ThemenCheck Medizin

HTA-Bericht

Multiple Sklerose

Führt die Nutzung von mhealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?

Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG

HTA-Nummer: HT19-03
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

IQWiG-Berichte – Nr. 1360

IQWiG

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Multiple Sklerose: Führt die Nutzung von mhealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer

HT19-03

Beginn der Bearbeitung

16.01.2020

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln
Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: themencheck@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Heesen, Christoph, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose und Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf[1]
- Riemann-Lorenz, Karin, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Lühmann, Dagmar, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Muche-Borowski, Cathleen, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Konnopka, Alexander, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Mertz, Marcel, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover
- Kahrass, Hannes, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover
- Beck, Susanne, Juristische Fakultät, Universität Hannover

Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater

- Temmes, Herbert, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V., Hannover
- Köpke, Sascha, Lehrstuhl Klinische Pflege, Universität Köln
- Berger, Thomas, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Bern, Schweiz

Inhaltliches Review

- Martin Daumer, Sylvia Lawry Center, München

Danksagung

- Die Berichtsautoren der Domäne Ethik danken Ilvie Otto, B.A. für ihre Unterstützung bei verschiedenen Hintergrundarbeiten

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichtserstellung wurden Betroffene konsultiert.

[1] Christoph Heesen war weder an der Bewertung der Studien noch an der Erstellung des Abschlussberichts beteiligt.

Die Projektkoordination, die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie sowie die Erstellung der allgemein verständlichen Kurzfassung (HTA kompakt) erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Schlagwörter: Multiple Sklerose, Mobile Applikationen, Internetbasierte Intervention, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung - biomedizinische

Keywords: Multiple Sclerosis, Mobile Applications, Internet-Based Intervention, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment - Biomedical

Dieser Bericht wurde durch externe Sachverständige erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin bzw. des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Prof. Dr. C. Heesen ist Koautor von drei der elf Studien, die die Grundlage für die Nutzenbewertung im Rahmen des HTA bilden. An der Qualitätsbewertung der Studien und der Erstellung des finalen HTA-Berichts war Prof. Heesen deshalb nicht beteiligt. Weiterhin wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Herausgeberkommentar

Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können Versicherte und sonstige interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien im Rahmen des ThemenCheck Medizin vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment (HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und neben der gesundheitsökonomischen Bewertung auch ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte einer Technologie untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem unter anderem auch Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 neue Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt anschließend externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und gibt die HTA-Berichte heraus.

Im Jahr 2020 hat das IQWiG ein Wissenschaftlerteam unter der Leitung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit der Bearbeitung des ausgewählten Themas „Multiple Sklerose: Führt die Nutzung von mHealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?“ beauftragt. Das Team setzte sich aus Methodikerinnen und Methodikern mit Erfahrung in der Erstellung von HTA-Berichten, Expertinnen und Experten mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Bearbeitung gesundheitsökonomischer, ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Fragen sowie einem Facharzt für Neurologie zusammen.

Warum ist der HTA-Bericht wichtig?

Multiple Sklerose ist eine chronische, nicht heilbare entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die meist im jungen Erwachsenenalter beginnt und an der in Deutschland im Jahr 2015 etwa 240 000 Personen erkrankt waren [2]. Bei multipler Sklerose treten an verschiedenen Stellen des Gehirns und / oder des Rückenmarks akute Entzündungsherde auf. Bei etwa 85 % der Betroffenen verläuft die Erkrankung anfangs schubweise mit beschwerdefreien Intervallen zwischen den akuten Krankheitsphasen, später dann chronisch progredient. Insgesamt variiert die Erscheinung der Erkrankung von gutartigen Formen, bei denen es über Jahrzehnte nur zu geringen Beeinträchtigungen kommt, bis hin zu malignen Formen mit schweren Beeinträchtigungen nach wenigen Jahren.

Je nachdem an welchen Stellen des zentralen Nervensystems die Entzündung auftritt, können die Krankheitszeichen von Sehstörungen über Gefühlsstörungen und Schmerzen in Armen und Beinen bis hin zu Lähmungserscheinungen, Schwindel und Zittern reichen. Menschen mit multipler Sklerose können auch zu spontanen Stimmungsschwankungen neigen. Bei allen Verlaufsformen kann es zu bleibenden Funktionseinschränkungen wie beispielsweise Geh- und Sehstörungen kommen, eine verlässliche Prognoseeinschätzung ist aber schwierig. Akute Schübe werden meist zeitlich begrenzt mit hoch dosierten Kortisonpräparaten behandelt. Immuntherapeutika wie Interferone oder monoklonale Antikörper können multiple Sklerose zwar nicht heilen, sie sollen aber ihren Verlauf langfristig beeinflussen und Schübe eindämmen.

Der chronische, oft schubartige Verlauf, die körperlichen und psychischen Symptome, die Unsicherheit über den weiteren Verlauf und die teilweise auch mit Nebenwirkungen verbundene medikamentöse Therapie führen oft zu einer großen Belastung und Verunsicherung der betroffenen Personen. Dies kann auch Auswirkungen auf deren Fähigkeit zum Selbstmanagement haben. Selbstmanagement meint dabei die Kompetenz, die eigene persönliche und berufliche Entwicklung weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen zu gestalten: Dies betrifft etwa das medizinische Management (z. B. die Einnahme von Medikamenten), das Rollenmanagement (z. B. das Erfüllen von arbeitsbezogenen Erwartungen und Verpflichtungen) und das Emotionsmanagement (z. B. den Umgang mit Depression oder Ängsten) [3].

Verschiedene mHealth-Anwendungen, also Anwendungen, die auf einem mobilen digitalen Endgerät wie einem Smartphone eingesetzt werden können, treten mit dem Anspruch an, Patientinnen und Patienten beim Selbstmanagement zu unterstützen. Sie beinhalten beispielsweise ein Aufzeichnungssystem für persönliche Gesundheitsdaten (Tagebuch), unterstützen den Informationsaustausch mit anderen Betroffenen, erinnern an die Einnahme von Medikamenten oder an Termine, fordern zu körperlichen Aktivitäten auf oder stellen Gesundheitsinformationen bereit.

Vor diesem Hintergrund hat ein Bürger die Frage an den ThemenCheck Medizin gestellt, inwieweit mHealth-Anwendungen Betroffene beim Umgang mit einer Erkrankung an multipler Sklerose unterstützen können. Ihn interessiert dabei die Frage, ob es einen Nachweis für eine medizinische Wirksamkeit entsprechender mHealth-Anwendungen gibt und ob diese auch kosteneffektiv sind.

Vor dem Hintergrund des Interesses des Themenvorschlagenden hat das beauftragte Expertenteam aus den verschiedenen Perspektiven eines HTA-Berichts untersucht, ob Personen, die an multipler Sklerose erkrankt sind, von mHealth-Anwendungen profitieren können. Dies wäre der Fall, wenn in Studien nachgewiesen würde, dass die Nutzung von mHealth-Anwendungen dazu führt, dass sich Symptome wie Angst und Niedergeschlagenheit

verringern oder sich andere körperliche Beeinträchtigungen bessern. Ein Vorteil würde auch vorliegen, wenn die gesundheitsbezogene Lebensqualität positiv beeinflusst wird.

Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?

Nutzenbewertung

Für den HTA-Bericht hat das Autorenteam insgesamt 11 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die den Einsatz von mHealth-Anwendungen bei Betroffenen mit MS untersuchen. Die Ziele der Apps sind dabei unterschiedlich. In 2 Studien werden Messaging-Systeme untersucht, die das Alltagsmanagement der Betroffenen oder die Medikationsadhärenz fördern sollen. 2 mHealth-Anwendungen haben das Ziel, depressive Symptome zu lindern; eine weitere zielt auf die Linderung von Fatigue. 4 Studien untersuchen mHealth-Anwendungen, die die Kognition verbessern sollen, und in 2 weiteren wurden mHealth-Anwendungen mit einem bewegungstherapeutischen Schwerpunkt untersucht.

Die Sachverständigen konnten insgesamt 2 Anhaltspunkte für einen Nutzen von mHealth-Anwendungen ableiten: einen Anhaltspunkt für den Nutzen von mHealth-Anwendungen mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention im Hinblick auf das Vergessen von intendierten Verhaltensweisen; einen weiteren Anhaltspunkt für den Nutzen eines kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Online-Programms im Vergleich zu „Treatment as usual“ in Hinblick auf die Schwere der Depressions-symptomatik.

Statistisch signifikante Effekte gibt es zwar auch für ein webbasiertes Programm mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elementen zur Reduktion von Fatigue im Vergleich zu einer Wartegruppe für den Endpunkt MS-assoziierte Erschöpfung (Fatigue). Aus dem Ergebnis lässt sich aber nicht ableiten, dass die in der Studie berichteten Effekte auch für die Betroffenen wahrnehmbar sind.

Für alle anderen Endpunkte konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden.

Einschränkend muss festgestellt werden, dass das Autorenteam das Verzerrungspotenzial für alle Studien als hoch eingestuft hat. Ebenso berichten nur 2 Studien Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen. (Hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.) Die in den Studien untersuchten Apps zielen zudem meist nur auf Teilaspekte eines umfassenderen Selbstmanagements. Ebenso erfolgt der Vergleich meist mit einer Wartekontrollgruppe bzw. „treatment as usual“ und nicht mit einer anderen aktiven Intervention.

Gesundheitsökonomie

Das Autorteam des HTA-Bericht konnte keine Aussagen zu den Kosten von mHealth-Anwendungen treffen, da diese bei mHealth-Anwendungen zu großen Teilen von den Entwicklungskosten und der Zahl der Nutzerinnen und Nutzer abhängen. Verwenden viele Personen eine mHealth-Anwendung, können die Entwicklungskosten auf viele Nutzer umgelegt werden. Ein anderes Bild ergibt sich, wenn nur wenige Betroffene diese Anwendung nutzen. Hierzu fanden sich in den von den Autorinnen und Autoren identifizierten Quellen keine ausreichenden Angaben.

2 der im HTA-Bericht untersuchten mHealth-Anwendungen – deprexis und elevida – sind im Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte für digitale Gesundheitsanwendungen gelistet. Alle Anwendungen aus diesem Verzeichnis können von Ärztinnen und Ärzten verordnet werden. Die Kosten für die Anwendungen trägt die gesetzliche Krankenversicherung. Bei der Nutzung von deprexis über einen Zeitraum von 90 Tagen berechnet der Anbieter der Anwendung eine Lizenzgebühr in Höhe von 210 € [4], die Kosten für elevida liegen, ebenfalls für einen Nutzungszeitraum von 90 Tagen, bei 243 € [5].

Gesundheitsökonomische Studien, die das Kosten-Nutzen-Verhältnis von mHealth-Anwendungen zur Förderung des Selbstmanagements untersuchen, wurden nicht gefunden.

Weitere Aspekte

Das Autorenteam hebt hervor, dass aus ethischer Perspektive die informierte Einwilligung der Betroffenen in die Nutzung einer mHealth-Anwendung wichtig ist. Auch der Schutz von Daten ist von großer Bedeutung. Hier sollte sichergestellt werden, dass sensible Daten nicht undifferenziert gesammelt und gespeichert werden und dass Unbefugte keinen Zugriff zu diesen Daten haben.

Im HTA-Bericht wird dargestellt, dass Betroffene oft hohe Erwartungen an mHealth-Anwendungen haben. Betroffene wünschen sich, dass sie beispielsweise die Dokumentation körperlicher Parameter (z. B. Blutdruck) vereinfachen, die Steigerung körperlicher Aktivität unterstützen, verlässliche Informationsangebote etwa über Hilfestellungen oder barrierefreie Orte bereithalten, die Kommunikation mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten verbessern oder eine schnellere Anpassung der Medikation ermöglichen. Gleichzeitig ist aber die Skepsis der Betroffenen hoch, dass diese Ziele mit hilfe von mHealth-Anwendungen auch erreicht werden. So wird etwa befürchtet, dass mHealth-Anwendungen wenig benutzerfreundlich, die Inhalte nicht unabhängig von Interessen oder die Anwendungen insgesamt ohne einen nachgewiesenen Nutzen sind.

Einordnung durch das IQWiG

Betroffene richten hohe Erwartungen an mHealth-Anwendungen. Der vorliegende HTA-Bericht zeigt aber, dass die Evidenzbasis zum Nutzen von mHealth-Anwendungen zur Förderung des Selbstmanagements bei Menschen, die an multipler Sklerose erkrankt sind, unzureichend ist.

