104](https://doi.org/10.1521/pedi_2013_27_104)
- Thiel, N., Jacob, G. A., Tuschen-Caffier, B., Herbst, N., Külz, A. K., Hertenstein, E., Nissen, C., & Voderholzer, U. (2016). Schema therapy augmented exposure and response prevention in patients with obsessive-compulsive disorder: Feasibility and efficacy of a pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 52, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2016.03.006>
- Thiel, N., Tuschen-Caffier, B., Herbst, N., Külz, A. K., Nissen, C., Hertenstein, E., Gross, E., & Voderholzer, U. (2014). The prediction of treatment outcomes by early maladaptive schemas and schema modes in obsessive-compulsive disorder. *BMC Psychiatry*, 14, 362. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0362-0>
- Valerius, G., Lumpp, A., Kuelz, A.-K., Freyer, T., & Voderholzer, U. (2008). Reversal learning as a neuropsychological indicator for the neuropathology of obsessive compulsive disorder? A behavioral study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(2), 210–218. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.2.210>
- Vielhaber, K., Riemann, D., Feige, B., Kuelz, A., Kirschbaum, C., & Voderholzer, U. (2005). Impact of experimentally induced serotonin deficiency by tryptophan depletion on saliva cortisol concentrations. *Pharmacopsychiatry*, 38(2), 87–94. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837808>
- Voderholzer, U. (2003). Sleep deprivation and antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(4), 366–369. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.4/uvoderholzer>
- Voderholzer, U. (2005). [Obsessive-compulsive disorders]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 73(9), 526–542. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830294>
- Voderholzer, U. (2011). [Obsessive-compulsive disorder: Still the secret disease?]. *Der Nervenarzt*, 82(3), 271–272. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-2965-0>
- Voderholzer, U. (2019). [Not Available]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 161(21–22), 34. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-1228-7>
- Voderholzer, U. (2022). [Obsessive-compulsive disorders and obsessive-compulsive spectrum disorders]. *Der Nervenarzt*, 93(7), 659–660. <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01335-w>
- Voderholzer, U., Al-Shajlawi, A., Weske, G., Feige, B., & Riemann, D. (2003). Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depression and Anxiety*, 17(3), 162–172. <https://doi.org/10.1002/da.10101>
- Voderholzer, U., Backhaus, J., Hornyak, M., Hohagen, F., Berger, M., & Riemann, D. (1998). A 19-h spontaneous sleep period in idiopathic central nervous system hypersomnia. *Journal of Sleep Research*, 7(2), 101–103. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00108.x>
- Voderholzer, U., Cuntz, U., & Schlegl, S. (2012). [Eating disorders: State of the art research and future challenges]. *Der Nervenarzt*, 83(11), 1458–1467. <https://doi.org/10.1007/s00115-012-3686-3>
- Voderholzer, U., de Zwaan, M., Löwe, B., Schulze, U., & Herpertz-Dahlmann, B. (2020). [Not Available]. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 48(6), 443–447. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000727>
- Voderholzer, U., Dersch, R., Dickhut, H. H., Herter, A., Freyer, T., & Berger, M. (2011). Physical fitness in depressive patients and impact of illness course and disability. *Journal of Affective Disorders*, 128(1–2), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.028>
- Voderholzer, U., Favreau, M., Rubart, A., Staniloiu, A., Wahl-Kordon, A., Zurowski, B., & Kathmann, N. (2022). [Treatment of obsessive-compulsive disorders: Recommendations of the revised S3 guidelines on obsessive-compulsive disorders]. *Der Nervenarzt*, 93(7), 678–687. <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01336-9>
- Voderholzer, U., Favreau, M., Schlegl, S., & Hessler-Kaufmann, J. B. (2021). Impact of comorbid borderline personality disorder on the outcome of inpatient treatment for anorexia nervosa: A retrospective chart review. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40479-021-00149-7>

Voderholzer, U., Fiebich, B. L., Dersch, R., Feige, B., Piosczyk, H., Kopasz, M., Riemann, D., & Lieb, K. (2012). Effects of sleep deprivation on nocturnal cytokine concentrations in depressed patients and healthy control subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(3), 354–366. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11060142>

Voderholzer, U., Fumi, M., Werz, J., Körner, T., & Cuntz, U. (2018). [3-year course after successful therapy of extreme anorexia nervosa]. *Der Nervenarzt*, 89(9), 1063–1068. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0592-3>

Voderholzer, U., & Guilleminault, C. (2012). Sleep disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 106, 527–540. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52002-9.00031-0>

Voderholzer, U., Haas, V., Correll, C. U., & Körner, T. (2020). Medical management of eating disorders: An update. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(6), 542–553. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000653>

Voderholzer, U., Hauer, M., & Statrop, U. (2013). [To identify and treat obsessive-compulsive disorders: An overview]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 155(15), 37–39. <https://doi.org/10.1007/s15006-013-2103-6>

