

# Wirksamkeit von Invirto – Die Therapie gegen Angst.

Ergebnisbericht einer randomisiert-  
kontrollierten Studie | **Version 1.1**

*Adema, B., Thams, F. & Angern, J. (2022)*

## Wirksamkeit von Invirto – Die Therapie gegen Angst.

Ergebnisbericht einer randomisiert-  
kontrollierten Studie | **Version 1.1**

### Highlights

- ✓ **Invirto – Die Therapie gegen Angst** ist einer aktiven Kontrollgruppe hinsichtlich der Reduktion von Angstsymptomen deutlich überlegen.
- ✓ Invirto reduziert begleitende depressive Symptome ebenfalls signifikant.
- ✓ Die Symptomreduktion hat hohe klinische Relevanz.
- ✓ Nach der Anwendung von Invirto war die Angstsymptomatik im Durchschnitt bei Patient:innen nicht mehr krankheitswertig.
- ✓ Die Daten wurden im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie erhoben.
- ✓ Die Ergebnisse wurden mittels konservativer statistischer Analysen ausgewertet und sind somit verlässlich. Dies wird durch die Prüfung und Anerkennung der Ergebnisse durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unterstrichen.
- ✓ **Die Studie zeigt: Invirto stellt eine eigenständige, effiziente und flexible Behandlungsoption für Menschen mit Angststörungen dar.**



# Wirksamkeit von Invirto – Die Therapie gegen Angst.

## Zusammenfassung

### > Relevanz

Obwohl Angststörungen gut behandelbar sind, wird nur ein Bruchteil der Betroffenen rechtzeitig und Leitlinien-konform behandelt. Ein erleichterter Zugang zu Therapieoptionen und eine erhöhte Verfügbarkeit an Behandlungsmöglichkeiten ist also dringend notwendig. Digitale Gesundheitsanwendungen

bieten diese flexiblen Möglichkeiten. In dem vorliegenden Bericht wurde die digitale Therapie Invirto – Die Therapie gegen Angst in einer unabhängigen, randomisiert-kontrollierten Studie (höchster wissenschaftlicher Standard) überprüft.

### > Methode

In der Studie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein mit zwei Studienzentren wurden insgesamt 297 Patient:innen (Agoraphobie: 103, Panikstörung: 84, Soziale Phobie: 110) untersucht, die entweder die Invirto Behandlung mit Expositionen (= Konfrontation mit angstausslösenden Reizen) in der virtuellen Realität oder bis zu 6 Einheiten psychotherapeutischer Kontakte (Kontrollgruppe) erhielten. Als Indikator für die Wirksamkeit der Behandlung wurde das Ausmaß der Angst- und Depressionssymptomatik vor und nach der Invirto Behandlung mit anerkannten Fragebögen erfasst. Die Ver-

öffentlichung der Studienergebnisse in Form eines wissenschaftlichen Artikels in einer internationalen Fachzeitschrift wird zurzeit vom Sponsor der Studie, dem UKSH vorbereitet. Die Ergebnisse wurden mittels konservativer statistischer Analysen ausgewertet und sind somit verlässlich. Dies wird durch die Prüfung und Anerkennung der Ergebnisse im Rahmen des Aufnahmeverfahrens als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unterstrichen.

### > Ergebnisse

Die Ergebnisse belegen die Wirksamkeit der Invirto Therapie. Nach sechs Monaten hatten sich die Angstsymptome bei Patient:innen, die mit der Invirto Therapie behandelt wurden, signifikant und klinisch relevant reduziert. Zusätzlich reduzierte die Invirto Behandlung im Vergleich zur aktiven Kont-

rollgruppe die komorbide depressive Symptomatik ebenfalls signifikant und klinisch bedeutsam. Somit ist die Invirto Therapie der Kontrollgruppe, die an psychotherapeutischen Gesprächen vergleichbar mit der üblichen Versorgungssituation teilnahm, deutlich überlegen.

### > Fazit

**Invirto – Die Therapie gegen Angst** reduziert wirksam Angst und begleitende depressive Symptome. Damit stellt Invirto eine eigenständige, effiziente und flexible Behandlungsoption für Menschen mit Angststörungen dar.

## Inhalt

1.	Einleitung	5
2.	Methoden	6
2.1.	Studiendesign	6
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	7
2.3.	Intervention	7
2.4.	Messzeitpunkte	9
2.5.	Statistische Methoden	11
3.	Ergebnisse	13
3.1.	Stichprobe	13
3.2.	Endpunkte für positiven Versorgungseffekt (pVE)	13
3.3.	Unerwünschte Ereignisse	17
4.	Diskussion	18
4.1.	Interpretation	18
4.2.	Generalisierbarkeit und Einschränkungen	19
4.3.	Fazit	21
5.	Sonstige Informationen	22
6.	Literaturverzeichnis	23
7.	Anhang	26

## 1. Einleitung

Die 12-Monats-Prävalenz für Angststörungen liegt bei 15,4 %, insgesamt gibt es über 10 Millionen Betroffene in Deutschland (Jacobi et al., 2014). Angststörungen schränken die Lebensqualität der Betroffenen und die Bewegungsfreiheit in ihrem Lebensumfeld stark ein. Betroffene vermeiden durch die Symptombelastung ganze Lebensbereiche, was zu Arbeitsausfällen oder Arbeitslosigkeit und häufig zu Substanzmissbrauch und -abhängigkeit führt (Hirschfeld, 2001). Betroffene haben zusätzlich häufig eine komorbide Depression und eine somatoforme Störung (Wittchen & Jacobi, 2004). Angst- und Zwangserkrankungen verursachen EU-weit die vierthöchsten aggregierten Kosten mit 74 Mrd. Euro (ICD10 F4x -Diagnosen, Stand 2010; Klosterkötter & Maier, 2018).

In der Behandlung von Angststörungen ist die Verhaltenstherapie mit Konfrontationen bezüglich der angstausslösenden Reize nachweislich effektiv und somit die Therapie der Wahl (Evidenzgrad 1a S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen; Bandelow et al., 2014; Hofmann et al., 2010). Hierbei setzen sich die Betroffenen mit oder ohne Therapeutenbegleitung gezielt angstausslösenden Situationen aus. Bei dieser sogenannten Exposition machen Patient:innen neue Erfahrungen hinsichtlich der Gefährlichkeit der angstausslösenden Situation und können die Notwendigkeit von Vermeidungs- und Sicherheitsstrategien überprüfen (Neudeck & Wittchen, 2004).

Die Durchführung von Expositionen ist zeitaufwändig und je nach angstausslösender Situation in einer Therapiesitzung schwer durchführbar. Neue Technologien wie die virtuelle Realität (VR) zeigen großes Potenzial, die Behandlung von Angststörungen mit Hilfe von Simulationen zu erweitern. Die Virtual Reality Expositionstherapie (VRET) ist eine neue Methode zur Behandlung von Phobien (Côté & Bouchard, 2008). Bei der VRET sehen Patient:innen durch eine Virtual Reality Brille eine dreidimensional simulierte Szene wie z.B. einen Supermarkt und können sich, wie in der Realität, darin umschauchen. Die VRET zeigt in Studien vergleichbare Effekte in der Konfrontationsbehandlung von Agoraphobie, Panikstörung und sozialer Phobie wie traditionelle Expositionstherapie, die in in-vivo (in der echten Situation) oder in-sensu (in einer vorgestellten Situation) durchgeführt wird (Anderson et al., 2003; Botella et al., 2007; Diemer & Zwanzger, 2019; North et al., 1996; Opiş et al., 2012; Parsons & Rizzo, 2008). Ein großer Vorteil ist, dass die virtuelle Realität einen hoch individualisierbaren und niedrighwelligen Einstieg in die Konfrontation mit angstausslösenden Situationen erlaubt und kostengünstig und selbstständig im häuslichen Umfeld genutzt werden kann. Die Niedrighwelligkeit von VR zeigt sich auch in einer hohen Akzeptanz von Patient:innen. Es konnte gezeigt werden, dass 76% der untersuchten Patient:innen Expositionen lieber in virtueller Realität als "in-vivo" beginnen wollten (Garcia-Palacios et al., 2007).

In der aktuellen Studie wurde daher die Wirksamkeit der digitalen Anwendung *Invirto - Die Therapie gegen Angst* (kurz Invirto Therapie) untersucht. **Ziel der Intervention** ist es, die durch Wartezeit und mangelnde Verfügbarkeit leitlinienkonformer Interventionen entstehenden Versorgungsdefizite bei Angststörungen durch das Angebot von therapeutischen Inhalten zur eigenständigen Bearbeitung zu verbessern. So soll frühzeitig eine selbstständige Problemlösung angestoßen werden und die Symptomatik durch die Angststörung reduziert sowie die Lebensqualität der Betroffenen gesteigert werden.

**Ziele der vorliegenden Studie** sind die Evaluation der Intervention Invirto für Patient:innen mit

Angststörungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (primär: Reduktion der Angstsymptomatik) im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe.

## 2. Methoden

### 2.1. Studiendesign

Die Evaluation der Invirto Therapie erfolgt im Rahmen einer prospektiven, bizenrischen, klinischen Studie, die an den Standorten des Zentrums für Integrative Psychiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) in Lübeck und Kiel durchgeführt wurde. Um die Vergleichbarkeit der neuen Versorgungsform mit der bisherigen Standardversorgung zu gewährleisten, wird ein paralleles, randomisiert-kontrolliertes Design mit zufälliger Zuteilung der Patient:innen auf die zwei Bedingungen eingesetzt: Interventionsgruppe Invirto Therapie vs. Kontrollgruppe „Wartezeit mit supportiven Bedarfskontakten“ als der Versorgungsrealität entsprechende „care as usual“ Bedingung. Die störungsspezifische Invirto Behandlung steht für drei Indikationen zur Verfügung: Agoraphobie (mit und ohne Panikstörung), Panikstörung und soziale Phobie. Die Analysen der vorliegenden Studie werden für jede Indikation gesondert durchgeführt.

Die Studie hat zum Ziel die Reduktion der Angstsymptomatik und die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität in der Interventionsgruppe gegenüber der aktiven Kontrollgruppe nachzuweisen und damit positive Versorgungseffekte gemäß § 139e Absatz 2 Nr. 3 des fünften Sozialgesetzbuchs (SGB V). Für weitere Analysen wurden zusätzlich die Alltagsfunktionalität und die Depressivität der Patient:innen untersucht. Der Studienerfolg wurde anhand von Fragebogendaten (Angstsymptomatik spezifisch für jede Indikation, Angstsymptomatik allgemein und Lebensqualität) gemessen. Die Patient:innen füllten die entsprechenden Fragebögen im Selbstbericht im Anschluss an die Diagnosestellung (t1, Zeitpunkt des Studieneinschlusses, Baseline) sowie acht Wochen nach Studieneinschluss (t2) und sechs Monate nach Studieneinschluss (t3) aus. Als primärer Endpunkt wurde die störungsübergreifende Angstsymptomatik sechs Monate nach Studieneinschluss untersucht. Das allgemeine Funktionsniveau wurde mittels Fremdbeurteilungsinstrumente durch Psychotherapeut:innen des UKSH erfasst.

Zur Einhaltung ethischer und wissenschaftlicher Standards folgt die Studie den Empfehlungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 (dt.: Leitlinie zur guten klinischen Praxis; Good Clinical Practice Network) und der Deklaration von Helsinki.

Das Verhältnis von Patient:innen in der Interventions- und Kontrollgruppe beträgt 2:1. Dieses Randomisierungsverhältnis wurde aus einer Abwägung ethischer Gründe gewählt. Betroffene von Angststörungen erfahren ohne eine störungsspezifische Behandlung in den meisten Fällen einen chronischen Verlauf (Mendlowicz, 2000; Nisenson et al., 1998; Wittchen & Jacobi, 2004). Es sollten deshalb so wenige Betroffene wie nötig die 6-monatige Wartezeit ohne eine manualisierte Behandlung durchlaufen.

## 2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Patient:innen mit Angststörungen, die sich zwischen dem 29.02.2020. und dem 02.02.2022 zur Behandlung an den teilnehmenden Studienzentren vorstellten wurden über die Studie informiert und bei Interesse an der Teilnahme wurden Ein- und Ausschlusskriterien geprüft (Tabelle 1).

*Tabelle 1.* Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

<b>Einschluss</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter 18-75 Jahre</li><li>- Hauptdiagnose Agoraphobie mit und ohne Panikstörung (ICD Diagnose F40.00 &amp; F40.01), soziale Phobie (F40.1) oder Panikstörung (F41.0)</li><li>- Vorhandensein eines Smartphones</li><li>- Bestehende Krankenversicherung bei einer teilnehmenden Krankenkasse</li><li>- Informierte Einwilligung zur Studienteilnahme</li></ul>
<b>Ausschluss</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Vorgeschichte von Schlaganfall oder Herzinfarkt</li><li>- Instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, nicht eingestellter Bluthochdruck, Asthma, chronisch-obstruktive Bronchitis</li><li>- starke Sehstörungen, schwerer Schwindel oder vestibuläre Beeinträchtigungen</li><li>- bestehende Schwangerschaft</li><li>- Folgende psychische Erkrankungen: Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, schwere Depression oder Manie, psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen, organisch bedingte psychische Störungen</li><li>- akute Suizidalität</li><li>- Epilepsie oder Krampfanfälle in der Vergangenheit</li></ul>

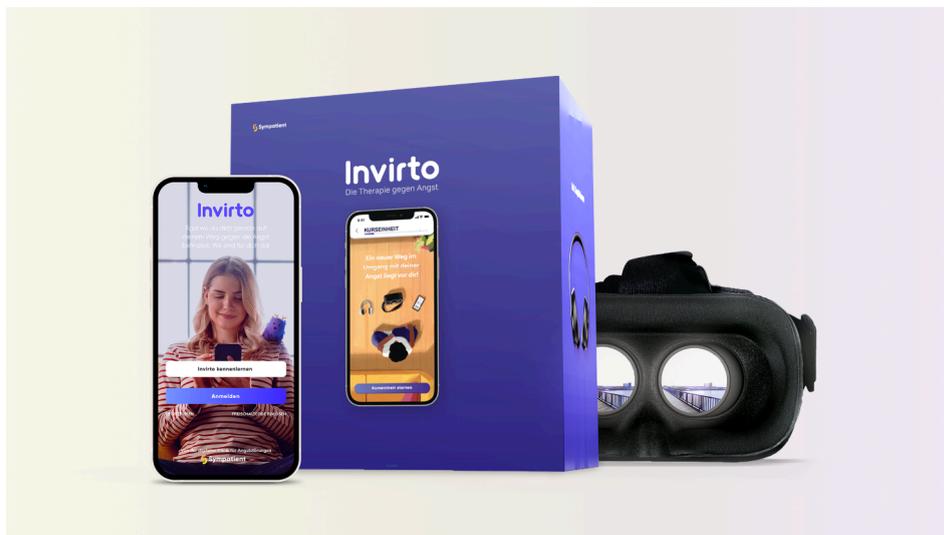
Die Patient:innen wurden im Eingangsgespräch in einem persönlichen Gespräch diagnostiziert. Dabei wurde zur Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID; Wittchen et al., 1997) eingesetzt. Während der Corona-Pandemie wurde die persönliche Diagnostik um die Möglichkeit der Videodiagnostik erweitert. Dieser Änderung wurde von der zuständigen Ethikkommission zugestimmt.