Von den externen Sachverständigen wurde auf Basis der Studie Goodwin 2020 [6] 1 Anhaltspunkt für den Nutzen einer mHealth-Anwendung mit Erinnerungsfunktion für den Endpunkt „Vergessen intendierter Verhaltensweisen“ abgeleitet. In dieser Studie wurden in der Interventionsgruppe Textnachrichten an die Teilnehmerinnen und Teilnehmer versendet, die z. B. an die Medikamenteneinnahme erinnern sollen. Die Kontrollgruppe erhielt bspw. Sportnachrichten als Textnachricht. Eine Erinnerungsfunktion kann zwar ein sinnvoller Bestandteil einer mHealth-Anwendung zum Selbstmanagement sein. Eine solche Funktion allein, die heute zudem nahezu jedes Mobiltelefon bietet, entspricht aber nicht den Ansprüchen an eine mHealth-Anwendung zur umfassenden Förderung des Selbstmanagements.

Die externen Sachverständigen leiten darüber hinaus aus 2 Studien [7,8] einen 2. Anhaltspunkt für ein verhaltenstherapeutisch ausgerichtetes Online-Programm im Vergleich zu „treatment as usual“ für die Verbesserung von Depressionssymptomen ab. Bei dem Endpunkt Schwere der Depression handelt es sich um einen relevanten krankheitsnahen Endpunkt. Die Relevanz der Ergebnisse dieser Studien kann aber nur eingeschränkt interpretiert werden. So werden in beiden Studien zwar statistisch signifikante Effekte berichtet. Es bleibt aber unklar, ob die Effekte sicher in einem Bereich liegen, der für die Betroffenen spürbar ist.

Selbstmanagement, so die Beschreibung der externen Sachverständigen im HTA-Bericht, „bezeichnet die Kompetenz, die eigene persönliche und berufliche Entwicklung weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen zu gestalten und adressiert damit das bioethische Prinzip der Autonomie des Individuums. Dazu gehören Teilkompetenzen wie zum Beispiel selbständige Motivation, Zielsetzung, Planung, Zeitmanagement, Organisation, Lernfähigkeit und Erfolgskontrolle durch Feedback.“ Nur eine der in den HTA-Bericht eingeschlossenen Studien untersucht eine mHealth-Anwendung, die tatsächlich mehrere Bestandteile eines so verstandenen Selbstmanagements adressiert. Die in der Studie von Miller 2010 [9] untersuchte mHealth-Anwendung umfasst z. B. ein Messaging System für die Kommunikation zwischen Betroffenen und Ärztinnen bzw. Ärzten und ein Tool für die Bewertung, Dokumentation und Analyse von Symptomveränderungen. Ebenso erinnert das System an anstehende Termine und stellt Informationen für deren Vorbereitung zur Verfügung. In dieser Studie werden aber keine statistisch signifikanten Ergebnisse berichtet.

Das Autorenteam des HTA-Berichts weist auf mehrere laufende Studien hin. Hier ist zu hoffen, dass diese tatsächlich auch Ergebnisse zu relevanten Endpunkten berichten und so den Wissensstand zum Nutzen und Schaden von mHealth-Anwendungen verbessern können.

Wie geht es weiter?

mHealth-Anwendungen konkurrieren gemeinsam mit anderen Interventionen um begrenzte Ressourcen im Gesundheitswesen. Es wäre daher wünschenswert, wenn mindestens für potenziell auch schädliche mHealth-Anwendungen – also solche, die eine Untersuchungs- oder Behandlungsmethode darstellen oder die Behandlung unterstützen sollen (z. B. Apps zur Therapie von Depressionen) – vor der Kostenübernahme ein Nachweis eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses durch valide Vergleichsstudien erfolgt. Dass ein solcher Nachweis grundsätzlich möglich ist, wurde in dem vorliegenden HTA-Bericht gezeigt.

Literatur

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.

2. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie [online]. 2017 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_1.pdf.

3. Lorig KR, Holman HR. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. Ann Behav Med 2003; 26(1): 1-7. https://dx.doi.org/10.1207/S15324796ABM2601_01.

4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Deprexis [online]. 2022 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/450.

5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Elevida [online]. 2022 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/419.

6. Goodwin RA, Lincoln NB, das Nair R et al. Evaluation of NeuroPage as a memory aid for people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. Neuropsychol Rehabil 2020; 30(1): 15-31. https://dx.doi.org/10.1080/09602011.2018.1447973.

7. Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E et al. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Psychiatry 2015; 2(3): 217-223. https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00049-2.

8. Cooper CL, Hind D, Parry GD et al. Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. Trials 2011; 12: 259. https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-12-259.

9. Miller DM, Moore SM, Fox RJ et al. Web-based self-management for patients with multiple sclerosis: a practical, randomized trial. Telemed J E Health 2011; 17(1): 5-13. https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1089/tmj.2010.0133.

HTA-Kernaussagen

Fragestellung des HTA-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements bei Patient:innen mit Multipler Sklerose,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und der Kosteneffektivität von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements bei Patient:innen mit multipler Sklerose,
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der Nutzung von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements verbunden sind.

Schlussfolgerungen des HTA-Berichts

In der Sichtung der Evidenz wurden 11 überwiegend kleine Studien gefunden, in denen m-health Interventionen geprüft wurden, die das Selbstmanagement und in diesem Kontext insbesondere den Aspekt „Umgang mit neuropsychiatrischen Beschwerden“ bei MS Patient:innen adressieren. Die Studien liefern Anhaltspunkte, dass das Vergessen von intendierten Verhaltensweisen mit Apps mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention sowie Depressionssymptome mit verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ im positiven Sinne beeinflussbar sind. Auch für die Endpunkte psychosoziale Befindlichkeit, Fatigue und kognitive Fähigkeiten wurden in den Studien für verschiedene Apps statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Interventionsgruppen gesehen, allerdings blieb die Stärke der Effekte und damit deren Relevanz unter anderem aufgrund der kleinen Teilnehmerzahlen in den Studien unklar. Für diese und alle weiteren betrachteten Endpunkte ließen sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen von mHealth-Anwendungen bei Patient:innen mit MS ableiten. Auch für einen Nutzen von Apps, die körperliche Bewegung unterstützen sollen, fanden sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen.

Angaben zu unerwünschten Effekten fanden sich nur in zwei Studien. Aus Registereinträgen wurden laufende Studien identifiziert, die es wahrscheinlich erscheinen lassen, dass in 5 Jahren der Nutzen von mhealth-Anwendungen bei MS besser beurteilt werden kann.

Gesundheitsökonomische Evaluationen zu mhealth-Anwendungen bei MS liegen bisher nicht vor. Auch die Bestimmung der Interventionskosten bleibt unsicher, weil diese zu großen Teilen von Entwicklungskosten und Nutzerzahlen abhängen, die in keiner der betrachteten Studien

ausreichend transparent dargestellt wurden. Weitere vergleichbare mhealth-Anwendungen finden sich lediglich für andere Indikationsgebiete, wie z.B. Depression, allerdings sind die Kostendaten nur eingeschränkt auf die Indikation MS übertragbar.

Die identifizierten ethischen Aspekte fallen teilweise allgemeiner aus und sind nicht nur auf mHealth bei MS bezogen, verteilen sich aber über den gesamten Prozess der Entwicklung und des Einsatzes einer mHealth-Anwendung. Sie betreffen auch die Folgen jenseits des konkreten Interventionsziels, insbesondere in Bezug auf das Verhältnis zwischen Ärzt:in und Patient:in. Innerhalb des breiten Spektrums an Themen sind ethische Bedingungen, die die informierte Einwilligung und den Schutz von Daten, aber auch verschiedene erforderliche Maßnahmen zur Qualitätssicherung betreffen, besonders hervorzuheben.

Aus den wenigen Untersuchungen zur Wahrnehmung von mHealth-Möglichkeiten von MS-Betroffenen und zu den sozialen Auswirkungen ergibt sich einerseits eine hohe Erwartungshaltung, anderseits aber auch eine hohe Skepsis, was den wirklichen Nutzen betrifft. Neben allgemeinen Barrieren der Nutzung von mHealth Anwendungen, wurden MS-spezifische gesundheitsbezogene Barrieren häufig thematisiert.

Rechtlich besteht mit dem seit 2020 gültigen DVG und seiner Rechtsverordnung ein Rahmen zur Umsetzung in die Versorgung. Erst im Laufe der Zeit wird sich zeigen, ob die Regelungen praktikabel sind.

Übergreifendes Fazit

MHealth-Anwendungen bieten sowohl aus der Betroffenenperspektive, aus der Perspektive der Versorger und der klinisch Forschenden wie auch gesundheitsökonomisch und juristisch erhebliche Möglichkeiten, die aber gegenwärtig nur in Ansätzen in Studien und nicht in der Versorgung realisiert sind.

Ethische Herausforderungen sind gleichzeitig auch Chancen, wie einerseits die Gewährleistung des Datenschutzes für Einzelne und andererseits das Anstreben eines niedrigschwelligen Zugangs für alle. Dies trifft auf eine hohe Erwartungshaltung bei MS-Patient:innen, wobei die Ergebnisse der Nutzenbewertung eher ihre Skepsis unterstreichen. Bezogen auf die Fragestellung des HTA-Reports, ob die Nutzung von mHealth zu einem besseren Selbstmanagement bei MS führt, lassen sich lediglich Anhaltspunkte für einen Nutzen von Apps mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention hinsichtlich dem Vergessen von intendierten Verhaltensweise und von Apps mit kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ im Hinblick auf die Schwere der Depressionssymptomatik ableiten. Dies ist in erster Linie auf die mehrheitlich mangelhafte Studienqualität zurückzuführen.

Darüber hinaus haben nur wenige Interventionen direkte operative Selbstmanagement-kompetenz adressiert. Einige der registrierten, aktuell durchgeführten Studien haben das Potenzial diese Defizite zu überwinden.

Das digitale Versorgungsgesetz bietet die Chance, dass wirksame mHealth-Lösungen breit in der Versorgung ankommen. Voraussetzung sind Wirksamkeitsbelege aus hochwertigen randomisiert kontrollierten klinischen Studien mit patientenrelevanten Outcomes und angemessenen Kontrollgruppen. Sekundäre Fragen, wie die spezifische Wirkung der Intervention, Moderatoren des Interventionseffekts, das Ausmaß an notwendiger Individualisierung und die Nachhaltigkeit der Wirkung sollten idealerweise in Studien nach dem primären Wirksamkeitsnachweis beleuchtet werden. Ein transparentes Kostenmodell würde darüber hinaus die nachhaltige Implementierbarkeit evidenzbasierter Interventionen in die Versorgung befördern.