Voderholzer, U., Hessler, J. B., Naab, S., Fichter, M., Graetz, A., Greetfeld, M., Heuser, J., & Schlegl, S. (2019). Are there differences between men and women in outcome of intensive inpatient treatment for anorexia nervosa? An analysis of routine data. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 27(1), 59–66. <https://doi.org/10.1002/erv.2624>

Voderholzer, U., Hessler-Kaufmann, J. B., Lustig, L., & Läge, D. (2019). Comparing severity and qualitative facets of depression between eating disorders and depressive disorders: Analysis of routine data. *Journal of Affective Disorders*, 257, 758–764. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.029>

Voderholzer, U., Hilbert, S., Fischer, A., Neumüller, J., Schwartz, C., & Hessler-Kaufmann, J. B. (2020). Frequency and level of self-efficacy predict the effectiveness of therapist- and self-guided exposure in obsessive compulsive disorder. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 48(6), 751–755. <https://doi.org/10.1017/S1352465820000582>

Voderholzer, U., & Hillert, A. (2012). Need to differentiate between doctors' and patients' perspectives. *Deutsches Arzteblatt International*, 109(18), 338–339; author reply 340–341. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0338c>

Voderholzer, U., Hohagen, F., Klein, T., Jungnickel, J., Kirschbaum, C., Berger, M., & Riemann, D. (2004). Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *The American Journal of Psychiatry*, 161(8), 1404–1410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1404>

Voderholzer, U., Hornyak, M., Riemann, D., Backhaus, J., & Hohagen, F. (1997). ["Opiate positive" in urine drug screening test after eating poppy seed cake]. *Der Nervenarzt*, 68(11), 926.

Voderholzer, U., Hornyak, M., Thiel, B., Huwig-Poppe, C., Kiemen, A., König, A., Backhaus, J., Riemann, D., Berger, M., & Hohagen, F. (1998). Impact of experimentally induced serotonin deficiency by tryptophan depletion on sleep EEG in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 18(2), 112–124. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00094-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00094-8)

Voderholzer, U., Laakmann, G., Becker, U., Haag, C., Baghai, T., Riemann, D., & Demisch, L. (1997). Circadian profiles of melatonin in melancholic depressed patients and healthy subjects in relation to cortisol secretion and sleep. *Psychiatry Research*, 71(3), 151–161. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00048-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00048-6)

Voderholzer, U., Laakmann, G., Hinz, A., Daffner, C., Haag, C., Hofmann, H. P., & Börschel, B. (1993). Dependency of growth hormone (GH) stimulation following releasing hormones on the spontaneous 24-hour GH secretion in healthy male and female subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 18(5–6), 365–381. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(93\)90012-a](https://doi.org/10.1016/0306-4530(93)90012-a)

Voderholzer, U., Laakmann, G., Wittmann, R., Daffner-Bujia, C., Hinz, A., Haag, C., & Baghai, T. (1993). Profiles of spontaneous 24-hour and stimulated growth hormone secretion in male patients with endogenous depression. *Psychiatry Research*, 47(3), 215–227. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90080-z](https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90080-z)

Voderholzer, U., Meule, A., Koch, S., Pfeuffer, S., Netter, A.-L., Lehr, D., & Zisler, E. M. (2024). Effectiveness of One Videoconference-Based Exposure and Response Prevention Session at Home in Adjunction to Inpatient Treatment in Persons With Obsessive-Compulsive Disorder: Nonrandomized Study. *JMIR Mental Health*, 11, e52790. <https://doi.org/10.2196/52790>

Voderholzer, U., Müller, N., Haag, C., Riemann, D., & Straube, A. (1997). Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Journal of Neurology*, 244(8), 521–526. <https://doi.org/10.1007/s004150050136>

Voderholzer, U., Naab, S., & Greetfeld, M. (2016). [Anorexia nervosa—Diagnostic criteria and state of the art therapy]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 158(2), 39–42. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-7752-9>

Voderholzer, U., Piosczyk, H., Holz, J., Feige, B., Loessel, B., Kopasz, M., Riemann, D., & Nissen, C. (2012). The impact of increasing sleep restriction on cortisol and daytime sleepiness in adolescents. *Neuroscience Letters*, 507(2), 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.12.014>

Voderholzer, U., Piosczyk, H., Holz, J., Landmann, N., Feige, B., Loessel, B., Kopasz, M., Doerr, J. P., Riemann, D., & Nissen, C. (2011). Sleep restriction over several days does not affect long-term recall of declarative and procedural memories in adolescents. *Sleep Medicine*, 12(2), 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.017>

Voderholzer, U., Riemann, D., Gann, H., Hornyak, M., Juengling, F., Schumacher, M., Reincke, M., Von Herbay, A., Nishino, S., Mignot, E., Berger, M., & Lieb, K. (2002). Transient total sleep loss in cerebral Whipple's disease: A longitudinal study. *Journal of Sleep Research*, 11(4), 321–329. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00311.x>

Voderholzer, U., Riemann, D., Hohagen, F., König, A., & Berger, M. (1996). [Sleep and depression]. *Der Internist*, 37(5), 483–489.