## 2.3. Intervention

### 2.3.1. Interventionsgruppe

Patient:innen, die durch die Randomisierung der Interventionsgruppe zugeteilt wurden, erhielten eine Behandlung mit Invirto. Diese besteht aus dem Medizinprodukt Invirto mit therapeutischer Begleitung, das einen Kurs zur Angstbewältigung in 8 Einheiten in einer Smartphone App abbildet. Die Inhalte des Medizinprodukts sind S3 leitlinienkonform (Bandelow et al., 2014) und basieren auf verhaltenstherapeutischen Behandlungsmanualen für Angststörungen (Bennett-Levy et al., 2004;

Hagena & Gebauer, 2014; Lang et al., 2018; Neudeck, 2015; Neudeck & Wittchen, 2004; Schweiger, 2012; Stangier et al., 2008). Die Inhalte der Invirto App sind störungsspezifisch, also an die jeweils behandelte (der drei möglichen) Indikationen angepasst. Die Invirto App wird in Form einer Smartphone Applikation mit Inhalten in virtueller Realität für das Smartphone der Patient:innen zur selbstständigen Durchführung zu Hause bereitgestellt (s. Abbildung 1. Invirto – Die Therapie gegen Angst, Smartphone App mit Zubehör.). Zur Durchführung erhalten Patient:innen der Interventionsgruppe ein Virtual Reality Headset, Kopfhörer, eine Gebrauchsanweisung und einen Zugangscode zur Invirto App, mit welchem Invirto im Google Playstore oder Apple App Store auf die privaten Smartphones der Patient:innen heruntergeladen werden konnte (maximale Nutzungszeit zwölf Monate).



**Abbildung 1.** Invirto – Die Therapie gegen Angst, Smartphone App mit Zubehör.

Die Inhalte des Medizinprodukts umfassen mit erfahrenen Psychotherapeut:innen aufgenommene Audiolektionen, Videos, Selbstüberprüfungen und Verhaltensübungen in virtueller Realität sowie Übungen zur Reflexion und Alltagsübertragung von Inhalten. Die Patient:innen begannen die selbstständige Erarbeitung von Inhalten zur Angstbewältigung mithilfe der Smartphone-Applikation zu Hause und wurden so auf Expositionsübungen vorbereitet. Neben den ca. 15 Stunden Inhalten in der App erhielten die Patient:innen zwei (videotelefonische) Kontakte zu Therapeut:innen. Im ersten etwa maximal 100-minütigen Kontakt ermittelten die Psychotherapeut:innen, ob die alleinige Anwendung der VRET durch die Patient:innen ohne Risiken selbst durchgeführt werden konnte. Nach dem Abschluss aller Inhalte in der Invirto App gab es optional einen weiteren (videotelefonischen) Kontakt in Form eines Abschlussgesprächs mit einem:r Therapeut:in. In diesem wurde die Behandlung rückblickend betrachtet und Strategien zur Verstetigung von Behandlungseffekten aus der Invirto App wurden wiederholt. Die Invirto Therapie ist mit dem Abschlussgespräch beendet, Patient:innen hatten jedoch weiterhin Zugang zu den Inhalten der Invirto App und wurden von der Software dazu ermuntert, weiter zu üben.

## 2.3.2. Kontrollgruppe

Patient:innen, die durch die Randomisierung der aktiven Kontrollgruppe zugeteilt wurden, durchliefen zunächst eine 6-monatige Wartezeit mit supportiven Bedarfskontakten. Alle Teilnehmer:innen der aktiven Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, im Abstand von vier Wochen einen 50-minütigen supportiven Kontakt in Anspruch zu nehmen (bis zu 6 Kontakte). In den supportiven Gesprächen der Kontrollgruppe wurden die individuellen Probleme und Ziele der Patient:innen behandelt. Diese individuellen Themen variierten von einem Problemlösetraining bezüglich einer Arbeitsproblematik, über den Aufbau von sozialen Kompetenzen in Beziehungen, bis hin zu psychoedukativen Inhalten in Bezug auf die Angststörung und dem Erarbeiten von Strategien im Umgang mit der Angststörung. Ein manualisiertes Arbeiten hat dabei nicht stattgefunden. Dabei wurde sich in der Regel an den Wünschen und Therapiezielen der Patient:innen orientiert.

Nach sechs Monaten wurde den Patient:innen aus der aktiven Kontrollgruppe die gleiche Intervention mit der Invirto Therapie angeboten. Den Studienteilnehmer:innen der Kontrollgruppe war es aus ethischen Gründen während der Wartezeit nicht verboten, eine Psychotherapie oder andere Hilfsangebote in Anspruch zu nehmen. Die Inanspruchnahme anderer Hilfsangebote wurde abgefragt und dokumentiert. Einen Überblick des Studiendesigns bietet Abbildung 2.

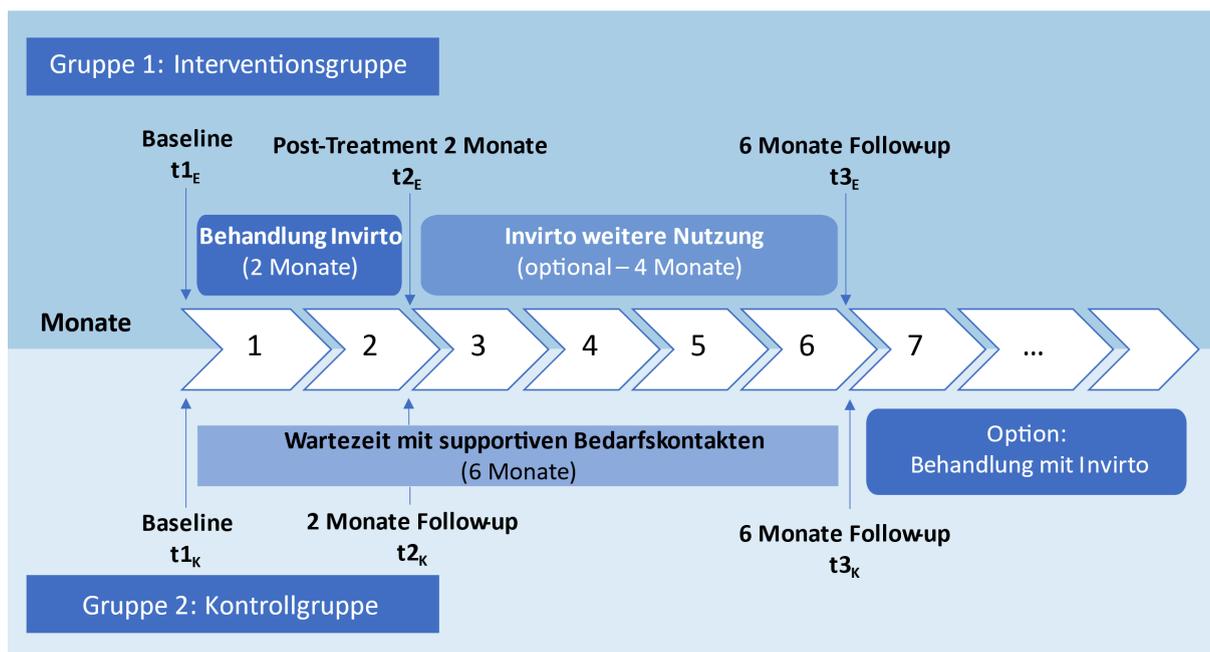


Abbildung 2. Studiendesign der Invirto Studie.

## 2.4. Messzeitpunkte

Die für das vollständige Durchlaufen der Intervention benötigte Dauer wurde auf ca. zwei Monate geschätzt. Da die Patient:innen die Dauer der einzelnen Kurseinheiten individuell bestimmen können, ist die Intervention nicht zu einem festen Zeitpunkt beendet, sondern variiert je nach Studienteilnehmer:in. Primäre und sekundäre Endpunkte wurden unmittelbar nach Studieneinschluss

(t1 = Baseline), acht Wochen nach Studieneinschluss (t2) sowie sechs Monate nach Studieneinschluss (t3) erhoben. Für die Erbringung der positiven Versorgungseffekte wurde die störungsübergreifende Angstsymptomatik nach sechs Monaten zu t3 als primärer Endpunkt ausgewertet. Zur Beurteilung der Reduktion der Angstsymptomatik ist ebenfalls eine störungsspezifische Erfassung wichtig, diese wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Um langfristige Effekte der Intervention zu erfassen, wird ein weiterer Messzeitpunkt zwölf Monate nach Studieneinschluss (t4) ausgewertet werden.

## 2.4.1. Primärer Endpunkt – Störungsübergreifende Angstsymptomatik

Zentrales Behandlungsziel von Invirto ist eine Reduktion der Angstsymptomatik. Primärer klinischer Endpunkt den Nachweis des medizinischen Nutzens war daher das mittels Beck Angst Inventar (BAI; Margraf & Ehlers, 2007) erhobene Ausmaß der störungsübergreifenden Symptomstärke sechs Monate nach dem Studieneinschluss im Vergleich zum Zeitpunkt des Einschlusses. Das BAI stellt ein standardisiertes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Schwere von allgemeiner Angstsymptomatik dar. Laut Instruktion sollen 21 angstassoziierte Empfindungen und Kognitionen hinsichtlich ihrer Intensität in der letzten Woche beurteilt werden. Die Auswertung erfolgte über den Summenscore aller Items. Das BAI ist ein reliables, valides sowie veränderungssensitives Instrument, das explizit auf klinische Anwendungen ausgerichtet ist (Geissner & Huetteroth, 2018; Margraf & Ehlers, 2007). Zudem ist das Inventar bei Angsterkrankungen störungsübergreifend einsetzbar. Dadurch können die Effekte, welche Invirto auf die drei behandelten Indikationen (Agoraphobie mit/ohne Panikstörung, Panikstörung und soziale Phobie) ausübt, unmittelbar miteinander verglichen werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass hierdurch störungsspezifische Angstsymptome weniger Berücksichtigung in der Beurteilung des Symptomausmaßes erfahren.

## 2.4.2. Sekundärer Endpunkt – Störungsspezifische Angstsymptomatik

Es wurden ebenfalls störungsspezifische Instrumente eingesetzt, um die störungsübergreifenden Ergebnisse auf dem primären Outcome zu validieren. Symptome der sozialen Phobie wurden mit der Liebowitz-Soziale-Angst-Skala (LSAS; Heimberg et al., 1999) erfasst. Die LSAS umfasst 24 Items und Situationen, die auf einer 4-stufigen Skala bezüglich Angst und Vermeidung beurteilt werden sollen (0 = keine Angst/nie vermieden; 3 = starke Angst/fast immer vermieden). Zur Auswertung wurden alle Angst- und Vermeidungswerte zu einem Summenwert addiert. Paniksymptome und agoraphobische Symptome wurden mit der Panik und Agoraphobieskala (PAS; Bandelow, 1999) erfasst. Patient:innen beurteilten für fünf Lebensbereiche (Panikattacken, agoraphobische Vermeidung, antizipatorische Angst, Einschränkung sowie Gesundheitsbefürchtungen) auf einer 5-stufigen Skala den Schweregrad ihrer Symptome. Die Auswertung erfolgte über einen Summenwert; hohe Werte spiegeln eine hohe Symptombelastung wider.

## 2.4.3. Sekundärer Endpunkt – Depressive Symptomatik

Depressive Symptomatik wurde mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI-II; Beck, 1961; Hautzinger et al., 2008) zu allen drei Messzeitpunkten erfasst. Der BDI-II erfasst als Selbstbeurteilungsinstrument mit 21 Items den Schweregrad einer depressiven Symptomatik. Zur Auswertung wird ein Gesamtwert

über alle 21 Items (Wertebereich 0 – 63) herangezogen; je höher die Werte, desto schwerer ist die depressive Symptomatik.

## 2.4.4. Weitere sekundäre Endpunkte

Weitere sekundäre Endpunkte wurden wie im Studienregister registriert erhoben und werden im Anhang beschrieben.

## 2.4.5. Art der Erhebung

Die verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumente (BAI, PAS, LSAS, BDI-II, L-1) werden mithilfe eines digitalen Fragebogentools beantwortet. Einen Link zur pseudonymisierten Befragung erhalten die Patient:innen zum jeweiligen Messzeitpunkt per Mail. Die Einschätzung auf den Fremdbeurteilungsskalen (GAF und CGI) nehmen die Therapeut:innen im Eingangsgespräch (t1) sowie im Abschlussgespräch (t2) vor. Das Abschlussgespräch stellt den Abschluss der Behandlung dar und findet deshalb nur für Patient:innen der Interventionsgruppe statt. Die als Fremdbeurteilung (Therapeut:in) erhobenen GAF und CGI werden zum Zeitpunkt t2 daher nur in der Interventionsgruppe erhoben. Eine Übersicht über Endpunkte, Instrumente und Messzeitpunkte ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Messzeitpunkte und Messinstrumente der Invirto Studie.