Inhaltsverzeichnis

Herausgeberkommentar 6

HTA-Kernaussagen 13

Tabellenverzeichnis 26
Abbildungsverzeichnis 30
Abkürzungsverzeichnis 31

HTA-Überblick 34

1 Hintergrund 34
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag 34
1.2 Medizinischer Hintergrund 34
1.3 Versorgungssituation 38
1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden 40
2 Fragestellungen 41
3 Methoden 42
3.1 Methoden Nutzenbewertung 42
3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung 43
3.3 Methoden ethische Aspekte 44
3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte 45
3.4.1 Soziale Aspekte 45
3.4.2 Rechtliche Aspekte 46
4 Ergebnisse: Nutzenbewertung 47
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung 47
4.2 Ergebnisse Studien zu Messaging Systemen 47
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 47
4.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 48
4.2.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse 49
4.2.4 Ergebnisse für Endpunkt Symptome 49
4.2.5 Ergebnisse für Endpunkt körperliche Funktionen 50
4.2.6 Ergebnisse für Endpunkt Selbstwirksamkeit 50

4.2.7 Ergebnisse für Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität 50
4.2.8 Ergebnisse sonstige Endpunkte 50
4.2.9 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage 51
4.3 Ergebnisse Depressionstherapie 51
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 51
4.3.2 Patientenrelevante Endpunkte 52
4.3.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse 53
4.3.4 Ergebnisse für den Endpunkt Depression 53
4.3.5 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue 54
4.3.6 Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 54
4.3.7 Ergebnisse für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität 54
4.3.8 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität 54
4.3.9 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage 55
4.4 Ergebnisse Fatiguetherapie 56
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 56
4.4.2 Patientenrelevante Endpunkte 56
4.4.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse - Interventionen gegen Fatigue 57
4.4.4 Ergebnisse für den Endpunkt Depression 57
4.4.5 Ergebnisse für den Endpunkt Angst 58
4.4.6 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue 58
4.4.7 Ergebnisse für den Endpunkt Symptome 58
4.4.8 Ergebnisse für den Endpunkt Aktivität 58
4.4.9 Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 59
4.4.10 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität 59
4.4.11 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage 60
4.5 Ergebnisse Kognitionstraining 61
4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 61
4.5.2 Patientenrelevante Endpunkte 61
4.5.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse 62
4.5.4 Ergebnisse für den Endpunkt Depression 63
4.5.5 Ergebnisse für den Endpunkt Angst 63
4.5.6 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue 63
4.5.7 Ergebnisse für den Endpunkt Symptome 63
4.5.8 Ergebnisse für den Endpunkt kognitive Funktionen 64
4.5.9 Ergebnisse für den Endpunkt körperliche Funktionen 65

4.5.10 Ergebnisse für den Endpunkt Selbstwirksamkeit ... 65
4.5.11 Ergebnisse für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 65
4.5.12 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität ... 65
4.5.13 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage ... 66
4.6 Ergebnisse Bewegungstherapie ... 68
4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 68
4.6.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 68
4.6.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ... 69
4.6.4 Ergebnisse für die Endpunkte Depression und Angst ... 70
4.6.5 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue ... 70
4.6.6 Ergebnisse für den Endpunkt Symptome ... 70
4.6.7 Ergebnisse für den Endpunkt körperliche Funktionen ... 70
4.6.8 Ergebnisse für den Endpunkt Aktivität ... 71
4.6.9 Ergebnisse für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 71
4.6.10 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität ... 71
4.6.11 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage ... 71
4.7 Landkarte der Beleglage ... 72
5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung ... 73
5.1 Interventionskosten ... 73
5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen ... 74
6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte ... 75
6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten ... 75
6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten ... 79
6.2.1 Erwartungen und Wünsche von MS-Betroffenen an mhealth und erwartete Vorteile durch deren Nutzung ... 79
6.2.2 Wahrnehmung MS-spezifischer mhealth-Anwendungen durch MS-Betroffene ... 80
6.2.3 Faktoren, die eine Gruppe oder Person unterstützen oder davon abhalten könnten, MS-spezifische mhealth Anwendungen zu nutzen ... 80
6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten ... 82
6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten ... 83
7 Zusammenführung der Ergebnisse ... 84
8 Diskussion ... 90
8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen ... 95
8.2 Kritische Reflexion des Vorgehens ... 96

9 Schlussfolgerung ... 97

HTA-Details ... 99

A1 Projektverlauf ... 99
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts ... 99
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf ... 100
A2 Details der Methoden - Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll ... 104
A2.1 Nutzenbewertung ... 104
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien ... 104
A2.1.1.1 Population ... 104
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention ... 104
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 105
A2.1.1.4 Studientypen ... 105
A2.1.1.5 Studiendauer ... 106
A2.1.1.6 Publikationssprache ... 106
A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss ... 106
A2.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen ... 107
A2.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung ... 107
A2.1.2.1 Informationsquellen ... 107
A2.1.2.2 Selektion relevanter Studien ... 108
A2.1.3 Informationsbewertung und Synthese ... 108
A2.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien ... 108
A2.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ... 109
A2.1.3.3 Metaanalysen ... 109
A2.1.3.4 Sensitivitätsanalysen ... 110
A2.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 110
A2.1.3.6 Aussagen zur Beleglage ... 111
A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung ... 112
A2.2.1 Interventionskosten ... 112
A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte ... 112
A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht 112
A2.2.2.1.1 Studientypen ... 112
A2.2.2.1.2 Publikationssprache ... 113
A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug ... 113

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien ... 113
A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung ... 113
A2.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen ... 114
A2.2.2.3 Informationsbewertung ... 114
A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese ... 114
A2.3 Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte ... 115
A2.3.1 Ethische Aspekte ... 115
A2.3.1.1 Theoretische Grundlage für die Berücksichtigung ethischer Aspekte ... 115
A2.3.1.2 Informationsbeschaffung ... 115
A2.3.1.3 Spektrum ethischer Aspekte und Formulierung konkreter ethischer (Minimal-) Bedingungen ... 115
A2.3.1.4 Informationsaufbereitung ... 116
A2.3.2 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte ... 116
A2.3.2.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen ... 116
A2.3.2.2 Informationsbeschaffung ... 116
A2.3.2.3 Informationsaufbereitung ... 117
A2.3.2.3.1 Soziale Aspekte ... 117
A2.3.2.3.2 Rechtliche Aspekte ... 118
A2.3.2.3.3 Organisatorische Aspekte ... 119
A2.4 Domänenübergreifende Zusammenführung ... 119
A3 Details der Ergebnisse Nutzenbewertung ... 120
A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung ... 120
A3.1.1 Primäre Informationsquellen ... 120
A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken ... 120
Studienregister ... 121
A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 121
A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken ... 121
A3.1.2.2 Autorenanfragen ... 121
A3.1.2.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente ... 122
A3.1.3 Resultierender Studienpool ... 122
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 123
A3.2 Studien zu Messaging Systemen ... 128
A3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 128
A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 128

A3.2.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ... 132
A3.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 132
A3.2.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 133
A3.2.2.2 Ergebnisse: Symptome ... 133
A3.2.2.3 Ergebnisse: körperliche Funktionen ... 135
A3.2.2.4 Ergebnisse: Selbstwirksamkeit ... 136
A3.2.2.5 Ergebnisse: Lebensqualität ... 136
A3.2.2.6 Ergebnisse: Patient:innenzufriedenheit ... 138
A3.2.2.7 Unerwünschte Ereignisse ... 138
A3.2.3 Metaanalysen ... 138
A3.2.4 Sensitivitätsanalysen ... 138
A3.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 138
A3.3 Studien zur Depressionstherapie ... 139
A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 139
A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 139
A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ... 144
A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 144
A3.3.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 144
A3.3.2.2 Ergebnisse: Depression ... 145
A3.3.2.3 Ergebnisse: Fatigue ... 145
A3.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse ... 146
A3.3.2.5 Ergebnisse: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 147
A3.3.2.6 Ergebnisse: MS-spezifische Lebensqualität ... 148
A3.3.3 Metaanalysen ... 149
A3.3.4 Sensitivitätsanalysen ... 149
A3.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 149
A3.4 Studien zur Fatiguetherapie ... 150
A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 150
A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 150
A3.4.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ... 153
A3.4.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 153
A3.4.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 153
A3.4.2.2 Ergebnisse: Depression ... 154

A3.4.2.3 Ergebnisse: Angst ... 154
A3.4.2.4 Ergebnisse: Fatigue ... 155
A3.4.2.5 Ergebnisse: Symptome ... 156
A3.4.2.6 Ergebnisse: Aktivität ... 157
A3.4.2.7 Ergebnisse: Unerwünschte Ereignisse ... 157
A3.4.2.8 Ergebnisse: Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 158
A3.4.3 Metaanalysen ... 159
A3.4.4 Sensitivitätsanalysen ... 159
A3.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 160
A3.5 Studien zu Kognitionstraining ... 161
A3.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 161
A3.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 161
A3.5.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ... 169
A3.5.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 169
A3.5.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 170
A3.5.2.2 Ergebnisse: Depression ... 171
A3.5.2.3 Ergebnisse: Angst ... 171
A3.5.2.4 Ergebnisse: Fatigue ... 172
A3.5.2.5 Ergebnisse: Symptome ... 173
A3.5.2.6 Ergebnisse: Kognitive Funktionen ... 174
A3.5.2.7 Ergebnisse körperliche Funktionen ... 176
A3.5.2.8 Ergebnisse Selbstwirksamkeit ... 177
A3.5.2.9 Ergebnisse: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 178
A3.5.2.10 Ergebnisse: MS-spezifische Lebensqualität ... 178
A3.5.3 Metaanalysen ... 181
A3.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 181
A3.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 181
A3.6 Studien zur Bewegungstherapie ... 182
A3.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 182
A3.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 182
A3.6.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ... 187
A3.6.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 187
A3.6.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 188
A3.6.2.2 Ergebnisse: Depression ... 188

A3.6.2.3 Ergebnisse: Angst ... 188
A3.6.2.4 Ergebnisse: Fatigue ... 189
A3.6.2.5 Ergebnisse: Symptome ... 189
A3.6.2.6 Ergebnisse: Körperliche Funktionen ... 190
A3.6.2.7 Ergebnisse: Aktivitäten ... 192
A3.6.2.8 Ergebnisse: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 192
A3.6.2.9 Ergebnisse: MS-spezifische Lebensqualität ... 193
A3.6.3 Metaanalysen ... 193
A3.6.4 Sensitivitätsanalysen ... 193
A3.6.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 193
A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung ... 194
A4.1 Bestimmung der Interventionskosten ... 194
A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen ... 195
A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung ... 195
A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen ... 195
A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 196
A4.2.1.3 Resultierender Studienpool ... 196
A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte. 197
A5.1 Ethische Aspekte ... 197
A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie ... 197
A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte ... 197
A5.1.3 Ethische Bewertung von mhealth: weitere (Minimal-)Bedingungen ... 218
A5.2 Soziale Aspekte ... 222
A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie ... 222
A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte ... 222
A5.3 Rechtliche Aspekte ... 226
A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie ... 226
A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte ... 226
A5.3.2.1 Regulatorien mit Blick auf den Hersteller einer Gesundheits-App ... 226
A5.3.2.1.1 Gesundheits-Apps als Medizinprodukte ... 226
A5.3.2.1.2 Datenschutzrechtliche Aspekte ... 230
A5.3.2.1.2.1 Haftung der Hersteller:in ... 231
A5.3.2.1.2.2 Gesundheits-Apps in der Behandlung ... 232
A5.3.2.1.3 Klinische Studien ... 233
A5.3.2.1.4 Kostenübernahme durch Krankenkassen ... 234
A5.3.2.1.5 Strafbarkeiten ... 235

A5.4 Organisatorische Aspekte ... 237
A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie ... 237
A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte ... 237
A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht ... 239
A6.1 Die App PatientConcept sollte in den HTA-Bericht aufgenommen werden ... 239
A6.2 Im HTA-Bericht werden unterschiedliche Definitionen von Selbstmanagement verwendet ... 239
A6.3 Die methodische Grundlage für den HTA-Bericht ist nicht klar ... 240
A6.4 Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung des Nutzens von Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGAs) ist nicht angemessen ... 240
A6.5 Fehlerhafte Dokumentation der Literaturrecherche zur Nutzenbewertung ... 241
A6.6 Kategorisierung der Evidenzlage nach Beleglage ... 241
A6.7 Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Studie Pöttgen 2018 ist nicht korrekt ... 242
A6.8 Veraltete Studien als Grundlage für die Nutzenbewertung ... 242
A6.9 „Value-based pricing“ als Modell der Wahl zur Bestimmung der Interventionskosten; fehlerhaft abgeschätzte Entwicklungskosten ... 243
A6.10 Depression (und andere psychiatrische Erkrankungen) sind keine angemessenen Vergleichsindikationsgebiete für gesundheitsökonomische Betrachtungen zu Apps, die bei Patient:innen mit MS eingesetzt werden ... 243
A6.11 EUNetHTA-Toolkit nicht geeignet für die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von ökonomischen Einzelstudien ... 244
A6.12 Die Bestimmung der Interventionskosten steht nicht auf einer validen Datengrundlage ... 244
A6.13 Unterschiedliche Vorgehensweise bei Bestimmung von Interventionskosten und Kosteneffektivität ... 245
A6.14 Interoperabilität und Barrierefreiheit fehlen bei Prüffragen für die ethische Bewertung ... 245
A6.15 Die Evidenzgrundlage für die Apps elevida® und deprexis® ist besser als für andere Apps ... 246
A6.16 Forderung nach aktiven Plazebo-Kontrollen ist wissenschaftlich nicht begründbar ... 246
A6.17 Reine Online-Studien bedingen keinen Bias durch Selektionseffekte ... 247
A7 Literatur ... 247
A8 Topics des EUnetHTA Core Models ... 261
A9 Studienlisten ... 262
A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung ... 262