Voderholzer, U., Riemann, D., Hornyak, M., Backhaus, J., Feige, B., Berger, M., & Hohagen, F. (2001). A double-blind, randomized and placebo-controlled study on the polysomnographic withdrawal effects of zopiclone, zolpidem and triazolam in healthy subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(3), 117–123. <https://doi.org/10.1007/s004060170045>

Voderholzer, U., Riemann, D., Huwig-Poppe, C., Kuelz, A. K., Kordon, A., Bruestle, K., Berger, M., & Hohagen, F. (2007). Sleep in obsessive compulsive disorder: Polysomnographic studies under baseline conditions and after experimentally induced serotonin deficiency. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(3), 173–182. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0708-9>

Voderholzer, U., Schlegl, S., & Külz, A. K. (2011). [Epidemiology and health care situation of obsessive-compulsive disorders]. *Der Nervenarzt*, 82(3), 273–274, 276, 278, passim. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-2960-5>

Voderholzer, U., Schwartz, C., Thiel, N., Kuelz, A. K., Hartmann, A., Scheidt, C. E., Schlegl, S., & Zeeck, A. (2014). A comparison of schemas, schema modes and childhood traumas in obsessive-compulsive disorder, chronic pain disorder and eating disorders. *Psychopathology*, 47(1), 24–31. <https://doi.org/10.1159/000348484>

Voderholzer, U., Valerius, G., Schaerer, L., Riemann, D., Giedke, H., Schwärzler, F., Berger, M., & Wiegand, M. (2003). Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(2), 68–72. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0408-7>

Voderholzer, U., Weske, G., Ecker, S., Riemann, D., Gann, H., & Berger, M. (2002). Neurobiological findings before and during successful lithium therapy of a patient with 48-hour rapid-cycling bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 45 Suppl 1, 13–19. <https://doi.org/10.1159/000049256>

Voderholzer, U., Wirz-Justice, A., Demisch, L., Berger, M., & Riemann, D. (1995). [Case report: Treatment of a patient with sleep phase advance disorder with phototherapy]. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946), 145(17–18), 470–472.

Voderholzer, U., Witte, S., Schlegl, S., Koch, S., Cuntz, U., & Schwartz, C. (2016). Association between depressive symptoms, weight and treatment outcome in a very large anorexia nervosa sample. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 21(1), 127–131. <https://doi.org/10.1007/s40519-015-0227-7>

Wahl, I., Löwe, B., Bjorner, J. B., Fischer, F., Langs, G., Voderholzer, U., Aita, S. A., Bergemann, N., Brähler, E., & Rose, M. (2014). Standardization of depression measurement: A common metric was developed for 11 self-report depression measures. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(1), 73–86. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.04.019>

Wahl, K., Kollárik, M., Heinzl, C. V., Koch, S., Voderholzer, U., & Lieb, R. (2024). Toward a Better Understanding of Who Is Likely to Be Susceptible to the Effects of Rumination on Obsessive-Compulsive Symptoms: An Explorative Analysis. *International Journal of Cognitive Therapy*, 17(4), 946–966. <https://doi.org/10.1007/s41811-024-00228-x>

Wahl, K., Kordon, A., Kuelz, K. A., Voderholzer, U., Hohagen, F., & Zurowski, B. (2010). Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is still an unrecognised disorder: A study on the recognition of OCD in psychiatric outpatients. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(7), 374–377. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.12.003>

Wahl, K., van den Hout, M., Heinzl, C. V., Kollárik, M., Meyer, A., Benoy, C., Berberich, G., Domschke, K., Gloster, A., Gradwohl, G., Hofecker, M., Jähne, A., Koch, S., Külz, A. K., Moggi, F., Poppe, C., Riedel, A., Rufer, M., Stierle, C., ... Lieb, R. (2021). Rumination about obsessive symptoms and mood maintains obsessive-compulsive symptoms and depressed mood: An experimental study. *Journal of Abnormal Psychology*, 130(5), 435–442. <https://doi.org/10.1037/abn0000677>

Walz, D., Huth, M., & Voderholzer, U. (2014). [Life-threatening bleeding in obsessive-compulsive disorder]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 64(9–10), 390–392. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384532>

Weih, M., Kornhuber, J., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2010). [The quality of university teaching in psychiatry and psychotherapy: Results of a survey on the current status following the introduction of the new medical accreditation system]. *Der Nervenarzt*, 81(9), 1125–1128. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3120-7>