Endpunkt	Instrument	Messzeitpunkt			Perspektive
		t1	t2	t3	
Primär					
Symptomstärke	BAI	x	x	x	Selbst
Sekundär					
Symptomstärke	PAS oder LSAS	x	x	x	Selbst
Depressivität	BDI-II	x	x	x	Selbst
Funktionsniveau	GAF & CGI	x*	x*		Fremd
Lebensqualität	L-1	x	x	x	Selbst

\* nur in der Interventionsgruppe

## 2.5. Statistische Methoden

Die störungsspezifische Invirto Behandlung steht für drei Indikationen zur Verfügung: Agoraphobie (mit und ohne Panikstörung), Panikstörung und soziale Phobie. Um für jede der drei Behandlungen eine Aussage zur Wirksamkeit zu erhalten, wurden die folgenden Analysen für jede Indikation gesondert durchgeführt. In jeder der Indikationsgruppen erfolgte die Auswertung nach dem intention-to-treat (ITT)-Prinzip: Die Daten aller Personen, die in die Studienteilnahme eingewilligt haben, wurden in die statistische Analyse einbezogen, fehlende Daten wurden mittels jump-to-reference (J2R) Verfahren imputiert. Als Sensitivitätsanalyse wurde ein 2-seitiger, nicht-parametrischer Wilcoxon-Test durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden auf einem

zweiseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS von IBM, Version 28.0.1.0 und mit der Statistiksoftware SAS, Version 9.4.

## 2.5.1. Primäre Analyse: Störungsübergreifende Angstsymptomatik

Für jede der drei Störungsgruppen wurde eine ANCOVA mit dem Faktor Behandlungsgruppe und der Kovariaten Baseline-Wert gerechnet. Zur Interpretation eines signifikanten Unterschiedes wurden die Mittelwerte von Interventions- und Kontrollgruppe betrachtet sowie grafisch dargestellt.

## 2.5.2. Sekundäre Analysen

Die sekundären Analysen wurden analog zur Primäranalyse durchgeführt.

## 2.5.3. Analysen zur klinischen Relevanz

Die Einschätzung, ob für den primären Endpunkt eine klinisch relevante Veränderung vorliegt, wurde anhand des MCID (eng: minimal clinically important difference, MCID) vorgenommen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022). Für den BAI galt somit eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Gesamtskala als relevante Verbesserung. Das entspricht einer Verbesserung um 15% der Spannweite der Gesamtskala des Fragebogens.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Stichprobe

Die Rekrutierung für die Studie startete am 29.02.2020 und die letzte Erhebung erfolgte am 07.07.2022. Es wurden  $n = 103$  Patient:innen mit Agoraphobie mit/ohne Panikstörung (mittleres Alter / SD = 35.9 / 9.7 Jahre) eingeschlossen,  $n = 84$  mit Panikstörung (mittleres Alter / SD = 36.8 / 12.0 Jahre) und  $n = 110$  mit sozialer Phobie (mittleres Alter / SD = 32.6 / 9.8 Jahre). Ein Flow-Chart der Fallzahlen für die drei Indikationen Agoraphobie, Panikstörung und Soziale Phobie sind im Anhang in Abbildungen A1-A3 und in Tabellen A2-A4 dargestellt.

Für alle drei Indikationen lag die durchschnittliche Angstsymptomatik zu Studienbeginn ( $t_1$ ) sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe im Bereich einer schweren Angstsymptomatik. Des Weiteren unterschieden sich die Patient:innen der Interventions- und Kontrollgruppe zu Studieneinschluss nicht in Bezug auf ihre demographischen Daten oder die Symptomausprägung (Anhang Tabelle A1).

### 3.2. Endpunkte für positiven Versorgungseffekt (pVE)

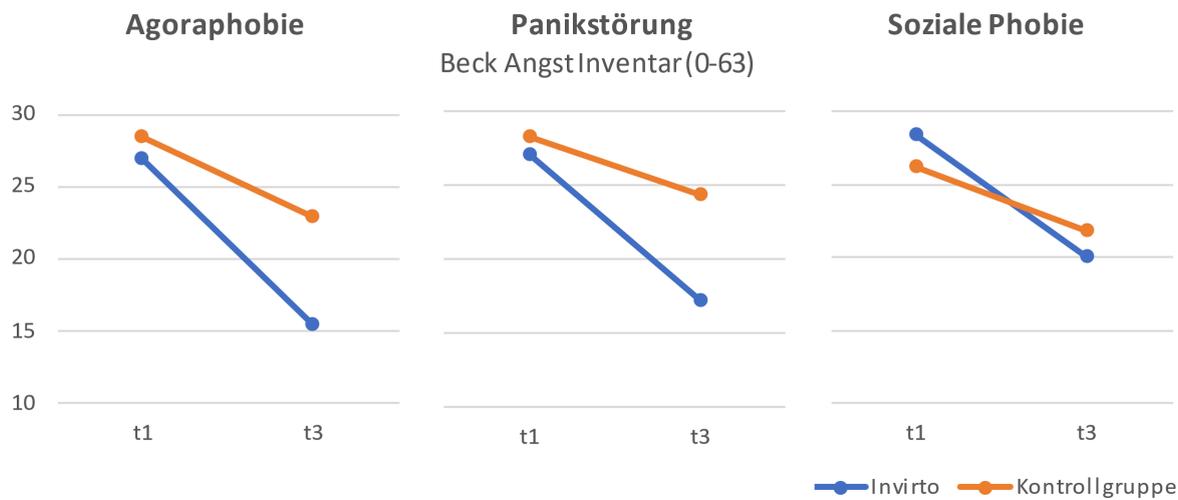
Die Daten für die Primäranalyse für den positiven Versorgungseffekt wurden mittels Intention-to-treat (ITT) Analyse ausgewertet. Somit entspricht die Anzahl der analysierten Datensätze der Anzahl der randomisierten Patient:innen (siehe 4.1. Stichprobe).

#### 3.2.1. Reduktion der störungsübergreifenden Angstsymptomatik

Die Wirksamkeit der Intervention mit Invirto wurde für die störungsübergreifende Angstsymptomatik (BAI) mit einer ANCOVA mit Behandlung als Faktor (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe) und dem Baseline BAI Wert als Kovariate durchgeführt. Für die ITT-Analyse wurden die fehlenden Werte mittels multipler Imputation (J2R) ersetzt.

Für alle drei Indikationen ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe, was eine stärkere Reduktion der störungsübergreifenden Angstsymptomatik nach Behandlung mit der Invirto Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweist (Agoraphobie: Mittelwertsdifferenz (MWD) in der Veränderung von Baseline: 6.64; 95% Konfidenzintervall(KI): 2.33 – 10.95,  $p = 0.003$ ; Panikstörung: MWD in der Veränderung von Baseline: 6.55; 95% KI: 1.38 – 11.71,  $p = 0.014$ ; Soziale Phobie: MWD in der Veränderung von Baseline: 3.42; 95% KI: 0.01 – 6.85,  $p = 0.049$ ; Abbildung 3, Tabelle 3). Vor Beginn der Intervention hatten die Patient:innen eine hohe Angstsymptomatik. Nach der Intervention war diese in der Interventionsgruppe deutlich reduziert, nicht aber in der Kontrollgruppe, wo weiterhin eine moderate Angstsymptomatik vorlag.

Ergebnisse einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse sind im Anhang berichtet.



**Abbildung 3.** Stärkere Reduktion der störungsübergreifenden Angstsymptomatik in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe für die drei Indikationen von t1 zu t3.

*Table 3.* Mittelwerte und Standardabweichungen der störungsübergreifenden Angstsymptomatik für die drei Indikationen.

		Invirto		Kontrollgruppe	
		MW	SD	MW	SD
<b>Agoraphobie</b>					
	n	72		31	
	BAI t1	26.9	12.1	28.5	10.3
	BAI t3	15.4	11.2	22.9	13.2
	BAI t3 – t1	-11.5	11.2	-5.6	11.8
<b>Panikstörung</b>					
	n	58		26	
	BAI t1	27.1	13.6	28.2	12.9
	BAI t3	17.2	13.3	24.3	13.7
	BAI t3 – t1	-10.0	12.5	-3.9	11.9
<b>Soziale Phobie</b>					
	n	67		43	
	BAI t1	28.4	11.7	26.1	11.9
	BAI t3	20.0	11.9	21.7	13.1
	BAI t3 – t1	-8.4	8.7	-4.4	10.0

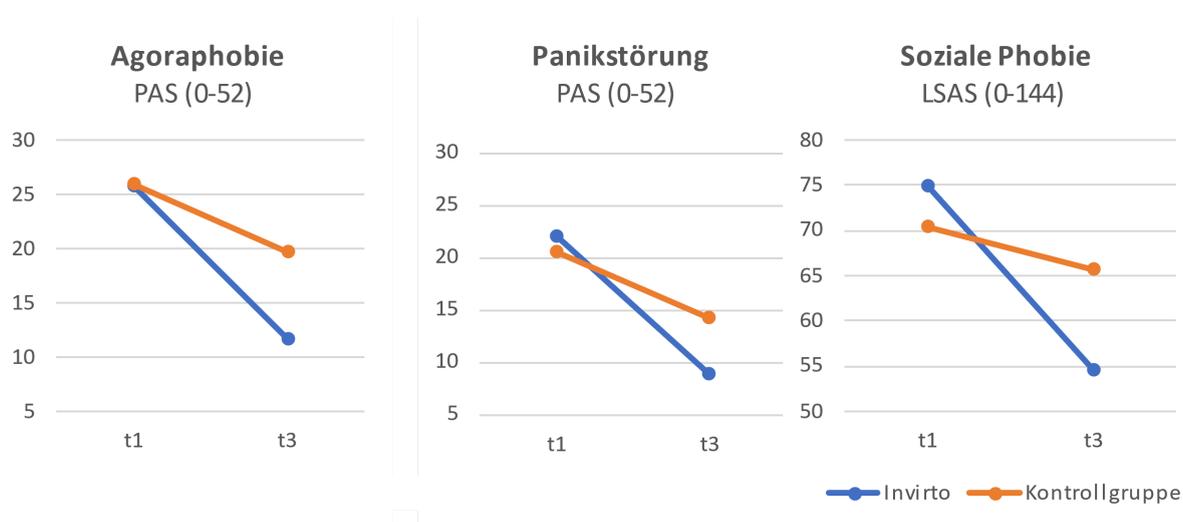
BAI, Beck's Anxiety Inventory. KG, Kontrollgruppe. MW, Mittelwert. SD, Standardabweichung.

### 3.2.2. Reduktion der störungsspezifischen Angstsymptomatik

Um die primären Analysen der störungsübergreifenden Symptomatik zu validieren, wurden störungsspezifische Messinstrumente eingesetzt.

Die Wirksamkeit der Intervention mit Invirto wurde für die störungsspezifische Angstsymptomatik (PAS/LSAS) analog zu den Analysen der störungsübergreifenden Symptomatik geprüft (ANCOVA mit Behandlung als Faktor (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe) und dem jeweiligen störungsspezifischen Baseline Wert als Kovariate).

Für alle drei Indikationen ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe, was eine stärkere Reduktion der störungsspezifischen Angstsymptomatik nach Behandlung mit der Invirto Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweist (Agoraphobie: MWD in der Veränderung von Baseline: 7.8; 95% KI: 3.8 – 11.9,  $p = 0.0002$ ; Panikstörung: MWD in der Veränderung von Baseline: 6.3; 95% KI: 1.9 – 10.7;  $p = 0.006$ ; Soziale Phobie: MWD in der Veränderung von Baseline: 15.1; 95% KI: 7.3 – 22.8  $p = 0.002$ ; Abbildung 4, Tabelle 4).



**Abbildung 4.** Stärkere Reduktion der störungsspezifischen Angstsymptomatik in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe für die drei Indikationen von t1 zu t3.

*Tabelle 4.* Mittelwerte und Standardabweichungen der störungsspezifischen Angstsymptomatik für die drei Indikationen.

		Invirto		Kontrollgruppe	
		MW	SD	MW	SD
<b>Agoraphobie</b>					
	n		72		31
	PAS t1	25.8	8.7	25.9	7.3
	PAS t3	11.7	10.6	19.6	10.7
	PAS t3 - t1	-14.1	9.8	-6.3	11.0
<b>Panikstörung</b>					
	n		58		26
	PAS t1	22.2	11.0	20.6	8.5
	PAS t3	8.9	11.4	14.3	10.4
	PAS t3 - t1	-13.2	10.3	-6.3	10.0
<b>Soziale Phobie</b>					
	n		67		43

LSAS t1	74.8	24.7	70.5	21.7
LSAS t3	54.6	31.4	65.6	26.6
LSAS t3 – t1	-20.2	21.3	-4.9	17.8

LSAS, Liebowitz Social Anxiety Scale. KG, Kontrollgruppe. MW, Mittelwert. PAS, Panik- und Agoraphobie Skala. SD, Standardabweichung.

### 3.2.3. Weitere sekundäre Endpunkte

Zusätzlich zur Reduktion der Angstsymptomatik wurden Veränderungen in depressiver Symptomatik, der Symptomschwere, dem Funktionsniveau und der Lebensqualität untersucht. Hierbei wurde die Wirksamkeit der Intervention mit Invirto analog zu den primären Analysen geprüft (ANCOVA mit Behandlung als Faktor (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe) und dem jeweiligen Baseline Wert als Kovariate).