A9.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten 262
A9.1.2 Publikationen mit Ausschlussgründen 262
A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung 268
A9.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten 268
A9.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen 268
A9.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten 269
A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten 269
A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten 270
A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten 273
A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten 275
A10 Suchstrategien 276
A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung 276
A10.1.1 Bibliografische Datenbanken 276
A10.1.2 Studienregister 279
A10.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomische Bewertung 280
A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers 283

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Themen und Fragestellungen für die Aufarbeitung sozialer Aspekte 46
Tabelle 2: Nutzenbewertung Studienübersicht 47
Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Messaging-Systeme 48
Tabelle 4: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Messaging-Systeme 51
Tabelle 5: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Depressionstherapie 52
Tabelle 6: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Depressionstherapie 55
Tabelle 7: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Fatiguetherapie 57
Tabelle 8: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Fatiguetherapie 60
Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Kognitionstraining 62
Tabelle 10: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Kognitionstraining 66
Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Bewegungstherapie 69
Tabelle 12: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Bewegungstherapie 71
Tabelle 13: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte 72
Tabelle 14: Anwendbare Minimalbedingungen für die in der Nutzenbewertung untersuchten mhealth-Lösungen bei MS 76
Tabelle 15: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 106
Tabelle 16: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit 112
Tabelle 17: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung 113
Tabelle 18: Themen und Fragestellungen für die Aufarbeitung sozialer Aspekte 118
Tabelle 19: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 121
Tabelle 20: Übersicht zu Autorenanfragen 122
Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung 122
Tabelle 22: In der Informationsbeschaffung von 38 identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse 124
Tabelle 23: Messaging Systeme - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 128
Tabelle 24: Messaging Systeme - Charakterisierung der Interventionen 130
Tabelle 25: Messaging Systeme - Ein- / Ausschlusskriterien für Patient:innen in der Studie 130

Tabelle 26: Messaging Systeme - Charakterisierung der Studienpopulation, übergreifend . 131
Tabelle 27: Messaging Systeme - Charakterisierung der Studienpopulation, interventionszielspezifisch ... 131
Tabelle 28: Messaging Systeme - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ... 132
Tabelle 29: Messaging Systeme - Ergebnisse Psychosoziale Belastung ... 133
Tabelle 30: Messaging Systeme - Ergebnisse subjektive Gedächtnisleistung ... 134
Tabelle 31: Messaging Systeme - Ergebnisse Anpassung an Gedächtnisprobleme ... 134
Tabelle 32: Messaging Systeme - Ergebnisse körperliche Funktionen ... 135
Tabelle 33: Messaging Systeme - Ergebnisse Selbstwirksamkeit ... 136
Tabelle 34: Messaging Systeme - Ergebnisse generische Lebensqualität ... 136
Tabelle 35: Messaging Systeme - Ergebnisse Patient:innenzufriedenheit ... 138
Tabelle 36: Depressionstherapie - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ... 139
Tabelle 37: Depressionstherapie - Charakterisierung der Interventionen ... 140
Tabelle 38: Depressionstherapie - Ein-/Ausschlusskriterien für Patient:innen in den Studien ... 141
Tabelle 39: Depressionstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen - übergreifend ... 142
Tabelle 40: Depressionstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen - interventionszielspezifisch ... 143
Tabelle 41: Depressionstherapie - Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 144
Tabelle 42: Depressionstherapie - Ergebnisse Schwere der Depression ... 145
Tabelle 43: Depressionstherapie - Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue ... 145
Tabelle 44: Depressionstherapie - Suizidalität als unerwünschtes Ereignis ... 146
Tabelle 45: Depressionstherapie - Ergebnisse generische Lebensqualität ... 147
Tabelle 46: Depressionstherapie - Ergebnisse MS-spezifische Lebensqualität ... 148
Tabelle 47: Fatiguetherapie - Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ... 150
Tabelle 48: Fatiguetherapie - Charakterisierung der Intervention ... 151
Tabelle 49: Fatiguetherapie - Ein- / Ausschlusskriterien für Patient:innen in der Studie ... 151
Tabelle 50: Fatiguetherapie - Charakterisierung der Studienpopulation - übergreifend ... 152
Tabelle 51: Fatiguetherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen - interventionszielspezifisch ... 152
Tabelle 52: Fatiguetherapie - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ... 153
Tabelle 53: Fatiguetherapie - Ergebnisse Depression ... 154
Tabelle 54: Fatiguetherapie - Ergebnisse Angst ... 154
Tabelle 55: Fatiguetherapie - Ergebnisse Schweregrad von Fatigue ... 155
Tabelle 56: Fatiguetherapie - Ergebnisse subjektive kognitive Beeinträchtigung ... 156
Tabelle 57: Fatiguetherapie - Ergebnisse Aktivitätsindex ... 157

Tabelle 58: Fatiguetherapie - Ergebnisse unerwünschte Ereignisse 157
Tabelle 59: Fatiguetherapie - Ergebnisse MS spezifische Lebensqualität 158
Tabelle 60: Kognitionstraining - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 161
Tabelle 61: Kognitionstraining - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien 163
Tabelle 62: Kognitionstraining - Ein- /Ausschlusskriterien für Patient:innen in den Studien 165
Tabelle 63: Kognitionstraining - Charakterisierung der Studienpopulation - übergreifend .. 167
Tabelle 64: Kognitionstraining - Charakterisierung der Studienpopulationen - interventionszielspezifisch 168
Tabelle 65: Kognitionstraining - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial 169
Tabelle 66: Kognitionstraining - Ergebnisse Depression 171
Tabelle 67: Kognitionstraining - Ergebnisse Angst 171
Tabelle 68: Kognitionstraining - Ergebnisse Fatigue 172
Tabelle 69: Kognitionstraining - Selbstwahrgenommene kognitive Funktionsfähigkeit 173
Tabelle 70: Kognitionstraining - Objektive kognitive Funktionen, Composite-Scores 174
Tabelle 71: Kognitionstraining - Objektive kognitive Funktionen, Einzeltests 175
Tabelle 72: Kognitionstraining - Ergebnisse körperliche Funktion 176
Tabelle 73: Kognitionstraining - Ergebnisse Selbstwirksamkeit 177
Tabelle 74: Kognitionstraining - Ergebnisse generische Lebensqualität 178
Tabelle 75: Kognitionstraining - Ergebnisse MS-spezifische Lebensqualität 178
Tabelle 76: Bewegungstherapie - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 182
Tabelle 77: Bewegungstherapie - Charakterisierung der Interventionen 184
Tabelle 78: Bewegungstherapie - Ein- /Ausschlusskriterien für Patient:innenin den Studien 185
Tabelle 79: Bewegungstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen, übergreifend 186
Tabelle 80: Bewegungstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen, interventionszielspezifisch 186
Tabelle 81: Bewegungstherapie - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial 187
Tabelle 82: Bewegungstherapie - Ergebnisse Depression 188
Tabelle 83: Bewegungstherapie - Ergebnisse Angst 188
Tabelle 84: Bewegungstherapie - Ergebnisse Fatigue 189
Tabelle 85: Bewegungstherapie - Ergebnisse Schmerzen 189
Tabelle 86: Bewegungstherapie - Ergebnisse EDSS 190
Tabelle 87: Bewegungstherapie - Ergebnisse Gehfähigkeit 190
Tabelle 88: Bewegungstherapie - Ergebnisse Spastik 191
Tabelle 89: Bewegungstherapie - Ergebnisse Beweglichkeit 191

Tabelle 90: Bewegungstherapie - Ergebnisse Aktivitäten 192
Tabelle 91: Bewegungstherapie - Ergebnisse generische gesundheitsbezogene Lebensqualität 192
Tabelle 92: Bewegungstherapie - Ergebnisse MS-spezifische Lebensqualität 193
Tabelle 93: Kosten von E-Interventionen gegen Depression 194
Tabelle 94: Ethische Aspekte bei mhealth-Lösungen bei MS 198
Tabelle 95: Anwendbare Minimalkriterien für mhealth-Lösungen bei MS (Ergänzung zu den acht in Tabelle 14 (6.1) dargestellten Minimalbedingungen) 219
Tabelle 96: Weitere anwendbare Kriterien für die ethische Bewertung von mhealth-Lösungen bei MS 220
Tabelle 97: Informationsaufbereitung und Ergebnisse sozialer Aspekte 223
Tabelle 98: Zusammenfassung relevanter rechtlicher Aspekte 236
Tabelle 99: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten 237
Tabelle 100: Domänen des EUnetHTA Core Models 261
Tabelle 101: Suchstrategie Ovid Medline 276
Tabelle 102: Suchstrategie Ovid Medline, In-Process Citations, non-indexed, Epub Ahead of Print 277
Tabelle 103: Suchstrategie Embase 278
Tabelle 104: Suchstrategie Cochrane Library 278
Tabelle 105: Suchstrategie Health Technology Assessment Database 279
Tabelle 106: Suchstrategie ClinicalTrials.gov 280
Tabelle 107: Suchstrategie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal 280
Tabelle 108: Recherchestrategie Medline, Ökonomie 280
Tabelle 109: Recherchestrategie Embase, Ökonomie 281
Tabelle 110: Recherchestrategie Health Technology Assessment Database, Ökonomie 282

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion - enbewertung 120
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – Gesundheitsökonomische Bewertung 196

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A-Level	Advanced Level
ACR	Adaptive Cognitive Remediation
AMEDO	Adaption to Memory Difficulties Outcome (Questionnaire)
App	Application (Computerprogramm, Anwendung)
BDI	Beck's Depression Inventory (Becksches Depressionsinventar)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test Revised
CCBT	Computerized Cognitive Behavioural Therapy
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
ECog	Everyday Cognition Scale
EBDIMS	Evidence Based Decision Support in MS
EDSS	Expanded Disability Status Scale
E-Health	ElectronicHealth
EMQ	Everyday Memory Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FAI	Frenchay Activity Index
FAMS	Functional Assessment of MS
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functioning (Chalder Skala)
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCSE	General Certificate of Secondary Education
GHQ	General Health Questionnaire
GLTEC	Godin Leisure Time Exercise Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale

Abkürzung	Bedeutung
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HAQUAMS	Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MAS	Modified Ashworth Scale
MCID	Minimally Clinically Important Difference
MDR	Medical Devices Regulation
mhealth	mobile-health
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSNQ	Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire
MSSE	MS Self Efficacy (Scale)
MSWS	MS Walking Scale
MW	Mittelwert
NVQ	National Vocational Qualifications
PAM-13	Patient Activation Measure, 13 Items
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclersosis (primär progressive MS)
PRO	Patient Reported Outcomes (von Patient:innen berichtete/gemessene Endpunkte)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing Remitting Muliple Sclerosis (schubförmige MS)
SBQ-R	Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDTM	Symbol Digit Modalities Test
SIP	Sickness Impact Profile
SOC	Patient and Social Aspects (Domäne EUNetHTA Core Model)
SPMS	Sekundary progressive Multiple Sclerosis (sekundär progressive MS)
SRT	Selective Reminding Test
ST	Stroop Test

Abkürzung	Bedeutung
TAU	Treatment as Usual
UK	United Kingdom
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USE-MS	Unidimensional Self-Efficacy Scale for MS
VAS	Visuelle Analogskala
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHO-QoL BREF	World Health Organisation Quality of Life Assessment-BREF

HTA-Überblick

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

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

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

Einmal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patient:innenvertreterinnen sowie Bürger:innen bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des IQWiG (www.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patient:innen haben.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun-entzündliche und degenerative Erkrankung des Zentralen Nervensystems, an der in 2015 nach Daten des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung 223.000 Personen (inkl. privat versicherter Patient:innen ca. 240.000) in Deutschland meist im jungen Erwachsenenalter erkrankt waren [1]. Die Ursachen der MS sind bis heute nicht geklärt, ein Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren wird angenommen, wobei offen ist, ob die Autoimmunreaktion primär den entzündlich degenerativen Prozess auslöst oder eine Reaktion auf einen degenerativen Prozess darstellt. MS verläuft bei circa 85% der Betroffenen erst in Schüben, später dann chronisch progredient

[2,3]. Im Vordergrund stehen zu Beginn Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen und motorische Defizite, im weiteren Verlauf Fatigue, Lähmungen und Blasenstörungen [4]. Dabei variieren die Kernbeschwerden als auch der Verlauf erheblich von sehr gutartigen Formen ohne Beeinträchtigungen über Jahrzehnte bis hin zu malignen Formen mit schweren Beeinträchtigungen nach wenigen Jahren [5]. Eine frühe Prognoseabschätzung ist extrem schwierig [6]. Im Verlauf der Erkrankung, manchmal aber auch schon sehr früh treten erhebliche neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen, Ermüdbarkeit (Fatigue) und kognitive Störungen auf, die zusätzliche Verunsicherung auslösen. Diese Unsicherheiten und die daraus resultierenden psychischen Belastungen wiederum können sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken. Zur Belastung der Patient:innen tragen darüber hinaus die Therapielandschaft mit anhaltenden Neuzulassungen von Medikamenten und dadurch entstehende hochkomplexe Entscheidungssituationen bei.