Weineck, F., Hauke, G., Lindemann, H., Lachenmeier, K., Schnebel, A., Karačić, M., Meule, A., Voderholzer, U., & Pollatos, O. (2021). Using bodily postures in the treatment of anorexia nervosa: Effects of power posing on interoception and affective states. *European Eating Disorders Review : The Journal of the Eating Disorders Association*, 29(2), 216–231. <https://doi.org/10.1002/erv.2813>

Weineck, F., Schultchen, D., Dunker, F., Hauke, G., Lachenmeir, K., Schnebel, A., Karačić, M., Meule, A., Voderholzer, U., & Pollatos, O. (2020). Discrepancies Between Explicit Feelings of Power and Implicit Power Motives Are Related to Anxiety in Women With Anorexia Nervosa. *Frontiers in Psychology*, 11, 618650. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.618650>

Werz, J., Voderholzer, U., & Tuschen-Caffier, B. (2022). Alliance matters: But how much? A systematic review on therapeutic alliance and outcome in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eating and Weight Disorders : EWD*, 27(4), 1279–1295. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01281-7>

Weske, G., Berger, M., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2001). [Neurobiological findings in a patient with 48-hour rapid cycling bipolar affective disorder. A case report]. *Der Nervenarzt*, 72(7), 549–554. <https://doi.org/10.1007/s001150170081>

Weske, G., Voderholzer, U., Riemann, D., & Berger, M. (2001). [Sleep disorders. Differential diagnosis and therapy in general practice]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 143 Suppl 2, 5–8, 10, 12.

Wichniak, A., Riemann, D., Kiemen, A., Voderholzer, U., & Jernajczyk, W. (2000). Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(1), 48–52. <https://doi.org/10.1007/s004060050009>

Wuendrich, M. S., Nissen, C., Feige, B., Philipsen, A. S., & Voderholzer, U. (2012). Portrayal of psychiatric disorders: Are simulated patients authentic? *Academic Psychiatry : The Journal of the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training and the Association for Academic Psychiatry*, 36(6), 501–502. <https://doi.org/10.1176/appi.ap.11090163>

Wüdrich, M., Peters, J., Philipsen, A., Kopasz, M., Berger, M., & Voderholzer, U. (2008). [Clinical teaching with simulated patients in psychiatry and psychotherapy. A controlled pilot study]. *Der Nervenarzt*, 79(11), 1273–1274, 1276, 1278, passim. <https://doi.org/10.1007/s00115-008-2493-3>

Wüdrich, M., Schwartz, C., Feige, B., Lemper, D., Nissen, C., & Voderholzer, U. (2017). Empathy training in medical students—A randomized controlled trial. *Medical Teacher*, 39(10), 1096–1098. <https://doi.org/10.1080/0142159X.2017.1355451>

Zisler, E. M., Meule, A., Endres, D., Schennach, R., Jelinek, L., & Voderholzer, U. (2024). Effects of inpatient, residential, and day-patient treatment on obsessive-compulsive symptoms in persons with obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 176, 182–197. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.007>

Zisler, E. M., Meule, A., Koch, S., Schennach, R., & Voderholzer, U. (2024). Duration of daily life activities in persons with and without obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 173, 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.02.052>

Zisler, E. M., Meule, A., Koch, S., & Voderholzer, U. (2024). Willingness to experience unpleasant thoughts, emotions, and bodily sensations at admission does not predict treatment outcome in inpatients with obsessive-compulsive disorder. *Discover Mental Health*, 4(1), 20. <https://doi.org/10.1007/s44192-024-00073-6>

Zurowski, B., Kordon, A., Weber-Fahr, W., Voderholzer, U., Kuelz, A. K., Freyer, T., Wahl, K., Büchel, C., & Hohagen, F. (2012). Relevance of orbitofrontal neurochemistry for the outcome of cognitive-behavioural therapy in patients with obsessive-compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(7), 617–624. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0304-0>

## 10 Unterschriftenblatt

Wird gesondert eingereicht.

## 11 Literaturverzeichnis

Automatische Updates der Zitationen sind deaktiviert. Um das Literaturverzeichnis anzuzeigen,

klicken Sie auf Aktualisieren im Zotero-Reiter.

## 12 Anhang

Zusätzlich zu diesem Bericht werden eingereicht:

- Eine Kurzzusammenfassung der Studienergebnisse

- Der Bericht zur systematischen Datenauswertung aus der Vorstudie
- Das Evaluationskonzept
- Der Statistische Analyseplan
- Das Studienprotokoll der APPSY2-Studie zur Vorlage bei der Ethikkommission
- Die Publikation zum Studienprotokoll
- Ein Manuskript zu den Ergebnissen der Validierungsstudie des PS-FB
- Eine Übersicht der im Literaturreview berücksichtigten Studien