#### Depressive Symptomatik

In allen drei Indikationsgruppen konnte eine Reduktion der depressiven Symptomatik in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (Agoraphobie: MWD in der Veränderung von Baseline: 4.4; 95% KI: 1.5 – 7.4,  $p = 0.004$ ; Panikstörung: MWD in der Veränderung von Baseline: 4.1; 95% KI: 0.8 – 7.4;  $p = 0.016$ ; Soziale Phobie: MWD in der Veränderung von Baseline: 5.1; 95% KI: 2.1 – 8.2  $p = 0.001$ ; Abbildung 5, Tabellen A5-A7).



**Abbildung 5.** Stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe für die drei Indikationen von t1 zu t3.

Die Ergebnisse zu den weiteren sekundären Maßen sind im Anhang berichtet.

### 3.2.4. Klinische Relevanz

Für jede der drei Indikationsgruppen zeigte sich ein hoher Anteil an klinisch relevanter Veränderung der Angstsymptome bei 60-72 % der Patient:innen nach der Invirto Therapie. In den Kontrollgruppen zeigten über 77 % der Patient:innen keine klinisch relevanten Veränderungen der Angstsymptomatik (Tabelle 5).

*Tabelle 5.* MCID für die Interventions- und Kontrollgruppen der drei Indikationen.

<b>Agoraphobie</b>				
	<b>Invirto</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
keine relevante Verbesserung	20	28	26	84
klinisch relevante Veränderung <sup>1</sup>	52	72	5	16
<b>Gesamt</b>	<b>72</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

<b>Panik</b>				
	<b>Invirto</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
keine relevante Verbesserung	22	38	21	81
klinisch relevante Veränderung <sup>1</sup>	36	62	5	19
<b>Gesamt</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

<b>Soziale Phobie</b>				
	<b>Invirto</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
keine relevante Verbesserung	27	40	33	77
klinisch relevante Veränderung <sup>1</sup>	40	60	10	23
<b>Gesamt</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

<sup>1</sup> MW-Differenz t1-t3 ≥ 10 (BAI)

### 3.3. Unerwünschte Ereignisse

Bei der Studie traten keine unerwünschten Ereignisse ein.

## 4. Diskussion

Das Ziel der Studie war der Nachweis von positiven Versorgungseffekten der digitalen Gesundheitsanwendung *Invirto – Die Therapie gegen Angst* für die drei Indikationsgruppen Agoraphobie mit/ohne Panikstörung, Panikstörung und Soziale Phobie. Untersucht wurde die Verbesserung der störungsspezifischen und störungsübergreifenden Angstsymptomatik, des Funktionsniveaus und der allgemeinen Lebensqualität sowie der Depressivität der Patient:innen nach sechs Monaten. Für alle drei Indikationen konnte eine klinisch relevante Reduktion der Angstsymptomatik gezeigt werden. Darüber hinaus verbesserte sich das Funktionsniveau und die komorbide depressive Symptomatik nahm nach der Invirto Therapie ab. Für alle drei untersuchten Indikationen wurde somit die Wirksamkeit gegenüber einer care-as-usual Kontrollgruppe gezeigt. Damit stellt Invirto eine eigenständige, effiziente und flexible Behandlungsoption für Menschen mit Angststörungen dar.

### 4.1. Interpretation

Die Ergebnisse der drei getrennten Interventionspfade in der Anwendung Invirto Agoraphobie, Invirto Panik und Invirto Soziale Phobie wurden für jedes Störungsbild getrennt ausgewertet. Faktisch handelt es sich um drei unabhängige Studien.

#### 4.1.1. Agoraphobie

Patient:innen mit Agoraphobie zeigten eine signifikante Reduktion der generellen Angstsymptomatik nach Behandlung mit der Invirto Therapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Vor der Therapie mit Invirto lag die Schwere der Angstsymptomatik im schweren Bereich. Nach der Therapie mit Invirto war auf eine leichte Symptombelastung reduziert. In der Kontrollgruppe bestand weiterhin eine mittlere Symptombelastung. Die Patient:innen brauchten nach der Invirto Therapie im Mittel also keine weitere Behandlung. Darüber hinaus zeigte sich beschrieben durch die minimale klinische Änderung (MCID) eine klinisch relevante Verbesserung durch die Intervention. Vorige Studien zur Behandlung von Agoraphobie mit und ohne Panikstörung mit einer Kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe fanden durchschnittliche Effekte von Cohen's  $d = 0.58$  (Sánchez-Meca et al., 2010), während digitale Selbsthilfe-Anwendungen im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe durchschnittlich keine signifikanten Effekte finden konnten (Hedges  $g = -0.10$ ; Domhardt et al., 2020). Der vorliegende Effekt der Intervention, gemessen mit dem BAI, entspricht einem Effekt von Cohen's  $d = 0.52$ . Der sekundäre Endpunkt, gemessen mit dem angstspezifischen Maß (PAS), entspricht einem Effekt von Cohen's  $d = 0.77$ . Die Effekte sind damit vergleichbar mit dem Effekt einer Kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe. Darüber hinaus war die begleitende depressive Symptomatik in der Interventionsgruppe ebenfalls deutlich verbessert im Vergleich zur Kontrollgruppe, was zusätzlich den medizinischen Nutzen der Therapie unterstreicht.

## 4.1.2. Panikstörung

Patient:innen mit Panikstörung zeigten eine signifikante Reduktion der generellen Angstsymptomatik nach Behandlung mit der Invirto Therapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch die spezifische Angstsymptomatik in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hat sich ausgehend von der Baseline reduziert. Vor der Therapie mit Invirto lag die Schwere der Angstsymptomatik im schweren Bereich. Nach der Therapie mit Invirto war auf eine leichte Symptombelastung reduziert. In der Kontrollgruppe bestand weiterhin eine mittlere Symptombelastung. Die Patient:innen brauchten nach der Invirto Therapie im Mittel also keine weitere Behandlung. Darüber hinaus zeigte sich beschrieben durch die minimale klinische Änderung (MCID) eine klinisch relevante Verbesserung durch die Intervention. Untersuchungen zur Behandlung von Panikstörungen mit einer Kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe fanden durchschnittliche Effekte von Cohen's  $d = 0.64$  (Haby et al., 2006), während digitale Selbsthilfe-Anwendungen im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe durchschnittlich signifikanten Effekte von Hedges  $g = 0.02$  finden konnten (Domhardt et al., 2020). Der vorliegende Effekt der Intervention, gemessen mit dem BAI, entspricht einem Effekt von Cohen's  $d = 0.50$ . Der sekundäre Endpunkt gemessen mit dem angstspezifischen Maß, dem PAS entspricht einem Effekt von Cohen's  $d = 0.68$ . Die Effekte liegen damit deutlich über dem gefundenen Effekt für digitale Selbsthilfeanwendungen. Darüber hinaus war die begleitende depressive Symptomatik in der Interventionsgruppe ebenfalls deutlich verbessert im Vergleich zur Kontrollgruppe, was zusätzlich die Wirksamkeit der Therapie unterstreicht.

## 4.1.3. Soziale Phobie

Patient:innen mit sozialer Phobie zeigten eine signifikante Reduktion der generellen Angstsymptomatik nach Behandlung mit der Invirto Therapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch die spezifische Angstsymptomatik in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hat sich ausgehend von der Baseline reduziert. Vor der Therapie mit Invirto lag die Schwere der Angstsymptomatik im schweren Bereich. Nach der Therapie mit Invirto war sie deutlich reduziert. In der Kontrollgruppe bestand weiterhin eine mittlere Symptombelastung. Darüber hinaus zeigte sich beschrieben durch die minimale klinische Änderung (MCID) eine klinisch relevante Verbesserung durch die Intervention. Untersuchungen zur Behandlung von Sozialer Phobie mit einer Kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe fanden keine Überlegenheit der Interventionsgruppe hinsichtlich störungsunspezifischer Maße wie dem BAI (Acarturk et al., 2009). Der störungsunspezifische Effekt in der vorliegenden Untersuchung entspricht einem kleinen Effekt (Cohen's  $d = 0.43$ , BAI), die störungsspezifische Symptomreduktion sogar einem mittleren Effekt (Cohen's  $d = 0.77$ , LSAS). An dieser Stelle ist zu betonen, dass das störungsspezifische Maß das klar überlegene Instrument zur Erfassung der soziophoben Symptomatik darstellt, da es Diagnose-spezifisch und differenzierter ist als das Instrument zur Erfassung der allgemeinen Angstsymptomatik (Cox et al., 1996; Fydrich et al., 1992; Hoyer et al., 2002). Die Verbesserung der Symptomatik in der Kontrollgruppe der Sozialphobiker:innen ist unerwartet groß. Als möglicher Grund für diese unerwarteten Ergebnisse sind hier insbesondere die supportiven Bedarfskontakte zu nennen. Jeder therapeutische Kontakt stellt bei der Sozialen Phobie per se eine wirksame Konfrontationsübung mit ansonsten gemiedenen sozialen Situationen dar, anders als bei den beiden

anderen Störungsgruppen. Das Angebot der Bedarfskontakte wurde von der Kontrollgruppe im Mittel mit 2.6 Therapieeinheiten in Anspruch genommen. Darüber hinaus war die begleitende depressive Symptomatik in der Interventionsgruppe ebenfalls deutlich verbessert im Vergleich zur Kontrollgruppe, was zusätzlich die Wirksamkeit der Therapie unterstreicht.

## 4.2. Generalisierbarkeit und Einschränkungen

Das Studiendesign unter kontrollierten Bedingungen zwischen zwei vergleichbaren, zufällig aufgeteilten Kohorten zeigt den Einfluss der digitalen Intervention gegenüber einer Wartezeit mit supportiven Kontakten (CAU). Die Ergebnisse lassen sich auf Patient:innen mit Agoraphobie (mit und ohne Panikstörung), Panikstörung oder sozialer Phobie übertragen. Die eingeschlossenen Patient:innen wurden von den Studienzentren mittels etabliertem Verfahren diagnostiziert. Jede Indikationsgruppe wurde in ausreichender Größe durch vorherige Powerberechnung eingeschlossen und ist damit für die jeweilige Indikation repräsentativ. Bei den Behandler:innen handelte es sich um angestellte Psychotherapeut:innen des UKSH, welche für die Behandlung von Angstpatient:innen in Deutschland repräsentativ sind, da der Goldstandard zur Behandlung, die kognitive Verhaltenstherapie, in der Regel bei Psychotherapeut:innen stattfindet. Eine Übertragung der Studienbedingungen auf das deutsche Versorgungssystem ist demnach gegeben.

Für alle drei Indikationen entspricht die Geschlechter- sowie die Altersverteilung der Demographie der typischen DiGA-Nutzenden (Techniker Krankenkasse, 2022). Angststörungen beginnen zu über 60 % vor dem 21. Lebensjahr und treten mit wenigen Ausnahmen insbesondere in der 2. bis 4. Lebensdekade auf. Frauen sind dabei mindestens doppelt so häufig betroffen wie Männer (Statistisches Bundesamt, 2022).

Die Studie startete circa zeitgleich mit den Maßnahmen der Bundesregierung zur weltweiten SARS-Covid-19 Pandemie im Frühjahr 2020. Der Einfluss der Pandemie auf die mentale Gesundheit wurde umfangreich untersucht (Santomauro et al., 2021). Die Pandemie hat neben einem Anstieg an Neuerkrankungen, auch für eine Verschlechterung der Symptome bei bereits bestehenden Angststörungen geführt. Für die Ergebnisse dieser Studie können diese Ereignisse als einflussnehmende Faktoren gewertet werden und sie beeinflussen unter Umständen die Studieneffekte. Die COVID Pandemie hatte im Speziellen einen systematischen Einfluss auf die Ergebnisse für soziale Phobie. Corona erhält die Erkrankung soziale Phobie durch das Wegfallen "natürlicher" Konfrontation mit vielen sozialen Situationen aufrecht (Arad et al., 2021). Während der pandemiebedingten Kontaktbeschränkungen konnten Menschen mit Sozialer Phobie nicht zuverlässig ihre Expositionsübungen durchführen, die zentral soziale Kontakte außerhalb der App einbeziehen (Khan et al., 2021). Dass unter diesen erschwerten Bedingungen dennoch eine Symptomreduktion bei Patient:innen mit sozialer Phobie nachgewiesen werden konnte, ist somit besonders relevant.

Als Kontrollbedingung wurde in der vorliegenden Studie eine aktive Kontrollgruppe gewählt. Diese hat gegenüber Wartekontrollgruppen den Vorteil, dass sie die Versorgungsrealität in Deutschland besser abbildet. Häufig müssen Patient:innen nach einer Diagnosestellung bis zu sechs Monate auf einen Beginn der störungsspezifischen Behandlung warten, können währenddessen jedoch schon niederfrequente Kontakte mit Psychotherapeut:innen in Anspruch nehmen (bspw. im Rahmen des

Angebots von sog. Institutsambulanzen und durch Fachärzt:innen für Psychiatrie und Psychotherapie; Bundespsychotherapeutenkammer, 2011). Durch die supportiven Bedarfskontakte der Kontrollgruppe wurde darüber hinaus die menschliche Interaktion, zwischen den Gruppen vergleichbar gemacht. Dieser Vergleich stellt also eine sehr konservative aktive Vergleichsgruppe zum Standard der Wartelistenkontrolle dar. Der Einfluss der supportiven Kontakte stellte sich post-hoc als wesentlich größer heraus als antizipiert. Für die Fallzahlplanung wurde eine Schätzung des Effekts von Cohen's  $d = 0.12$  in der aktiven Kontrollgruppe durch rein supportive Kontakte angenommen. Die Kontrollgruppe überschritt diesen Effekt in allen Gruppen deutlich. Daraus lässt sich schließen, dass insbesondere stärker bedürftige Patient:innen eine qualitative und quantitative Mehrversorgung erhielten, die möglicherweise sogar die Versorgungsrealität übertrifft. Ein dennoch vorliegender Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist also umso relevanter.