Durch neue Diagnosekriterien, die so genannten McDonald-Kriterien, zuletzt 2016 revidiert [7], ist eine immer frühere Diagnosestellung möglich, wobei nach wie vor kein eindeutig krankheitsdefinierender Marker existiert. Eine Dissemination des Erkrankungsprozesses in Raum und Zeit ist für die Diagnosestellung ausschlaggebend. Goldstandard zur Diagnosesicherung ist das Auftreten eines zweiten Schubes. Wurde bis 2005 die Diagnose vor allem durch das Auftreten von zwei Krankheitsschüben in unterschiedlichen neurologischen Funktionssystemen gestellt, so haben Kernspintomographie und zuletzt der Liquorbefund die klinischen räumlichen und zeitlichen Kriterien ergänzt. Mittlerweile ist eine Diagnosestellung nach einem Erstereignis möglich.

Eine verlässliche Prognoseeinschätzung bleibt extrem schwierig. Verlaufsform und Lebensalter sowie Läsionslast im ersten zerebralen und spinalen Kernspintomogramm können hier begrenzt Hinweise liefern [5,8]. Alle großen Kohortenstudien zum natürlichen Verlauf sind vor der Etablierung der neuen Diagnosekriterien seit 2005 begonnen worden und liefern nur sehr begrenzt prognostische Informationen für einen heute erkrankten Betroffenen [6]. Da mehr als 20 Jahre Krankheitsverlaufsuntersuchung notwendig sind, um eine valide Abschätzung des Auftretens von Meilensteinen der Beeinträchtigung zu ermöglichen, sind populationsbasierte Kohortenstudien extrem aufwendig. Verschiedene internationale Register versuchen diese Lücke zu füllen.

Aufgrund der heterogenen Präsentation ist eine einheitliche, valide und veränderungssensitive Verlaufsdokumentation hoch komplex. Nachdem die Limitationen eines standardisierten neurologischen Untersuchungsinstrumentes mit einem Summenfunktionsscore, dem EDSS (Expanded Disability Status Scale Score) deutlich wurden [9], sind in den letzten 20 Jahren verschiedene raterbasierte Erhebungsinstrumente eingesetzt worden. Diese erheben mit einem standardisierten Test bspw. Mobilität im 7,5m Gehtest oder im Seiltänzergang für 3,5m auf Zeit (Timed-tandem walk). Mobilität, Handfunktion und

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurden im Multiple Sclerosis Functional Composite zusammengefasst [10]. Diese Tests werden von einer Studienschwester oder einer technischen Hilfskraft durchgeführt und sind mittlerweile anerkannte sekundäre Endpunkte von Therapiestudien. Seit einiger Zeit werden auch App-basierte Messsysteme wie z.B. Schrittzähler verwendet [11].

2021 wurden zwei weitere Hochpreistherapeutika (Siponimod, Ozanimod) zusätzlich zu den bereits 18 zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika zugelassen. Diese Therapieoptionen machen in der Frühphase 2/3 der Krankheitskosten aus, die bei ca. 20.000€ p.a. pro Patient:in liegen [12]. Diese Immuntherapien senken zwar die Schubrate, der langfristige Nutzen auf die bleibende Beeinträchtigung/Behinderung ist hingegen nicht gut belegt [13,14]. Dennoch wird eine Frühtherapie empfohlen [15,16]. Allerdings liegt die Adhärenz zur Immuntherapie in den ersten zwei Jahren nur bei 30-50% [17]. Neben den Immuntherapien hat die Rehabilitation eine Schlüsselbedeutung im Erhalt von Aktivität und Teilhabe, vor allem die Physiotherapie und Sporttherapie, aber auch neuropsychologische und psychotherapeutische Interventionen. Die Evidenz für einen längerfristigen Nutzen der Neurorehabilitation allgemein als auch der neuropsychologischen Rehabilitation im Besondern ist jedoch umstritten [18,19]. Ebenso werden symptomatisch medikamentöse Therapien, bspw. zur Therapie von Blasenstörungen und Spastik eingesetzt. Auch hier ist die Datenlage schwierig [20].

Der Begriff Selbstmanagement bezeichnet die Kompetenz, die eigene persönliche und berufliche Entwicklung weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen zu gestalten und adressiert damit das bioethische Prinzip der Autonomie des Individuums. Dazu gehören Teilkompetenzen wie zum Beispiel selbständige Motivation, Zielsetzung, Planung, Zeitmanagement, Organisation, Lernfähigkeit und Erfolgskontrolle durch Feedback. Lorig und Holman unterscheiden im medizinischen Kontext drei Kategorien: medizinisches Management (z.B. Medikamente, Blutdruckmessen, Sport), Rollenmanagement (z.B. Arbeit, Freunde, Familie), Emotionsmanagement (z.B. Depression, Angst). Dazu sind 6 Kernkompetenzen erforderlich: Problemlösen, Entscheiden, Ressourcen nutzen, Kommunikation mit Gesundheitswesen, Handlungsplanung, Auswahl und Nutzung von persönlich passenden Selbstmanagementtechniken [21]. Im Kontext dieses HTA werden mHealth Interventionen betrachtet, die den drei Kategorien von Lorig und Holmann zuzuordnen sind und von Patient:innen selbst umgesetzt werden können. Dazu können verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Programme ebenso gehören wie selbstständig umzusetzende Kognitionstrainings oder Fitnessübungen.

Die Digitalisierung stellt eine der größten Herausforderungen für die Gesellschaft dar. Auch in der Medizin ist diese Entwicklung von hoher Bedeutung und wird mit dem Begriff E-Health zusammengefasst. Mobile Health (mhealth) als ein Darbietungsmodus von E-Health bezieht

sich auf mobile Informations- und Kommunikationstechnologien, die typischerweise Kurznachrichtendienste und Smartphone-Applikationen (Apps) für Gesundheitsangebote einsetzen.

Über das Internet bereitgestellte Werkzeuge und Interventionen haben aus verschiedenen Gründen bei MS ein hohes Potenzial [22-25]:

Erstens gehören Menschen mit MS zu den Patient:innen mit hoher Internet-Affinität [26,27]. Die meisten MS-Betroffenen haben eine hohe Kompetenz, selbst komplexe E-Health-Tools aufgrund ihres jungen Alters und ihrer geringen Behinderung in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs zu handhaben.

Zweitens sind die meisten MS-Betroffenen ambivalent, wenn es darum geht, sich häufig in medizinischen Einrichtungen vorzustellen. Zu Beginn der Erkrankung sind Bildung, berufliche Karriere oder Familienleben die wichtigsten Prioritäten. In späteren Stadien können Symptome wie Mobilitätseinschränkungen sowie Müdigkeit (Fatigue) Arztbesuche erschweren. Darüber hinaus kann der Zugang zur Gesundheitsversorgung stark von der regionalen Infrastruktur abhängen. Während für Menschen mit Behinderung, die in der Nähe eines MS-Zentrums leben, ein hohes Maß an individueller Unterstützung bereitsteht, ist dies für viele Menschen mit Behinderung in ländlichen Gebieten nicht der Fall. MS führt zu sehr unterschiedlichen Hauptbeschwerden und nicht überall ist eine Expertin oder ein Experte vorhanden. Unter diesen Umständen ermöglichen E-Health-Applikationen - sofern sie sich als wirksam erweisen - einen schnellen Zugang zu spezifischer Versorgung auch in abgelegenen Gebieten.

Drittens ist eine Erfassung der Beschwerdeentwicklung aufgrund der mannigfaltigen Symptome, die oft nur schwer objektivierbar sind, zusätzlich schwierig. Mhealth-Monitoringinstrumente wie Apps und Sensoren (z.B. für Bewegungen, Temperatur, Herzschlag, zusammengefasst als „Sensoring“) bieten hier ein hohes Potenzial. Weidemann et al. (2019) fassten die aktuellen Entwicklungen zu diesen Aspekten zusammen, resümieren aber, dass „bei dem Großteil der bereits bisher zur Verfügung stehenden Sensorik eine weitergehende innovativ technologische Konzeptoptimierung notwendig sei“ [28].

Viertens bedürfen die meisten medizinischen Interventionen, von Immuntherapie bis hin zur körperlichen Betätigung, einer partizipativen Entscheidungsfindung und langfristigen Adhärenz. Hier können digitale Informationsinstrumente dazu beitragen, dass in dem sich schnell entwickelnden Forschungs- und Therapiefeld MS Informationen zu Betroffenen gelangen. Durch Tailoring (individuelle Anpassung), Interaktivität und interpersonale Ansprache können mhealth-Applikationen besser als Printinformationen sicherstellen, dass die Informationen die intendierten Zielgruppen erreichen. Damit können mhealth-

Applikationen ein wesentlicher Baustein für informierte Entscheidungen und damit für ein shared-decision making und Adhärenz im MS-Management sein [29].

Demgegenüber stellen höheres Alter und geringe Bildung Risiken im Umgang mit mhealth-Anwendungen dar. Informationsfülle und Unsicherheit in der Qualitätsbewertung triggern Ängste [30] aber auch überhöhte Hoffnungen bis hin zu fehlerhaften Selbstdiagnosen und Therapien [31]. mhealth-Angebote sind oft mit nicht unerheblichen datenschutzrechtlichen Risiken behaftet. Oftmals bleibt unklar, welche Daten genau erhoben werden, wer auf sie zugreift und wie sie geschützt werden. Der zuverlässige Zugriff und die Funktionalität als auch die rechtliche Verantwortlichkeit für möglicherweise getriggerte Gesundheitsentscheidungen sind ebenfalls kritische Bereiche im Zusammenhang mit mhealth-Angeboten. Darüber hinaus scheint die Einstellung der betreuenden Ärztinnen und Ärzte eine Rolle in der Nutzung von mhealth-Technologien zu spielen [31].

Die meisten mhealth-Anwendungen für Patient:innen mit MS sind in den Bereichen Information, Monitoring und Therapie zu finden. Kommunikationshilfen, z. B. mit Gesundheitsversorgern, sind bislang nur in wenigen lokalen Projekten realisiert (Bsp. www.patient-concept.app). In der Zusammenfassung und Schlussfolgerung aus ihrer Literaturübersicht über 18 Studien aus den Jahren 2005-2015 beziehen sich Fricke und Apolinario-Hagen (2016) auf die Funktion der Informationsvermittlung durch mobile Health Anwendungen und fordern eine akzeptierende Haltung von Ärztinnen und Ärzten sowie Therapeutinnen und Therapeuten. Den Nutzen von Monitoring- wie auch Therapie-applikationen sehen sie als bislang nicht überzeugend belegt an [31].

Im Rahmen dieses HTA-Berichts werden als mhealth-Interventionen Applikationen solche Anwendungen betrachtet, die grundsätzlich smartphonefähig sind bzw. auf einem mobilen digitalen Endgerät, wie einem Tablet oder Laptop anwendbar sind oder eine tragbare Sensortechnologie enthalten. Mhealth-Interventionen können allein durch ihren Informationsgehalt Selbstmanagementmöglichkeiten, wie die Auswahl von Versorgungsangeboten, die Auswahl von Therapien stärken. Durch Selbstquantifizierungs-instrumente der mhealth-Anwendungen besteht eine Selbstreflexions- und Feedbackmethode, die möglicherweise für ein besseres Selbstmanagement genutzt werden kann. Aber auch kognitiv-behaviorale Interventionen adressieren Selbstmanagement-kompetenzen durch ihren metakognitiven Ansatz. Betroffene können eigene Emotionen und Verhaltensweisen verstärkt reflektieren, möglicherweise in Frage stellen und modifizieren.

1.3 Versorgungssituation

Der Bundesverband der Selbsthilfe (DMSG) bietet neben Standard-Webseiteninformationen spezifische Applikationen zur Information (virtuelle MS-Klinik, ms-tv mit Erklärfilmen), zum Symptommonitoring sowie ein kognitives Training an. Einige MS-Zentren und Praxen

betreiben eigene Health-Applikationen (Bsp. www.patient-concept.app), die vor allem Kommunikation und ein Erinnerungssystem zur Dokumentation von Visiten und Laborparametern beinhalten. Darüber hinaus gibt es ein kaum überschaubares Angebot an Apps für MS-Patient:innen, die größtenteils frei verfügbar sind. Fricke und Apolinario-Hagen (2016) [31] recherchierten am 22.5.2016 mehr als 60 MS-Apps im Google-Play Store. Die wenigsten Applikationen, inklusive derer der Selbsthilfe, sind in irgendeiner Form evaluiert.

Bis 2020 waren digitale Gesundheitsanwendungen nur im Einzelantragsverfahren erstattungsfähig. Durch das „Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation“ (Digitale-Versorgung-Gesetz - DVG), welches seit dem 9.12.2019 gültig ist, werden strukturelle Implementierungen von digitalen Gesundheitsanwendungen greifbarer. Der Begriff „Digitale Gesundheitsanwendungen“ umfasst dabei Software und andere auf digitalen Technologien basierende Medizinprodukte mit gesundheitsbezogener Zweckbestimmung (z. B. „Gesundheits-Apps“) [32]. Dazu zählen insbesondere:

- Gesundheits-Apps, die dabei helfen, Krankheiten zu erkennen, Patient:innen zu behandeln und zu begleiten.
- Apps, die Menschen mit Verletzungen oder Behinderung digital unterstützen.
- Browserbasierte Anwendungen oder sonstige Software, die die oben genannten Funktionen erfüllt.

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) eröffnen Möglichkeiten, um bei der Erkennung und Behandlung von Krankheiten sowie auf dem Weg zu einer selbstbestimmten gesundheitsförderlichen Lebensführung zu unterstützen. DiGA sind damit „digitale Helfer“ in der Hand der Patient:innen. Eine DiGA wird als ein CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt eingeführt, das folgende Eigenschaften hat:

- Medizinprodukt der Risikoklasse I oder IIa.
- Die Hauptfunktion der DiGA beruht auf digitalen Technologien.
- Der medizinische Zweck wird wesentlich durch die digitale Hauptfunktion erreicht.
- Die DiGA unterstützt die Erkennung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten oder die Erkennung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen.
- Die DiGA wird vom Patient:innen oder von Leistungserbringer:innen und Patient:innen gemeinsam genutzt.

Die Anforderungen sind in § 33a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) definiert. Versicherte haben zukünftig einen Leistungsanspruch auf digitale Gesundheitsanwendungen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass a) die Anwendung vom Bundesinstitut für

Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA-Verzeichnis nach § 139e SGB V) aufgenommen wurde und b) die Anwendung entweder auf Verordnung der behandelnden Ärztin/ des behandelnden Arztes oder mit Genehmigung der Krankenkasse angewendet wird. Eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit ist dabei am 21.4.2020 in Kraft getreten, die die Voraussetzungen für die Aufnahme von DiGAs in das DiGA-Verzeichnis klärt. Eine vorläufige Aufnahme erfordert Nachweise von Sicherheit, Funktionstauglichkeit, Qualität, Datenschutz und Informationssicherheit (gemäß §§ 3-6 DiGAV), für eine dauerhafte Aufnahme müssen zusätzlich positive Versorgungseffekte nachgewiesen werden, die sich auf den medizinischen Nutzen bzw. patientenrelevante Struktur- und Verfahrensverbesserungen beziehen können. Speziell für Patient:innen mit MS wurde 2020 die Anwendung „elevida®“ dauerhaft in das DiGA-Verzeichnis aufgenommen.

Vor dem Hintergrund dieser Gesamtsituation betrachtet der HTA-Bericht digitale Gesundheitsanwendungen als Interventionen zum Selbstmanagement von MS-Patient:innen, die auf mobilen Endgeräten umsetzbar sind (mhealth) und in RCTs mit patientenrelevanten Endpunkten geprüft wurden. Dabei wird primär nicht zwischen DiGAs, die im DiGA-Verzeichnis gelistet sind und anderen digitalen Medizinprodukten mit und ohne CE-Kennzeichnung unterschieden.

Der HTA-Bericht betrachtet nicht die Entwicklung und Implementierung valider Outcomeparameter für mhealth-Interventionen. Auch werden Analysenstrategien großer Datensätze für eine individuelle Beratung, wie Prognoseinstrumente (z. B. Evidence based decision support in MS (EBDIMS), [33]) oder Risikoscores (z. B. Risiko für eine progressiv-multifokale Leukenzephalopathie, [34]), die als mhealth-Applikationen verwendet werden können, nicht betrachtet, weil sie bislang nicht in RCTs geprüft wurden.

1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden

Das Thema dieses HTA-Berichts geht auf den Vorschlag eines Betroffenen zurück. Dieser war auf der Suche nach mhealth-Angeboten in Form einer App, die Betroffene mit einer MS-Erkrankung z. B. beim Austausch mit anderen Betroffenen unterstützen können. Dabei stellte sich ihm die Frage, ob es einen Nachweis für eine medizinische Wirksamkeit entsprechender Angebote gibt und ob diese Apps auch kosteneffektiv sind.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements bei Patient:innen mit Multipler Sklerose,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und der Kosteneffektivität von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements bei Patient:innen mit multipler Sklerose,
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der Nutzung von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements verbunden sind.

3 Methoden

Dieser HTA-Bericht wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [35] des IQWIG erstellt. Der Abgleich mit der während der Projektlaufzeit erschienenen Version 6.0 [36] ergab keinen Modifikationsbedarf.

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patient:innen mit Multipler Sklerose. Die zu prüfende Intervention stellen Programme (Anwendungen, Apps) zur Unterstützung des Selbstmanagements der Zielgruppe dar, die auf gängigen mobilen (ortsungebundenen) Endgeräten (Smartphone, Tablet-Computer, Laptop) nutzbar sind. Unter „Selbstmanagement“ werden jegliche von der/dem Patient:in selber umgesetzten Interventionen gefasst, die den Umgang mit der Erkrankung und ihren Folgen unterstützen sollen. Programme, die zu ihrer Umsetzung zusätzliche Ausrüstungsgegenstände benötigen, werden dann eingeschlossen, wenn das Wirkprinzip von der programmierten Durchführung der Intervention und nicht vom Ausrüstungsgegenstand per se bestimmt wird (Beispiel: ein über das Smartphone steuerbarer Rollstuhl oder ein Virtual Reality Training wären nicht Gegenstand der Bewertung). Dabei werden korrespondierend zum digitalen Versorgungsgesetz (DVG) nur Interventionen untersucht, die keine zusätzliche Unterstützung durch Gesundheitsdienstleister benötigen. Die mhealth-Anwendungen werden zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“) eingesetzt. Als Vergleichsintervention gilt (1) die Regelversorgung, d.h. keine Anwendung von mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagements von Patient:innen mit Multipler Sklerose und (2) die Verwendung von aktiven Kontrollen, d.h. von elektronischen oder papiergebundenen Anwendungen, die lediglich die als wirksam vermutete Komponente nicht enthalten und für die Studienteilnehmer:innen nicht von der Verumintervention unterscheidbar sind.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, wie
  - körperliche Symptome und Funktionsfähigkeit, Grad der Beeinträchtigung (= Schübe und Behinderung),
  - psychische Symptome und Funktionsfähigkeit (z. B. Angst, Depression, kognitive Funktionsfähigkeit),
  - Fatigue
- Sozialmedizinische Endpunkte, wie
  - Arbeitsfähigkeit,

  - Frühberentung.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Akzeptanz und die Zufriedenheit der Patient:innen mit der mhealth-Anwendung betrachtet, sofern diese zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten erhoben wurden. Die Patient:innenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

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

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

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

Abschließend erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der Informationen.

In jeder Interventionskategorie wird für jeden Endpunkt eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen.

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

Die gesundheitsökonomische Bewertung verfolgt zwei Ziele. Einerseits soll eine Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Nutzung von mhealth-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements im Vergleich zu keiner mhealth-Anwendung oder von mhealth-Interventionen mit positivem Nutzennachweis untereinander, jeweils zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“), bei Patient:innen mit Multipler Sklerose entstehen. Andererseits soll eine Bewertung der Kosteneffektivität von mhealth Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements im Vergleich zu keiner mhealth Anwendung oder von

mhealth-Interventionen mit positivem Nutzennachweis untereinander, jeweils zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“), bei Patient:innen mit Multipler Sklerose erfolgen.

Für die Bestimmung der Interventionskosten wurde eine Literaturrecherche nach ökonomischen Evaluationen von mhealth-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements bei Patient:innen mit Multipler Sklerose durchgeführt. Diese lieferte jedoch keine verwertbaren Ergebnisse. Unter der Annahme, dass gegen Depressionen ähnliche, auf kognitiv-behaviouralen Konzepten beruhende mhealth-Anwendungen zum Einsatz kommen, wurde zusätzlich eine erweiterte orientierende Literaturrecherche nach ökonomischen Evaluationen von Internet- oder App-basierten Interventionen gegen Depression umgesetzt. Dabei identifizierte Studien wurden hinsichtlich Ihrer Angaben zu Interventionskosten analysiert und die entsprechenden Daten wurden extrahiert und einzeln dargestellt. Preisangaben in anderen Währungen als Euro wurden in Euro umgerechnet, wobei für Angaben in britischen Pfund ein Wechselkurs von 0,85Pfund/Euro verwendet wurde. Preise wurden unter Verwendung von harmonisierten Verbraucherpreisindizes der Europäischen Union auf das Jahr 2019 inflationiert.

Für die Bestimmung der Kosteneffektivität wurde eine Literaturrecherche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen von mhealth-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements bei Patient:innen mit Multipler Sklerose durchgeführt. Es wurden keine passenden Kosteneffektivitätsanalysen entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Deshalb wurden hier keine weiteren Analysen durchgeführt.

3.3 Methoden ethische Aspekte

Zur Identifikation ethischer Aspekte wurde ein theoretisch gestütztes Rahmengerüst mit den wesentlichen ethischen Prinzipien oder Werte für mhealth entwickelt. Grundlage war ein Review zu Responsible Data Sharing [37], ein Modell zur ethischen Evaluierung sozio-technischer Arrangements [38], ein Modell der Digitalen Selbstbestimmung [39] und der Hofmannsche HTA-Fragekatalog [40]. Informationen der orientierenden Recherchen (Suche in PubMed und PhilPapers) wurden von einer Person auf Aussagen zu ethischen Aspekten gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Zudem wurden die Betroffenenbefragung aus der Phase der Erstellung des Berichtsprotokolls (s.u. Methodik Soziale Aspekte 3.4.1) und die Rechercheergebnisse der anderen Domänen in Hinblick auf weitere ethische Aspekte ausgewertet. Anschließend wurden diese Befunde durch theoretische Reflektion ergänzt.

Die orientierende Recherche diente der Generierung eines Spektrums ethischer Aspekte, welche gemäß den Prinzipien und Werten des Rahmengerüstes geordnet und durch induktive Unterkategorien ausdifferenziert wurde. Die ethischen Aspekte wurden nach

1) „ethisches Risiko“ (Gefahr, Prinzipien oder Werte unzureichend zu berücksichtigen),

2) „ethische Chance“ (einem oder mehreren medizinethischen Prinzipien oder Werten wird besonders entsprochen) oder
3) „ethische Herausforderung“ (Situation, in welcher verschiedene Prinzipien und Werte gegeneinanderstehen und abgewogen werden müssen)

klassifiziert.

Auf Grundlage dieses Spektrums wurden konkrete Bedingungen formuliert, die eine mhealth-Lösung für MS erfüllen sollte, um aus ethischer Perspektive vertretbar zu sein. Um den Kontext für die Bewertung konkreter zu beschreiben, wurden vier Situationen unterschieden:

1) Entwicklung und Anwendung durch Akteur:innen im Gesundheitswesen,
2) Informieren der Patient:innen und Entscheidungsfindung,
3) Patient:innen als Anwendende und
4) Qualität, Evaluation und Sicherheit von Interventionen.