### 4.3. Fazit

Obwohl Angststörungen gut behandelbar sind, wird nur ein Bruchteil der Betroffenen rechtzeitig störungsspezifisch sowie leitliniengerecht behandelt. Die Verfügbarkeit richtlinienkonformer Informationen und Interventionen für die Betroffenen ist nach wie vor sehr begrenzt. Menschen mit einer Angststörung warten in Deutschland in der Regel 8.6 Wochen auf einen Therapieplatz (Bundespsychotherapeutenkammer, 2011). In strukturschwachen und ländlichen Regionen verlängern sich diese Wartezeiten zusätzlich, was sich negativ auf die Prognose auswirkt, da unbehandelte Erkrankungen häufig chronisch verlaufen (Wittchen & Jacobi, 2004). Ein erleichterter Zugang zu Therapieoptionen und eine erhöhte Verfügbarkeit an Behandlungsmöglichkeiten ist also dringend notwendig. Digitale Gesundheitsanwendungen bieten hier neue und flexible Möglichkeiten, um diese Versorgungslücke zu verringern (Bandelow et al., 2014).

Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass durch die Invirto Therapie eine bedeutsame Reduktion der störungsspezifischen und störungsübergreifenden Angstsymptomatik für die Indikationen Agoraphobie, Panikstörung und Soziale Phobie erzielt werden kann. Mittels der vorliegenden Studie konnte somit der positive Versorgungseffekt "Verbesserung des Gesundheitszustands" für die digitale Anwendung *Invirto – Die Therapie gegen Angst* für diese Indikationen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da die vorliegende Untersuchung einen Vergleich gegen eine aktive Kontrollgruppe mit störungsspezifischen psychotherapeutischen Kontakten vornimmt. In diesem Fall wäre selbst für den Goldstandard kognitive Verhaltenstherapie a priori nur ein kleiner Effekt zu erwarten. Die Invirto Therapie war dennoch mit mittelgroßen Effekten der aktiven Kontrollbedingung überlegen.

Zusammenfassend reduziert die Invirto Therapie wirksam Angst und begleitende depressive Symptome und stellt somit eine eigenständige, effiziente und flexible Behandlungsoption für Menschen mit Angststörungen dar.

## 5. Sonstige Informationen

### Registrierung

Die vorliegende Studie ist bei Clinical Trials (NCT05510804) registriert.

### Protokoll

Dem Ergebnisbericht liegt die aktuelle Version des Studienprotokolls (Studienprotokoll mit statistischen Analyseplan zur Evaluation von „Invirto“, Version 1.2) vom 26.11.2021 zugrunde. Das Studienprotokoll ist nicht öffentlich zugänglich.

### Finanzierung

#### Sponsor:

Dr. med. Bartosz Zurowski (Oberarzt, Leiter des Behandlungsschwerpunktes Affektive Störungen, Angst- und Zwangsstörungen)  
Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZiP), Universität Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck  
[Bartosz.Zurowski@uksh.de](mailto:Bartosz.Zurowski@uksh.de)

#### Interessenkonflikte:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine aus Eigenmitteln des UKSH finanzierte, wissenschaftsinitiierte Studie. Dr. Bartosz Zurowski ist Teil des medizinischen Beirats der Sympatient GmbH, die die Invirto Therapie entwickelt und betreibt, hat jedoch keine direkte finanzielle Beteiligung oder Teilhabe an der Sympatient GmbH. Alle anderen Autor:innen berichten keine Assoziation mit der Sympatient GmbH oder andere Interessenkonflikte.

## 6. Literaturverzeichnis

- Acarturk, C., Cuijpers, P., Straten, A. van, & Graaf, R. de. (2009). Psychological treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis. *Psychological Medicine, 39*(2), 241–254. 10.1017/S0033291708003590
- Anderson, P., Rothbaum, B. O., & Hodges, L. F. (2003). Virtual reality exposure in the treatment of social anxiety. *Cognitive and Behavioral Practice, 10*(3), 240–247. 10.1016/S1077-7229(03)80036-6
- Arad, G., Shamai-Leshem, D., & Bar-Haim, Y. (2021). Social distancing during a COVID-19 lockdown contributes to the maintenance of social anxiety: A natural experiment. *Cognitive Therapy and Research, 45*(4), 708–714.
- Bandelow, B. (1999). *Panic and Agoraphobia Scale (PAS)* (S. iii, 85). Hogrefe & Huber Publishers.
- Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., Wiltink, J., & Beutel, M. (2014). *S3-Leitlinie angststörungen*. Springer-Verlag.
- Beck, A. T. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry, 4*(6), 561. 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Bennett-Levy, J. E., Butler, G. E., Fennell, M. E., Hackman, A. E., Mueller, M. E., & Westbrook, D. E. (2004). *Oxford guide to behavioural experiments in cognitive therapy*. Oxford University Press.
- Botella, C., García-Palacios, A., Villa, H., Baños, R. M., Quero, S., Alcañiz, M., & Riva, G. (2007). Virtual reality exposure in the treatment of panic disorder and agoraphobia: A controlled study. *Clinical Psychology & Psychotherapy, 14*(3), 164–175. 10.1002/cpp.524
- Bundespsychotherapeutenkammer. (2011). BPTK-Studie zu Wartezeiten in der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung. *Umfrage der Landespsychotherapeutenkammern und der BPTK*.
- Côté, S., & Bouchard, S. (2008). Virtual reality exposure for phobias: A critical review. *Journal of CyberTherapy & Rehabilitation, 1*(1), 75–91.
- Cox, B. J., Cohen, E., Drenfeld, D. M., & Swinson, R. P. (1996). Does the Beck Anxiety Inventory measure anything beyond panic attack symptoms? *Behaviour Research and Therapy, 34*(11), 949–954. 10.1016/S0005-7967(96)00037-X
- Diemer, J., & Zwanzger, P. (2019). Die Entwicklung virtueller Realität als Expositionsverfahren. *Der Nervenarzt, 90*(7), 715–723. 10.1007/s00115-019-0678-6
- Domhardt, M., Letsch, J., Kybelka, J., Koenigbauer, J., Doebler, P., & Baumeister, H. (2020). Are Internet- and mobile-based interventions effective in adults with diagnosed panic disorder and/or agoraphobia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 276*, 169–182. 10.1016/j.jad.2020.06.059
- Fydrich, T., Dowdall, D., & Chambless, D. L. (1992). Reliability and validity of the beck anxiety inventory. *Journal of Anxiety Disorders, 6*(1), 55–61. 10.1016/0887-6185(92)90026-4
- Garcia-Palacios, A., Botella, C., Hoffman, H., & Fabregat, S. (2007). Comparing Acceptance and Refusal Rates of Virtual Reality Exposure vs. In Vivo Exposure by Patients with Specific Phobias. *CyberPsychology & Behavior, 10*(5), 722–724. 10.1089/cpb.2007.9962

- Geissner, E., & Huetteroth, A. (2018). Beck Anxiety Inventory deutsch – Ein reliables, valides und praxisgeeignetes Instrument zur Messung klinischer Angst. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, 68(03/04), 118–125. 10.1055/s-0043-122941
- Haby, M. M., Donnelly, M., Corry, J., & Vos, T. (2006). Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: A meta-regression of factors that may predict outcome. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(1), 9–19.
- Hagena, S., & Gebauer, M. (2014). *Angststörungen*.
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2008). BDI II. *Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation*, 4, 206.
- Heimberg, R. G., Horner, K. J., Juster, H. R., Safren, S. A., Brown, E. J., Schneier, F. R., & Liebowitz, M. R. (1999). Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychological Medicine*, 29(1), 199–212. 10.1017/S0033291798007879
- Hirschfeld, R. M. A. (2001). The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 3(6). 10.4088/PCC.v03n0609
- Hofmann, S. G., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2010). The Empirical Status of the “New Wave” of Cognitive Behavioral Therapy. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(3), 701–710. 10.1016/j.psc.2010.04.006
- Hoyer, J., Becker, E. S., Neumer, S., Soeder, U., & Margraf, J. (2002). Screening for anxiety in an epidemiological sample: Predictive accuracy of questionnaires. *Journal of Anxiety Disorders*, 16(2), 113–134. 10.1016/S0887-6185(01)00094-9
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., & Wittchen, H.-U. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt*, 85(1), 77–87. 10.1007/s00115-013-3961-y
- Khan, A. N., Bilek, E., Tomlinson, R. C., & Becker-Haimes, E. M. (2021). Treating social anxiety in an era of social distancing: Adapting exposure therapy for youth during COVID-19. *Cognitive and behavioral practice*, 28(4), 669–678.
- Klosterkötter, J., & Maier, W. (2018). *Handbuch Präventive Psychiatrie: Forschung - Lehre - Versorgung*. Klett-Cotta.
- Lang, T., Helbig-Lang, S., Westphal, D., Gloster, A. T., & Wittchen, H.-U. (2018). *Expositionsbasierte therapie der panikstörung mit agoraphobie: Ein behandlungsmanual*. Hogrefe Verlag GmbH & Company KG.
- Margraf, J., & Ehlers, A. (2007). *Das Beck-Angstinventar (BAI)*. Springer.
- Mendlowicz, M. V. (2000). Quality of Life in Individuals With Anxiety Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 669–682. 10.1176/appi.ajp.157.5.669
- Neudeck, P. (2015). *Expositionsverfahren: Techniken der Verhaltenstherapie: Mit E-Book inside und Arbeitsmaterial*. Beltz.
- Neudeck, P., & Wittchen, H.-U. (2004). *Konfrontationstherapie bei psychischen Störungen: Theorie und Praxis*. Hogrefe Verlag GmbH & Company KG.

- Nisenson, L. G., Pepper, C. M., Schwenk, T. L., & Coyne, J. C. (1998). The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *General Hospital Psychiatry, 20*(1), 21–28. 10.1016/S0163-8343(97)00096-0
- North, M. M., North, S. M., & Coble, J. R. (1996). Effectiveness of Virtual Environment Desensitization in the Treatment of Agoraphobia. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments, 5*(3), 346–352. 10.1162/pres.1996.5.3.346
- Opriş, D., Pinteă, S., García-Palacios, A., Botella, C., Szamosközi, Ş., & David, D. (2012). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: A quantitative meta-analysis: Virtual Reality Exposure Therapy. *Depression and Anxiety, 29*(2), 85–93. 10.1002/da.20910
- Parsons, T. D., & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 39*(3), 250–261. 10.1016/j.jbtep.2007.07.007
- Sánchez-Meca, J., Rosa-Alcázar, A. I., Marín-Martínez, F., & Gómez-Conesa, A. (2010). Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A meta-analysis. *Clinical psychology review, 30*(1), 37–50.
- Santomauro, D. F., Herrera, A. M. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., & Aravkin, A. Y. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet, 398*(10312), 1700–1712.
- Schweiger, U. (2012). *Metakognitive Therapie bei Angststörungen und Depression*.
- Stangier, U., Heidenreich, T., & Peitz, M. (2008). *Soziale Phobien*.
- Statistisches Bundesamt. (2022). *Bildungsstand der Bevölkerung*. <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61656/bildungsstand-der-bevoelkerung/#:%7E:text=92%2C1%20Prozent%20verf%C3%BCgten%20%C3%BCber,Prozent%20die%20Fachhochschul%2D%2FHochschulreife>
- Techniker Krankenkasse. (2022). *TK DiGA Report 2022*. <https://www.tk.de/resource/blob/2125136/dd3d3dbafcfafef0984dcf8576b1d7713/tk-diga-report-2022-data.pdf>
- Wittchen, H.-U., & Jacobi, F. (2004). *Themenheft 21" Angststörungen"*.
- Wittchen, H.-U., Vorgängerversion, D., & Originalversion, A. (1997). *Skid*.

## **7. Anhang**

Wirksamkeit von Invirto – Die Therapie gegen Angst.  
Ergebnisbericht einer randomisiert-kontrollierten Studie

Version 1.1

## 7.1. Stichprobe

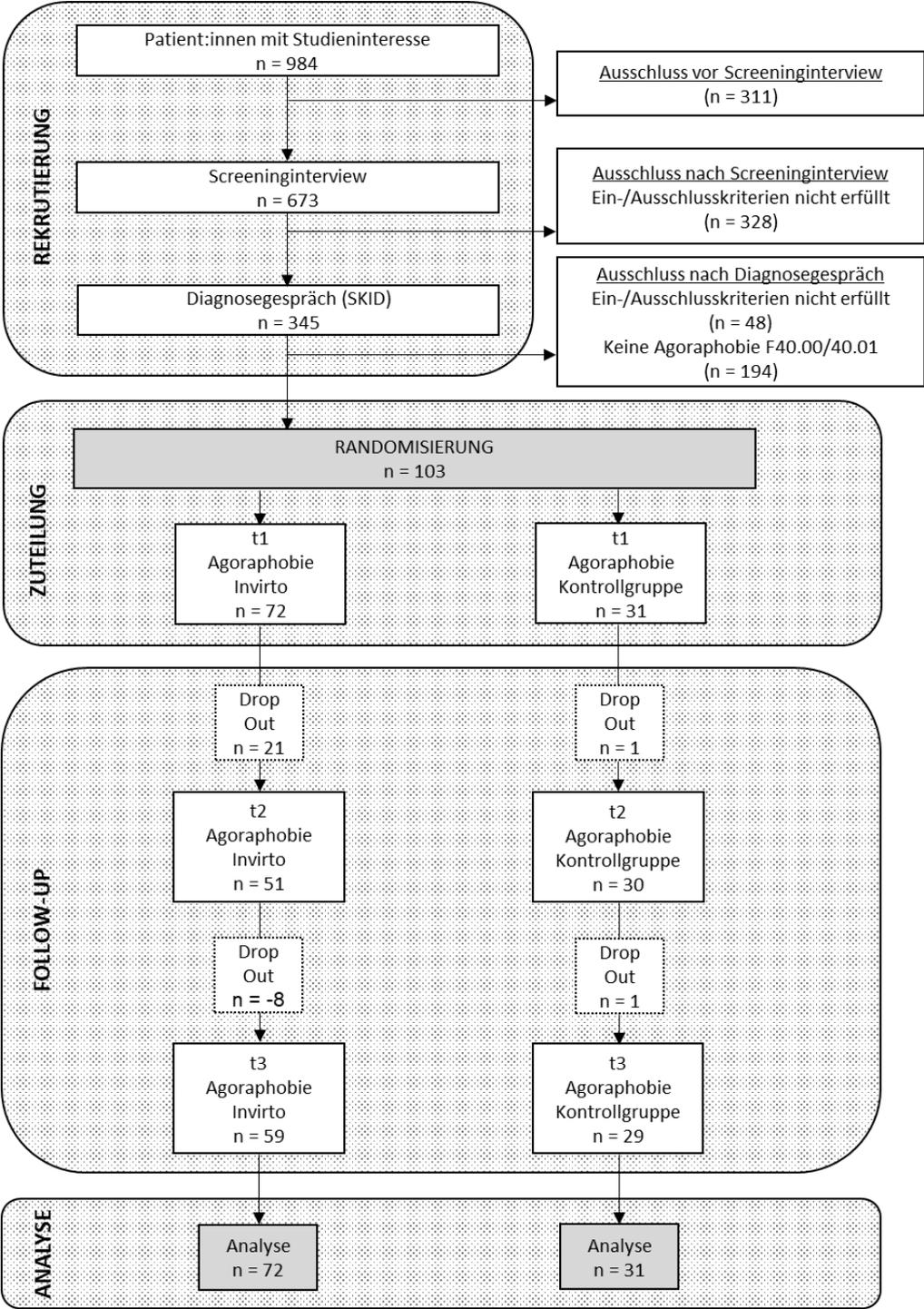


Abbildung A1. Flussdiagramm für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung (F40.00 & 40.01).

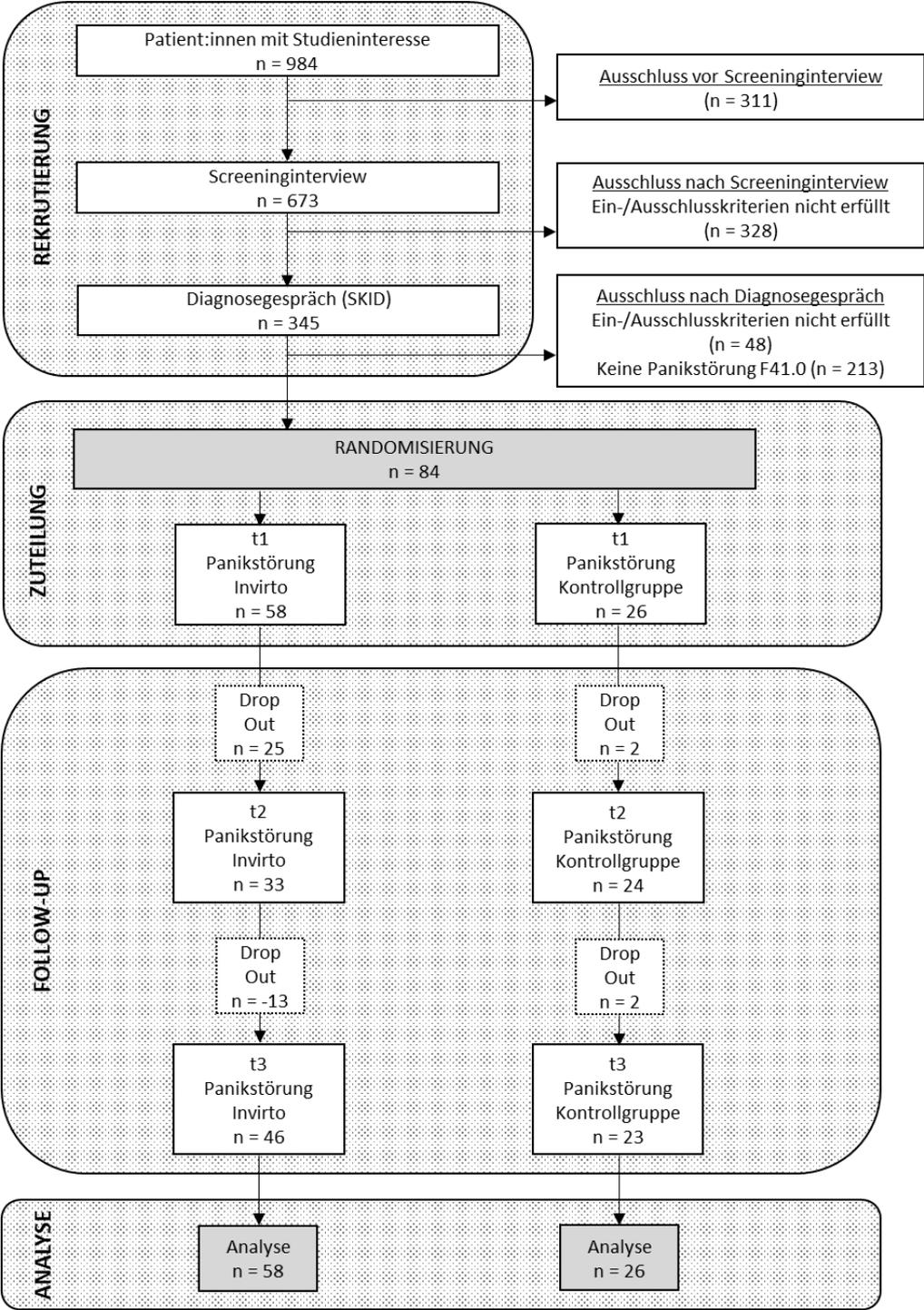


Abbildung A2. Flussdiagramm für die Indikation Panikstörung (F41.0).

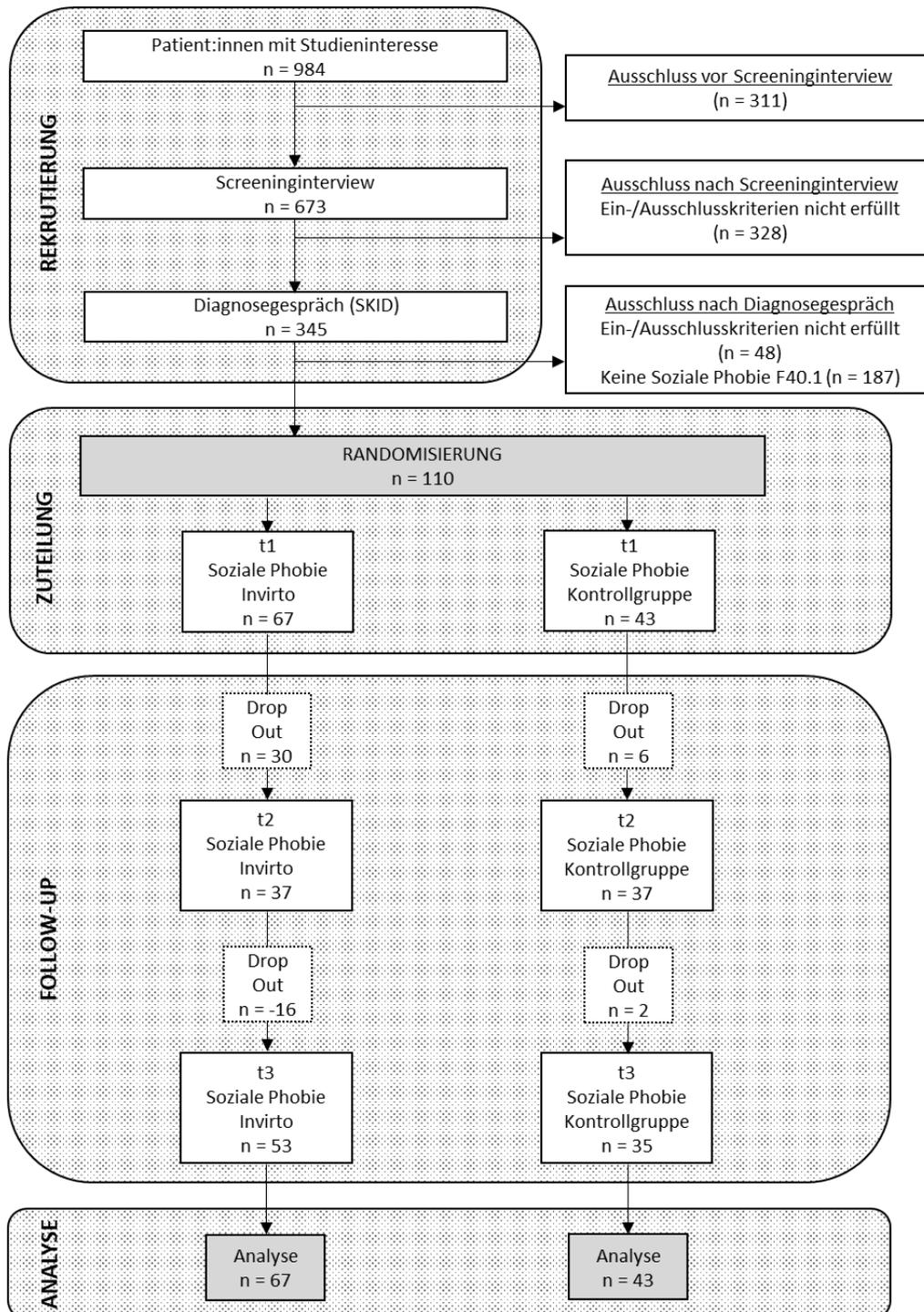


Abbildung A3. Flussdiagramm für die Indikation Soziale Phobie (F40.1).

Tabelle A1. Demographische und Baseline-Daten für die drei Indikationen.

	Agoraphobie mit/ohne Panikstörung				Panikstörung				Soziale Phobie			
	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw t (df)	p	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw t (df)	p	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw t (df)	p
<b>N</b>	72	31			58	26			67	43		
<b>Geschlecht</b> , n (%)			$\chi^2(1)= 3.3$	.070	36 (62.1)	18 (69.2)	$\chi^2(1)= 0.4$	.527			$\chi^2(1)= 0.4$	.544
weiblich	45 (62.5)	25 (80.7)							35 (52.2)	25 (58.1)		
<b>Alter</b> zu t1 (Jahre), MW (SD)	35.8 (9.4)	36.3 (10.5)	t(101)= 0.2	.824	37.0 (12.0)	36.5 (12.3)	t(82)= -0.89	.890	32.36 (9.91)	32.9 (9.6)	t(108)= 0.3	.766
<b>Familienstand</b> (N)			$\chi^2(2)= 2.3$	.318			$\chi^2(2)= 2.0$	.366			$\chi^2(2)= 1.0$	.620
Alleinlebend	29	14			17	6			34	18		
Feste Partnerschaft	38	17			36	15			31	24		
Getrennt lebend	5	0			5	5			2	1		
<b>Wohnsituation</b> (N)			$\chi^2(1)= 0.8$	.371			$\chi^2(1)= 0.1$	.742			$\chi^2(1)= 0.3$	.567
Alleinlebend	11	7			13	5			14	11		
Mit anderer Person lebend	61	24			45	21			53	32		
<b>Berufstätigkeit</b> (N)			$\chi^2(7)= 2.3$	.941			$\chi^2(7)= 3.0$	.882			$\chi^2(7)= 5.5$	.594
Arbeitslos	6	1			3	2			6	3		
In Ausbildung	8	4			8	6			20	12		
Einfacher Angestellter/ Beamter	14	8			13	5			16	7		

Tabelle A1. Demographische und Baseline-Daten für die drei Indikationen.

	Agoraphobie mit/ohne Panikstörung				Panikstörung				Soziale Phobie			
	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw $t$ (df)	$p$	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw $t$ (df)	$p$	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw $t$ (df)	$p$
Mittlerer Angestellter/ Beamter	27	12			19	9			17	15		
Leitender Angestellter/ Beamter	5	2			6	1			2	3		
Selbstständig	6	2			4	1			2	0		
Frührente/ berentet	2	0			1	1			0	1		
Sonstiges	4	2			4	1			4	2		
<b>Höchster Berufsabschluss (N)</b>			$\chi^2(2)= 0.4$	.826			$\chi^2(3)= 1.6$	.654			$\chi^2(3)= 2.3$	.511
Keiner	0	0			1	0			1	1		
Hauptschule	7	4			3	3			6	1		
Mittlere Reife	22	8			21	8			8	4		
(Fach-) Abitur	43	19			33	15			52	37		
<b>BAI, MW (SD)<sup>1</sup></b>	26.9 (12.1)	28.5 (10.3)	$t(101)= 0.6$	.522	27.1 (13.6)	28.2 (12.9)	$t(82)= 0.3$	.731	28.4 (11.7)	26.1 (11.9)	$t(108)= -1.0$	.320
<b>L-1, MW (SD)<sup>2</sup></b>	5.6 (2.2)	5.3 (2.4)	$t(101)= -0.7$	.461	5.5(2.2)	6.1 (1.8)	$t(82)= 1.3$	.184	5.2 (2.1)	5.0 (2.3)	$t(108)= -0.4$	.710
<b>BDI-II, MW (SD)<sup>3</sup></b>	15.8 (9.0)	18.2 (12.2)	$t(101) = 1.1$	.273	18.2 (11.5)	16.3 (8.4)	$t(82) = -0.8$	.446	20.2 (11.0)	19.0 (11.5)	$t(108) = -0.5$	.594

<sup>1</sup> Angstsymptomatik: 0-7 = minimale Angst, 8-15 = milde Angst, 16-25 = mittlere Angst, >26 = schwere Angst

<sup>2</sup> Lebensqualität: 0 = überhaupt nicht zufrieden, 10 = völlig zufrieden

Tabelle A1. Demographische und Baseline-Daten für die drei Indikationen.

Agoraphobie mit/ohne Panikstörung				Panikstörung				Soziale Phobie			
Invirto	KG	$\chi^2$ bzw $t$ (df)	$p$	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw $t$ (df)	$p$	Invirto	KG	$\chi^2$ bzw $t$ (df)	$p$

<sup>3</sup>Depressivität: 0 = ich bin nicht traurig, 3 = ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage

df, degrees of freedom (Freiheitsgrade). KG, Kontrollgruppe.