Vor dem Hintergrund der für diesen Bericht gelesenen Literatur haben die Autorinnen und Autoren des Berichts anschließend in einem schriftlichen Verfahren Bedingungen identifiziert, die mindestens erfüllt sein müssen, damit eine Intervention ethisch positiv bewertet werden kann (Minimalbedingungen).

3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

3.4.1 Soziale Aspekte

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an den konzeptionellen Überlegungen des HTA Core Model 3.0, Abschnitt „Patients and Social aspects (SOC)“ [41]. Die dort aufgeführten „Topics and Issues in the SOC domain“ kamen, wie von Stich et al. vorgeschlagen, in Form einer an die Fragestellung dieses HTA Berichts angepassten Checkliste zum Einsatz [42] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Themen und Fragestellungen für die Aufarbeitung sozialer Aspekte

Thema	**Fragestellung**
Patient:innenperspektive	Welche Erwartungen und Wünsche haben MS-Patient:innen bezüglich mhealth und welche Vorteile erwarten Sie sich von deren Nutzung?
Patient:innenperspektive	Wie nehmen Patient:innen MS-spezifische mhealth-Anwendungen wahr?
Soziales Umfeld	Gibt es Faktoren, die eine Gruppe oder eine Person unterstützen oder davon abhalten könnten, MS-spezifische mhealth-Anwendungen zu nutzen?
Kommunikationsaspekte	Wie verläuft die Kommunikation zwischen Ärzt:in und Patient:in zum Thema mhealth bei MS?
Kommunikationsaspekte	Wie werden Datenschutzaspekte in den mhealth-Anwendungen kommuniziert?

Neben einer orientierenden Literaturrecherche wurden auch vier MS-Betroffene befragt. Diese Betroffenen waren alle Mitglieder der Deutschen MS-Gesellschaft und sind langjährig in der Selbsthilfe in führender Position aktiv und können so als Betroffenenexpert:innen betrachtet werden.

3.4.2 Rechtliche Aspekte

Bei der Betrachtung rechtlicher Aspekte wurden zunächst die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den Einzelfall angewendet. Dies betraf - unter anderem mit Blick auf die in dem von Brönneke 2016 [43] entwickelten Leitfaden dargestellten Punkte - hier zum einen die Regulierungen und Leitlinien mit Blick auf den Einsatz von Gesundheits-Apps bei dieser spezifischen Erkrankung, zum anderen die Bestimmungen bezüglich des Behandlungsvertrags sowie der Erstattung bei gesetzlich Krankenversicherten. Die Anwendung der Normen auf den Einzelfall erfolgte unter Verwendung der gängigen juristischen Auslegungsmethoden. Überdies wurden bei Darstellung und Bewertung der rechtlichen Situation zur Erläuterung der Normen die relevanten Kommentierungen herangezogen, um darauf aufbauend zentrale Urteile sowie weitere Literatur einbeziehen zu können.

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 11 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Des Weiteren wurden 38 Studien mit unklarem Status aus Registereinträgen identifiziert. Die letzte Suche fand am 05.05.2020 statt.

Die Studien lassen sich thematisch ordnen in Messaging Systeme (2 Studien), Depressionstherapie (2 Studien), Fatiguetherapie (1 Studie), Kognitionstraining (4 Studien), Bewegungstherapie (2 Studien), vergl. Tabelle 2.

Tabelle 2: Nutzenbewertung Studienübersicht

Studie	Ziel	Design	Teilnehmer:innen (N)
Messaging-Systeme			
Miller 2011 [44]	Alltagsmanagement	RCT	206
Goodwin 2020 [45]	Medikationsadhärenz	Pilot-RCT	30
Depressionstherapie			
Cooper 2011 [46]	Depression lindern	RCT (TAU)	24
Fischer 2015 [47]	Depression lindern	RCT (TAU)	90
Fatiguetherapie			
Pöttgen 2018 [48]	Fatigue lindern	RCT (TAU)	275
Kognitionstraining			
Di Giglio 2015 [49]	Kognition bessern	Pilot-RCT	35
Charvet 2015 [50]	Kognition bessern	Pilot-RCT	20
Charvet 2017 [51]	Kognition bessern	RCT	135
Campbell 2016 [52]	Kognition bessern	RCT	38
Bewegungstherapie			
Nasseri 2020 [53]	Steigerung der körperlichen Aktivität	Pilot-RCT	38
Ehling 2017 [54]	Reduktion der Spastik	Pilot-RCT	20
RCT: Randomised-Controlled-Trial, TAU: Treatment-as-usual			

4.2 Ergebnisse Studien zu Messaging Systemen

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Zwei Studien untersuchten die Wirksamkeit von **Messaging Systemen zur Selbstorganisation**. In der 12-monatigen und 206 Teilnehmer:innen umfassenden Studie von Miller 2011 [44]

wurde die Wirksamkeit eines internetbasierten Messaging-Systems für die asynchrone Ärzt:innen-Patient:innenkommunikation, ergänzt um Komponenten des Selbstmonitoring und Selbstmanagements untersucht. Die Kontrollgruppe erhielt als aktive Kontrollintervention das Messaging-System ohne Ergänzungen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine klinisch bestätigte MS Diagnose. Die eingeschlossenen Patient:innen waren im Mittel ca. 48 Jahre alt. Eine Cross-over-Studie aus Großbritannien mit 50 Teilnehmer:innen [45] evaluierte ein vorab mit den Proband:innen individuell abgestimmtes Textnachrichtensystem (NeuroPage®), welches regelmäßig das Krankheitsmanagement unterstützende Erinnerungen (z.B. an Medikamenteneinnahme) verschickte. Die Kontrollgruppe erhielt als aktive Kontrollintervention Textnachrichten ohne Erinnerungscharakter (z.B. Wettermeldungen). Jede Studienteilnehmer:in erhielt für einen Monat die Prüfintervention und einen Monat die Kontrollintervention. Neben der MS-Diagnose waren selbstberichtete Gedächtnisprobleme (mehr als 20 Punkte im Everyday Memory Questionnaire (EMQ) Score) Voraussetzung für den Studieneinschluss. Die Studienteilnehmer:innen waren im Mittel ca. 49 Jahre alt.

4.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien Miller 2011 und Goodwin 2020.

Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Messaging-Systeme

Studie	**Endpunkte**											
	Morta-lität	**Morbidität**									**LQ**	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	**Depression**	**Angst**	**Fatigue**	**Symptome[a]**	**kognitive Funktionen[b]**	**körperliche Funktionen[c]**	**Selbstwirksamkeit**	**Aktivität**	**UE (Suizidalität)**	**LQ generisch (inkl. EQ-5D)**	**LQ MS spezifisch**
Miller 2011	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-	●	-
Goodwin 2020	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	●	-

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
[a] alle subjektiven Beschwerden, inkl. Kognition bis auf Angst, Fatigue, Depression.
[b] basierend auf kognitiven Funktionstests
[c] basierend auf funktionellen Tests

Als primäre Endpunkte untersuchten Miller 2011 die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Sickness Impact Profile, SIP), die körperliche Funktionsfähigkeit (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC) und die Selbstwirksamkeit (MS Selbstwirksamkeitsskala). Goodwin 2020 wählen die in der Kategorie Symptome berichtete subjektive Gedächtnisleistung (Everyday Memory Questionnaire, EMQ) als primären Endpunkt. Miller 2011 berichten zusätzlich Ergebnisse zur Patient:innenzufriedenheit. Zu den Mortalitätsendpunkten, Depression, Angst, Fatigue, Symptomen, körperlichen Funktionsfähigkeiten, Aktivität und unerwünschten Wirkungen wurden in keiner Studie Daten berichtet.

4.2.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für beide Studien [44,45] als hoch eingestuft. Patient:in und Behandler:in waren in beiden Studien nicht verblindet, auch fehlten in beiden Studien Protokolle, so dass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei der Studie von Goodwin 2020 führte die fehlende Power zu einer Negativbewertung unter „Fehlen sonstiger Aspekte“.

Ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wurde für die beiden Studien nicht ermittelt, da sich für die berichteten Endpunkte die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als „hoch“ auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial überträgt.

4.2.4 Ergebnisse für Endpunkt Symptome

Goodwin 2020 fanden hinsichtlich selbstberichteter **psychosozialer Belastung** (General Health Questionnaire, GHQ) einen signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (MW (SD) Interventionsgruppe 31,9 (12,6) vs. Kontrollgruppe 39,7 (16,2), p=0,001; Effektstärke nach Cohen d=0,84 (groß). Die Bestimmung der Effektstärke (Hedges^g) ergab 0,535 (95%KI -0,03 bis 1,099). Wird als Grenze für die Relevanz eine Effektstärke von 0,2 zugrunde gelegt, kann aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls nicht mit ausreichender Sicherheit auf einen relevanten Effekt geschlossen werden [36,55]. Ergebnisse zu **Eigen- und Fremdbeurteilung kognitiver Funktionen** wurden ebenfalls nur in der Arbeit von Goodwin 2020 berichtet. Hinsichtlich der **Gedächtnisleistung** (Everyday Memory Questionnaire, Eigenbeurteilung und Fremdbeurteilung) fanden Goodwin et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Auch hinsichtlich der Verwendung von **internen und externen Gedächtnisstützen** (Adaptation to Memory Difficulties Outcome questionnaire, AMEDO) fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Copingstrategien waren nicht unterschiedlich in den untersuchten Gruppen. Ein statistisch signifikanter, deutlicher Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe fand sich im Hinblick auf den prozentualen Anteil **vergessener Zielverhaltensweisen** (MW % (SD): Interventionsgruppe 8,8 % (9,9) vs. Kontrollgruppe 30,0 % (33,9), p=0,01; Effektstärke nach Cohen d=0,64). Aus diesen Angaben

lässt sich eine Effektstärke (Hedges^g) von 0,84 (95% KI 0,201 bis 1,479] berechnen. Der Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe ist damit als mindestens klein und damit als relevant anzusehen.

4.2.5 Ergebnisse für Endpunkt körperliche Funktionen

In der Arbeit von Miller 2011 wurde hinsichtlich der **krankheitsbedingten Beeinträchtigung** (objektiv gemessen mittels Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC) kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gefunden.

4.2.6 Ergebnisse für Endpunkt Selbstwirksamkeit

Miller 2011 fanden hinsichtlich des Endpunkts **Selbstwirksamkeit** (MS Self Efficacy Scale) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

4.2.7 Ergebnisse für Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in beiden Studien mit dem EQ-5D ermittelt, bei Miller 2011 zusätzlich mit dem Sickness Impact Profile (SIP). Signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen wurden nicht gefunden.

4.2.8 Ergebnisse sonstige Endpunkte

Miller 2011 verglichen zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten die Zufriedenheit der Patient:innen mit der institutionellen und ärztlichen Versorgung. Auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen gefunden.

Es fanden sich in den Studien keine Ergebnisse zu sozialmedizinischen Endpunkten.

4.2.9 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage

Tabelle 4: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Messaging-Systeme

Studie	Endpunkte											
	Morta-lität	Morbidität									LQ	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Depression	Angst	Fatigue	Symptome	kognitive Funktionen	körperliche Funktionen	Selbstwirksamkeit	Aktivität	UE	LQ generisch (inkl. EQ-5D)	LQ MS spezifisch
Miller 2011	-	-	-	-	-	-	↔	↔	-	-	↔	-
Goodwin 2020	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	↔	-

↑: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention
↔: Kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Keine Daten berichtet

Zusammenfassend konnten beide Studien hinsichtlich der von den Studienautoren festgelegten primären Endpunkten keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen nachweisen. Aus der Arbeit Goodwin 2020 lässt sich ein Anhaltspunkt für einen relevanten größeren Nutzen der Neuropage-Intervention im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention im Hinblick auf den Endpunkt vergessene Zielverhaltensweisen ableiten. Im Hinblick auf den Endpunkt psychosozialer Distress lässt sich der statistisch signifikante Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit aktiver Vergleichsintervention dagegen nicht sicher als relevant bewerten.

Für eine übergreifende Darstellung der Beleglage siehe Tabelle 13 in Abschnitt 4.7.