*Tabelle A2.* Gründe für Dropouts in den Interventionsgruppen.

	<b>Agora-phobie</b>	<b>Panik</b>	<b>Soziale Phobie</b>	<b>Gesamt</b>
Wechsel zu stationärer/ ambulanter Behandlung	2	3	0	5
Inaktiv/ kein Kontakt herzustellen/ lehnt weitere Kontaktaufnahme ab	6	4	8	18
kein Bedarf mehr	0	2	1	3
Ablehnung der Therapie/App	1	1	2	4
keine Zeit	4	2	2	8
keine Angabe	1	0	1	2
Total	14	12	14	40

*Tabelle A3.* Gründe für Dropouts in den Kontrollgruppen.

	<b>Agoraphobie</b>	<b>Panik</b>	<b>Soziale Phobie</b>	<b>Gesamt</b>
Wechsel zu stationärer/ambulanter Behandlung	1	0	0	1
Inaktiv/kein Kontakt herzustellen/lehnt weitere Kontaktaufnahme ab	0	1	5	6
Ablehnung der Therapie/App	0	0	2	2
keine Angabe	1	1	1	3
Total	2	2	8	12

## 7.2. Erhebung weiterer sekundärer Endpunkte

### 7.2.1. Funktionalität

Das allgemeine Funktionsniveau der Interventionsgruppe zu den zwei Messzeitpunkten vor und nach der Invirto Therapie wurde über Fremdbeurteilung mittels Clinical Global Impression of Severity, einer Subskala der Clinical Global Impressions Scale (CGI-S; Collegium Internationale Psychiatrica, 2015) und dem Global Assessment of Functioning (GAF, Saß et al., 2003) erfasst. Bei beiden Erhebungsinstrumenten handelt es sich um etablierte Fremdbeurteilungsverfahren, bei denen eine expertenbasierte Einschätzung des klinischen Gesamteindrucks bzw. des allgemeinen Funktionsniveaus auf einer vordefinierten Skala vorgenommen wird. Das Ausmaß, in dem der Alltag der Patient:innen von der Erkrankung beeinflusst wird, ist bei der Beurteilung explizit zu

berücksichtigen (Busner & Targum, 2007; Saß et al., 2003). Die CGI-S erfasst die Symptomschwere der Patient:innen auf einer 7-stufigen Skala (von „1“ Patient:in erscheint überhaupt nicht krank bis „7“ Patient:in erscheint sehr schwer krank). Das GAF erfasst das allgemeine Funktionsniveau der Patient:innen auf einer Skala von 1-100 (= niedrigstes bis höchstes Leistungsniveau). Beide Maße weisen zufriedenstellende Gütekriterien auf und gelten als Standardverfahren in der klinischen Forschung (Lange & Heuft, 2005; Müller, 2005).

## 7.2.2. Lebensqualität

Gemäß einer Übersichtsarbeit von (Mendlowicz & Stein, 2000) gehen Angststörungen mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität sowie des psychosozialen Funktionsniveaus einher. Dem Review zufolge können diese Einschränkungen mit effektiver Psychotherapie reduziert werden. Aus diesem Grund wurde zusätzlich untersucht, ob die Patient:innen auch hinsichtlich dieser integrierten Parameter, die das alltägliche Leben einbeziehen, von der Intervention profitieren. Ein sekundärer Endpunkt ist daher die Lebensqualität sechs Monate nach dem Studieneinschluss im Vergleich zum Zeitpunkt des Studienabschlusses, erhoben mit der Kurzskala Lebensqualität 1 (L-1; Beierlein et al., 2014). Die L-1 ist ein Selbstbeurteilungsverfahren mit nur einem Item, in welchem die eigene, gegenwärtige Lebensqualität auf einer Skala von 0-10 einzustufen ist. Die Kurzskala L-1 ist ein reliables und valides Maß (Beierlein et al., 2014), anhand dessen untersucht werden kann, inwiefern sich die Intervention auf die globale Lebensqualität der Patient:innen auswirkt.

## 7.3. Weitere Ergebnisse

### 7.3.1. Primär Analysen

*Tabelle A4.* Mittelwerte und Standardabweichungen des BDI für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung.

	Interventionsgruppe (n = 72)		Kontrollgruppe (n = 31)	
	MW	SD	MW	SD
BDI t1	15.82	8.96	18.20	12.18
BDI t3	9.13	8.01	15.23	13.19
BDI t3 - t1	-6.69	7.12	-2.96	8.53

*Tabelle A5.* Mittelwerte und Standardabweichungen des BDI für die Indikation Panikstörung.

	Interventionsgruppe (n = 58)		Kontrollgruppe (n = 26)	
	MW	SD	MW	SD
BDI t1	18.19	11.46	16.27	8.39
BDI t3	13.05	10.19	15.84	9.44
BDI t3 - t1	-5.14	8.24	-0.43	6.52

Tabelle A6. Mittelwerte und Standardabweichungen des BDI für die Indikation Soziale Phobie.

	Interventionsgruppe (n = 67)		Kontrollgruppe (n = 43)	
	MW	SD	MW	SD
BDI t1	20.16	10.95	19.00	11.47
BDI t3	13.18	10.36	17.46	12.80
BDI t3 - t1	-6.98	8.27	-1.54	8.24

## 7.4. Funktionsniveau und Symptomschwere

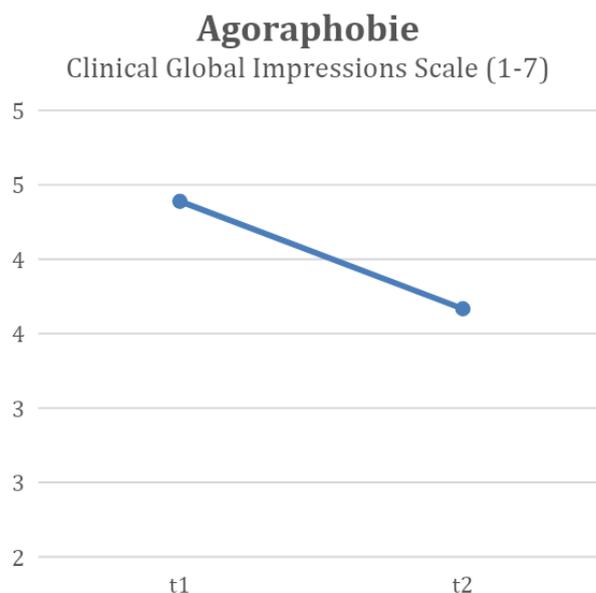
### 7.4.1. CGI

Die Auswertung der Symptomschwere mittels CGI erfolgte nur innerhalb der Interventionsstichprobe als Vergleich der Messzeitpunkte t1 und t2.

Für die Analyse der Symptomschwere wurde für den CGI mit einer ANCOVA getestet, ob innerhalb der Interventionsgruppe ein Unterschied zu den Baseline-Werten erreicht wurde. Für die Intention-to-treat Analyse wurden die fehlenden Werte mittels multipler Imputation (J2R) ersetzt.

Für die Indikation **Agoraphobie mit/ohne Panikstörung** ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion der Symptomschwere vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Interventionsgruppe (Veränderung von Baseline: 0,7; 95%-Konfidenzintervall: 0,4 – 1,0;  $p < 0,0001$ ) (Abbildung A4).

Mittelwerte und Standardabweichungen des CGI für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung sind in Tabelle A7 aufgeführt.



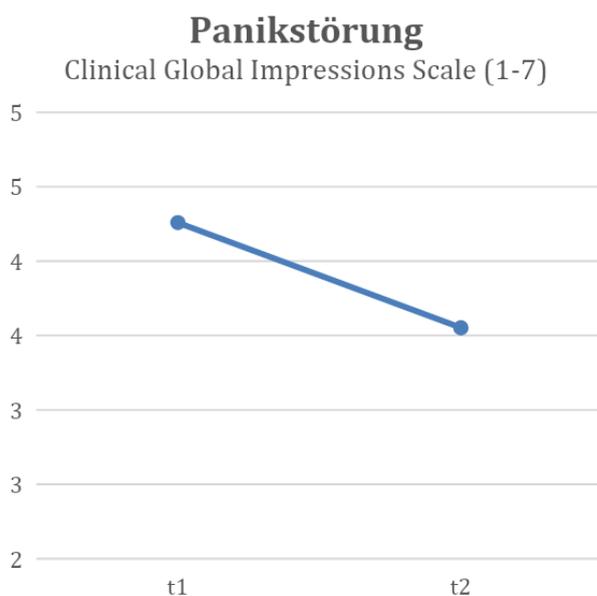
**Abbildung A4.** Veränderung der Symptomschwere (CGI) in der Interventionsgruppe für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung zwischen t1 und t2.

**Tabelle A7.** Mittelwerte und Standardabweichungen des CGI für die Interventionsgruppe für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung.

Invirto (N = 72)		
	M	SD
CGI t1	4.39	0.78
CGI t2	3.67	0.81
CGI t2 – t1	-0.72	0.79

Für die Indikation **Panikstörung** ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion der Symptomschwere vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Interventionsgruppe (Veränderung von Baseline: 0,7; 95%-Konfidenzintervall: 0,4 – 1,0;  $p < 0,0001$ ) (Abbildung A5).

Mittelwerte und Standardabweichungen des CGI für die Indikation Panikstörung sind in Tabelle A8 aufgeführt.



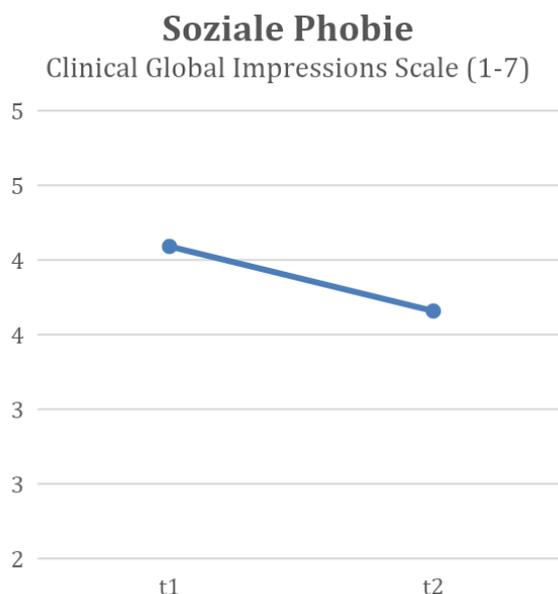
**Abbildung A5.** Veränderung der Symptomschwere (CGI) in der Interventionsgruppe für die Indikation Panikstörung zwischen t1 und t2.

**Tabelle A8.** Mittelwerte und Standardabweichungen des CGI für die Interventionsgruppe für die Indikation Panikstörung.

Invirto (N = 58)		
	M	SD
CGI t1	4.26	0.74
CGI t2	3.55	1.03
CGI t2 – t1	-0.71	0.82

Für die Indikation **Soziale Phobie** ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion der Symptomschwere vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Interventionsgruppe (Veränderung von Baseline: 0,4; 95%-Konfidenzintervall: 0,2 – 0,7;  $p = 0,0004$ ) (Abbildung A6).

Mittelwerte und Standardabweichungen des CGI für die Indikation Soziale Phobie sind in Tabelle A9 aufgeführt.



**Abbildung A6.** Veränderung der Symptomschwere (CGI) in der Interventionsgruppe für die Indikation Soziale Phobie zwischen t1 und t2.

*Tabelle A9.* Mittelwerte und Standardabweichungen des CGI für die Interventionsgruppe für die Indikation Soziale Phobie.

<b>Invirto (N = 67)</b>		
	<b>M</b>	<b>SD</b>
CGI t1	4.09	0.79
CGI t2	3.66	0.98
CGI t2 – t1	-0.43	0.76

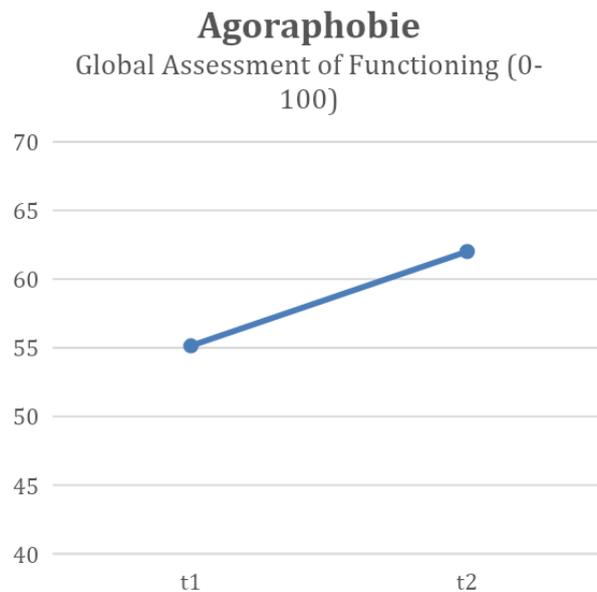
## 7.4.2. GAF

Die Auswertung der Funktionalität bzw. des Funktionsniveaus mittels GAF erfolgte, ebenso wie beim CGI, nur innerhalb der Interventionsstichprobe als Vergleich der Messzeitpunkte t1 und t2.

Für die Analyse der Funktionalität wurde für den GAF mit einer ANCOVA getestet, ob innerhalb der Interventionsgruppe ein Unterschied zu den Baseline-Werten erreicht wurde. Für die Intention-to-treat Analyse wurden die fehlenden Werte mittels multipler Imputation (J2R) ersetzt.

Für die Indikation **Agoraphobie mit/ohne Panikstörung** ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Funktionsniveaus vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Interventionsgruppe (Veränderung von Baseline: -6,8; 95%-Konfidenzintervall: (-9,5) – (-4,1);  $p < 0,0001$ ) (Abbildung A7).

Mittelwerte und Standardabweichungen des GAF für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung sind in Tabelle A10 aufgeführt.



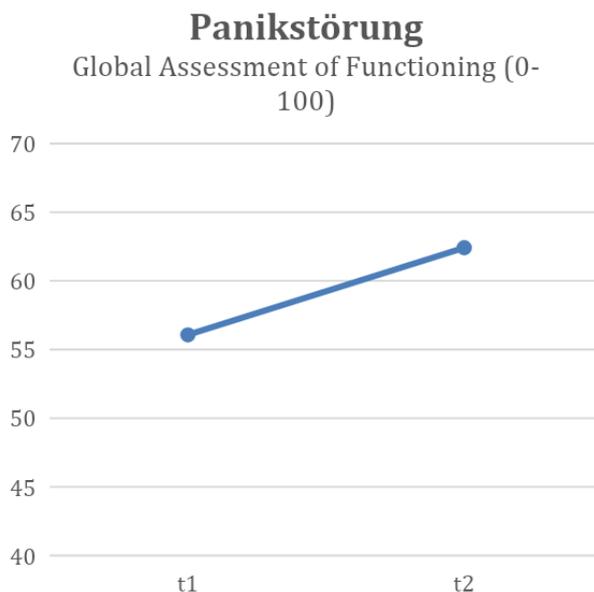
**Abbildung A7.** Verbesserung des Funktionsniveaus (GAF) innerhalb der Interventionsgruppe für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung.

*Tabelle A10.* Mittelwerte und Standardabweichungen des GAF für die Interventionsgruppe für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung.

Invirto (N = 72)		
	M	SD
GAF T1	55.14	7.80
GAF T2	62.01	8.54
GAF T2 – T1	6.88	7.82

Für die Indikation **Panikstörung** ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Funktionsniveaus vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Interventionsgruppe (Veränderung von Baseline: -6,2; 95%-Konfidenzintervall: (-9,4) – (-3,1);  $p = 0,0002$ ) (Abbildung A8).

Mittelwerte und Standardabweichungen des GAF für die Indikation Panikstörung sind in Tabelle A11 aufgeführt.



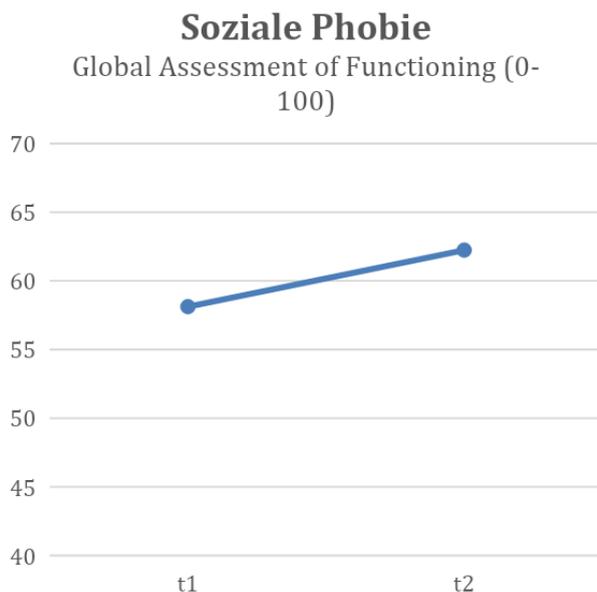
**Abbildung A8.** Verbesserung des Funktionsniveaus (GAF) innerhalb der Interventionsgruppe für die Indikation Panikstörung.

*Tabelle A11.* Mittelwerte und Standardabweichungen des GAF für die Interventionsgruppe für die Indikation Panikstörung.

<b>Invirto (N = 58)</b>		
	<b>M</b>	<b>SD</b>
GAF t1	56.07	7.57
GAF t2	62.41	10.66
GAF t2 – t1	6.35	7.97

Für die Indikation **Soziale Phobie** ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Funktionsniveaus vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Interventionsgruppe (Veränderung von Baseline: -4,1; 95%-Konfidenzintervall: (-6,0) – (-2,2);  $p < 0,0001$ ) (Abbildung A9).

Mittelwerte und Standardabweichungen des GAF für die Indikation Soziale Phobie sind in Tabelle A12 aufgeführt.



**Abbildung A9.** Verbesserung des Funktionsniveaus (GAF) innerhalb der Interventionsgruppe für die Indikation Soziale Phobie.

*Tabelle A12.* Mittelwerte und Standardabweichungen des GAF für die Interventionsgruppe für die Indikation Soziale Phobie.

<b>Invirto (N = 67)</b>		
	<b>M</b>	<b>SD</b>
GAF t1	58.12	7.28
GAF t2	62.24	9.08
GAF t2 – t1	4.12	6.37

Für alle drei Indikationen war das Funktionsniveau in der Interventionsgruppe nach acht Wochen deutlich verbessert (Fremdbeurteilung der Psychotherapeut:innen im Gespräch mit den Patient:innen).

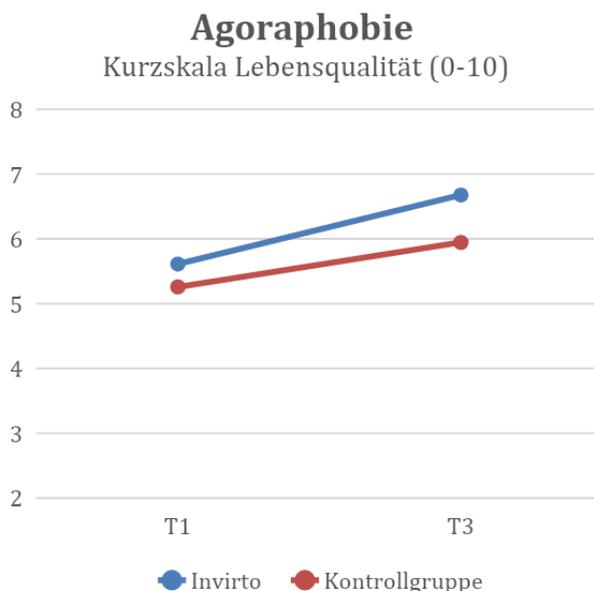
## 7.5. Lebensqualität

Der zweite Endpunkt, über den die Wirksamkeit der Therapie mit Invirto operationalisiert wurde, ist die Lebensqualität, erfasst mit dem L-1.

Die Wirksamkeit der Intervention mit Invirto wurde für den sekundären Endpunkt Lebensqualität mit einer ANCOVA mit dem Faktor Behandlung und der Kovariaten Baseline-Wert durchgeführt. Für die Intention-to-treat Analyse wurden die fehlenden Werte mittels multipler Imputation (J2R) ersetzt.

Für die Indikation **Agoraphobie mit/ohne Panikstörung** ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Mittelwertsdifferenz in der Veränderung von Baseline: -0,5; 95%-Konfidenzintervall: -1,3 – 0,2;  $p = 0,1682$ ) (Abbildung A10).

Mittelwerte und Standardabweichungen des L-1 für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung sind in Tabelle A13 aufgeführt.



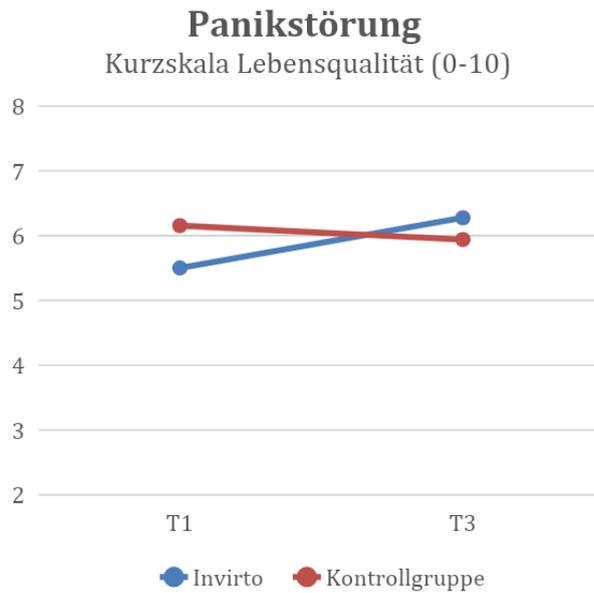
**Abbildung A10.** Veränderung der Lebensqualität (L-1) in der Interventions- und Kontrollgruppe für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung zwischen t1 und t3.

*Tabelle A13.* Mittelwerte und Standardabweichungen (L-1) für die Indikation Agoraphobie mit/ohne Panikstörung.

	Invirto (n=72)		Kontrollgruppe (n=31)	
	MW	SD	MW	SD
L-1 t1	5.61	2.16	5.26	2.35
L-1 t3	6.57	1.88	5.56	2.19
L-1 t3 – t1	6.68	1.96	5.95	2.60

Für die Indikation **Panikstörung** ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Mittelwertsdifferenz in der Veränderung von Baseline: -0,8; 95%-Konfidenzintervall: -1,6 – 0,0;  $p = 0,0512$ ) (Abbildung A11).

Mittelwerte und Standardabweichungen des L-1 für die Indikation Panikstörung sind in Tabelle A14 aufgeführt.



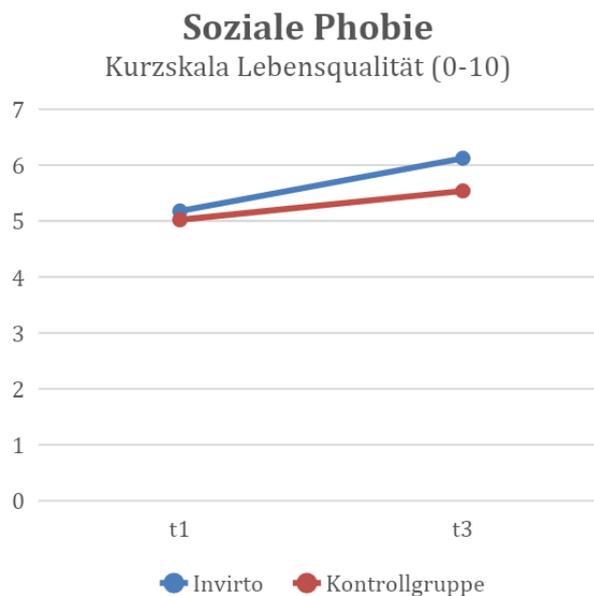
**Abbildung A11.** Veränderung der Lebensqualität (L-1) in der Interventions- und Kontrollgruppe für die Indikation Panikstörung zwischen t1 und t3.

**Tabelle A14.** Mittelwerte und Standardabweichungen (L-1) für die Indikation Panikstörung.

	Invirto (n=58)		Kontrollgruppe (n=26)	
	MW	SD	MW	SD
L-1 t1	5.500	2.162	6.154	1.826
L-1 t3	5.974	2.068	6.228	2.012
L-1 t3 – t1	6.275	2.191	5.939	2.298

Für die Indikation **Soziale Phobie** ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Mittelwertsdifferenz in der Veränderung von Baseline: -0,5; 95%-Konfidenzintervall: -1,0 – 0,1;  $p = 0,0927$ ) (Abbildung A12).

Mittelwerte und Standardabweichungen des L-1 für die Indikation Soziale Phobie sind in Tabelle A15 aufgeführt.



**Abbildung A12.** Veränderung der Lebensqualität (L-1) in der Interventions- und Kontrollgruppe für die Indikation Soziale Phobie zwischen t1 und t3.

**Tabelle A15.** Mittelwerte und Standardabweichungen (L-1) für die Indikation Soziale Phobie.

	Invirto (n=67)		Kontrollgruppe (n=43)	
	MW	SD	MW	SD
L-1 t1	5.18	2.05	5.02	2.27
L-1 t3	6.19	1.98	5.48	2.24
L-1 t3 – t1	6.12	2.10	5.54	2.13

Die Erhebung der allgemeinen Lebensqualität mittels L-1 wurde aufgrund des Mangels an einer gesundheitsspezifischen Alternative gewählt. Der Einfluss von Angst auf die allgemeine Lebensqualität ist insgesamt sehr groß, da Patient:innen durch die Angststörung oft in ihrer Funktionalität im Alltag eingeschränkt sind. Des Weiteren sind die Ergebnisse auch durch externe Faktoren, insbesondere der durch die Pandemie mit unterschiedlichen Phasen von Gesundheitsgefährdung und Restriktionen höchstwahrscheinlich stark beeinflusst.

Insgesamt zeigen qualitative Auswertungen zwar, dass die Patient:innen der Invirto-Gruppe eher eine Verbesserung der Lebensqualität erfuhren, dennoch wurde der Effekt nicht in allen Gruppen signifikant. Die signifikanten Effekte der Funktionalität bei einem t1 zu t2 Vergleich der Interventionsgruppe stützt die Hypothese, dass die Intervention das Funktionsniveau der Patient:innen verbessert und konsekutiv wahrscheinlich auch die Zufriedenheit und die Lebensqualität. Allerdings ist für den relativ kurzen Zeitraum der Betrachtung kein Rückschluss auf die tatsächliche Verbesserung der Lebensqualität möglich. Bekanntermaßen folgen Änderungen der Lebensqualität, die u.a. vom Beschäftigungsstatus, Partnerschaft etc. abhängen zeitlich versetzt gegenüber der reinen Symptomänderung und werden eher in Langzeitbeobachtungen vollumfänglich

sichtbar. Möglicherweise würden Veränderungen der Lebensqualität in der 1-Jahres-Katamnese deutlicher (explorative Erhebung Messzeitpunkt t4, Auswertung zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch ausstehend).

## 7.6. Zusätzliche Ergebnisse Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse mittels non-parametrischem Wilcoxon-Test zeigte für die Indikationen Agoraphobie mit/ohne Panikstörung und Panikstörung einen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen ( $p_{\text{Agoraphobie}} = 0.007$ ;  $p_{\text{Panikstörung}} = 0.033$ ). Für die Indikation Soziale Phobie zeigte die Sensitivitätsanalyse hingegen kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.058$ ).