4.3 Ergebnisse Depressionstherapie

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Eine deutsche Studie mit 90 Teilnehmer:innen [47] und eine Pilotstudie aus Großbritannien mit 24 Teilnehmer:innen [46] untersuchten die Wirksamkeit von mehrwöchigen, auf kognitiver Verhaltenstherapie basierenden Online-Programmen (D: deprexis®, 9 Wochen; GB: Beating the Blues®, 8 Wochen) zur **Behandlung depressiver Symptome** im Vergleich zu „Treatment as Usual“. Beide Programme wurden nicht spezifisch für Patient:innen mit MS

entwickelt. Während in der deutschen Studie selbstberichtete depressive Symptome für den Studieneinschluss ausreichten, wurde in der britischen Studie ein objektiver Nachweis der Depressivität mittels eines Becks Depressions Inventars (BDI) von mindestens 14 Punkten gefordert. In der deutschen Studie betrug das Geschlechterverhältnis in der Studienpopulation etwa 75:25 (w:m) in der britischen Studie 25:75 (w:m). Die Proband:innen waren in beiden Studien im Mittel ca. 45 Jahre alt. Ergebnisse wurden in der deutschen Studie 6 Monate nach Interventionsende, in der britischen Studie 13 Wochen (ca. 3 Monate) nach Interventionsende erhoben. Die britische Studie hatte eine Dropoutrate von 33% (4 von 12 Teilnehmer:innen).

4.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 5 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien Fischer 2015 und Cooper 2011.

Tabelle 5: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Depressionstherapie

Studie	**Endpunkte**											
	Morta-lität	**Morbidität**									**LQ**	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	**Depression**	**Angst**	**Fatigue**	**Symptome**	**kognitive Funktionen**	**körperliche Funktionen**	**Selbstwirksamkeit**	**Aktivität**	**UE (Suizidalität)**	**LQ generisch (inkl. EQ-5D)**	**LQ MS spezifisch**
Fischer 2015	-	●	-	●	-	-	-	-	-	●	●	●
Cooper 2011	-	●	x	-	-	-	-	-	-	-	x	●

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
x Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

Als primären Endpunkt untersuchten Fischer 2015 die Schwere der Depressionsymptomatik (Becks Depressions Inventar, Version 2 (BDI-2). Cooper 2011 wählten die Rekrutierungsrate als primären Endpunkt für ihre Machbarkeitsstudie.

In der Pilotstudie Cooper 2011 wurde zu den Endpunkten Angst und generische gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten berichtet, obwohl die Erhebung in der Studienmethodik festgelegt war. Zu den Mortalitätsendpunkten, Symptomen, kognitiven oder körperlichen Funktionsfähigkeiten, Selbstwirksamkeit und Aktivität wurden in keiner Studie Daten berichtet.

4.3.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für beide Studien [46,47] als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren ungenau beschriebene verdeckte Zuordnung, fehlende Verblindung, sowie das nicht einschätzbares Risiko für ergebnisgesteuerte Berichterstattung und die hohe Dropoutrate bei Cooper 2011.

Ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wurde für die beiden Studien nicht ermittelt, da sich für die berichteten Endpunkte die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als „hoch“ auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial überträgt.

4.3.4 Ergebnisse für den Endpunkt Depression

Fischer 2015 fanden nach 9 Wochen im Hinblick auf den Endpunkt **Schwere der Depression** (BDI-2) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die die Regelversorgung (Treatment as Usual, TAU) erhielt: Mittlere Punktedifferenz im Beobachtungszeitraum (95% KI): -4,02 (-7,26 bis -0,79); p=0,01. Die Verbesserung innerhalb der Interventionsgruppe im Beobachtungszeitraum betrug 13% (von MW (SD) 19,44 (9,02) auf 16,24 (SD 8,66) Punkte). Formal ist der Effekt damit geringer als der bei Button et al. (2015) postulierte minimal relevante Unterschied von 17% Wertänderung im BDI-2, wobei die Autoren einschränken, dass bei niedrigen Depressionswerten auch 3 Punkte Änderung relevant sein können [56,57]. In der Kontrollgruppe trat eine leichte Verschlechterung ein (von MW (SD) 18,40 (8,20) zu 19,51 (11,22) Punkten). Aus den Ergebnissen zum Ende des Beobachtungszeitraums berechnen die Autoren eine für die Ausgangswerte korrigierte Effektstärke (Cohen's^{d}) von 0,51. Ein Konfidenzintervall wird nicht angegeben. Auch in der Pilotstudie von Cooper 2011 zeigten sich im BDI-1 nach 8 und 21 Wochen numerisch günstigere Effekte in der Interventionsgruppe (MW Punktedifferenz (SD): 8 Wochen: Interventionsgruppe -5,33 (4,7), Kontrollgruppe -1,17 (8,1); 12 Wochen: Interventionsgruppe -2,00 (5,1), Kontrollgruppe 0,25 (8,8)). Für den Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, die die übliche Versorgung (Treatment as Usual, TAU) erhielt, betrug die Effektstärke (Hedges^{g}) nach 8 Wochen 0,875. Das breite Konfidenzintervall von 0,038 bis 1,713 lässt allerdings keinen sicheren Schluss auf einen relevanten Unterschied zu. Zwischen den beiden Studien sind die Punktwerte nicht direkt vergleichbar, da unterschiedliche Versionen des Messinstruments verwendet wurden.

4.3.5 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue

Hinsichtlich des Endpunkts Fatigue, der in der Arbeit von Fischer 2015 mittels der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) gemessen und als Gesamtscore und für die Subskalen Kognition und Motorik getrennt berichtet wurde, fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe nur auf der Subskala Motorik (Mittlere Punktedifferenz (95% KI): -1,96 (-3,76 bis -0,16); p = 0,03) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die die übliche Versorgung (Treatment as Usual, TAU) erhalten hatte. Für den FSMC sind bisher keine minimal klinisch wichtigen Unterschiede (minimal clinically important difference, MCID) definiert [58]. Die Effektstärke (Hedges^{g}) zum Ende der Nachbeobachtungsdauer betrug 0,104 (95% KI -0,31 bis 0,517) und lässt damit nicht auf relevante Unterschiede schließen.

4.3.6 Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden von Fischer 2015 als Suizidalität über das Beck'sche Depressions-Inventar (BDI-2), und das Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised Instrument (SBQ-R) und als „Caseness" (neu aufgetretene klinische relevante Depression, BDI-2 > 13) operationalisiert. In der Interventionsgruppe war zu Baseline eine latente Suizidalität anhand des SBQ-R bei zwei Personen feststellbar, nach 9 Wochen wies kein Proband Suizidalität oder eine neu aufgetretene Depression auf. In der Kontrollgruppe bestand bei einer Patient:in nach BDI und bei vier Patient:innen nach SBQ-R eine latente Suizidalität. Die Zahlen waren unverändert nach 9 Wochen. Bei drei Proband:innen war innerhalb des 9-wöchigen Zeitraums eine klinisch relevante Depressivität neu aufgetreten.

4.3.7 Ergebnisse für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden von Fischer 2015 mithilfe des WHO QoL Bref gemessen und getrennt für die Dimensionen somatisch, psychisch, sozial und umweltbezogen berichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe wurde in der Subskala psychische Lebensqualität gefunden (Mittlere Punktedifferenz (95% KI): 5,71 (0,15 bis 11,28), p<0,04). Aus den Ergebnissen zum Ende des Beobachtungszeitraums berechnet sich eine Effektstärke (Hedges^{g}) von 0,397 (95% KI -0,02 bis 0,815). Aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls kann nicht mit ausreichender Sicherheit auf einen relevanten Effekt geschlossen werden.

4.3.8 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität

Von Fischer 2015 wurde die MS-spezifische Lebensqualität mit dem Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis gemessen und für die Dimensionen Denken/Fatigue, untere Extremität, obere Extremität, soziale Funktion und Stimmung berichtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen wurden nicht gefunden. Cooper 2011 verwendeten zur Messung der MS-bezogenen Lebensqualität die Multiple Sclerosis Impact Scale. Sie berichten für die Subskalen „physisch" und „psychisch" numerisch

ausgeprägtere Veränderungen sowohl nach 8 als auch nach 21 Wochen zugunsten der Interventionsgruppe. (MW Punktedifferenz (SD): physisch 8 Wochen: Interventionsgruppe -7,00 (12,9), Kontrollgruppe -1,82 (7,8), Differenz 5,18; 21 Wochen: Interventionsgruppe -7,89 (12,3), Kontrollgruppe -2,20 (11,0), Differenz 5,69; psychisch 8 Wochen: Interventionsgruppe -5,88 (9,5), Kontrollgruppe 0,18 (5,1), Differenz 6,06; 21 Wochen: Interventionsgruppe -4,33 (8,00), Kontrollgruppe -2,60 (5,60), Differenz 1,73). In der Pilotstudie war keine Prüfung auf statistische Signifikanz vorgesehen.

Es fanden sich in den Studien keine Ergebnisse zu sozialmedizinischen Endpunkten.

4.3.9 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage

Tabelle 6: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Depressionstherapie

Studie	**Endpunkte**											
	Morta-lität	**Morbidität**									**LQ**	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	**Depression**	**Angst**	**Fatigue**	**Symptome**	**kognitive Funktionen**	**körperliche Funktionen**	**Selbstwirksamkeit**	**Aktivität**	**UE**	**LQ generisch (inkl. EQ-5D)**	**LQ MS spezifisch**
Fischer 2015	-	↑	-	(↔)[a]	-	-	-	-	-	↗	↔	↔
Cooper 2011	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↗

↑: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention
↗: Numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Intervention ohne Angabe der Signifikanz
↔: Kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Keine Daten berichtet
a: Für den FSMC-Gesamtsocre und die Subskala Kognition wird kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet, für die Subskale Motorik liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention vor.
FSMC: Fatigue Skala für Motorik und Kognition

Die Pilotstudie von Cooper 2011 konnte die Machbarkeit der Intervention zeigen.

Hinsichtlich des Endpunkts Schwere der Depressionssymptomatik werden von beiden Studien Ergebnisse berichtet (bei Fischer 2015 primärer Endpunkt). Fischer 2015 berichten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppe im Vergleich zur

Kontrollgruppe, die die übliche Versorgung (Treatment as Usual, TAU) erhalten hatte. Auch die numerisch auffälligen Gruppenunterschiede in der Pilotstudie von Cooper 2011 weisen in die gleiche Richtung. In beiden Studien liegen die Punktschätzer für die Effektstärken (Cohens^{d} bei Fischer 2015, korrigiert für die Ausgangswerte; Hedges^{g} bei Cooper 2011) nach 9 bzw. 8 Wochen im Bereich oberhalb von 0,2 und weisen damit auf mindestens kleine und damit relevante Effekte zugunsten der Intervention. Hieraus lässt sich ein Anhaltspunkt für den Nutzen von auf kognitiver Verhaltenstherapie basierenden Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ auf die Depressionssymptomatik bei Patient:innen mit MS ableiten.

Hinsichtlich der übrigen von Fischer 2015 betrachteten Endpunkte fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Die Kontrollgruppe zeigte aber deutlich mehr kritische Depressivität bis hin zur Suizidalität. Die Pilotstudie Cooper 2011 fand, neben den oben genannten Ergebnissen zur Depressionssymptomatik, numerisch auffällige Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe auch im Hinblick auf die MS-spezifische Lebensqualität. Für diese Endpunkte konnte kein Anhaltspunkt für den Nutzen von auf kognitiver Verhaltenstherapie basierenden Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ abgeleitet werden. Zu den im Protokoll ausgewiesenen Endpunkten Angst und generische Lebensqualität wurden keine Ergebnisse berichtet.

Für eine übergreifende Darstellung der Beleglage siehe Tabelle 13 in Abschnitt 4.7.

4.4 Ergebnisse Fatiguetherapie

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Zur **Reduktion von Fatigue** wurde in einer deutschen Studie mit 275 Teilnehmer:innen ein 8-wöchiges, webbasiertes Programm mit kognitiv--verhaltenstherapeutischen Elementen (elevida®) gegen Wartekontrollgruppe geprüft [48]. Einschlusskriterium war, neben einer eindeutig nach McDonald-Kriterien diagnostizierten MS, ein Gesamt-Fatigue-Score von mehr als 43 Punkten auf der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functioning (FSMC). Die Patient:innen waren mit einem durchschnittlichen Alter von 41 Jahren jünger als in den übrigen Studien. Die Ergebnisse wurden nach 12 Wochen (Interventionsende) und 24 Wochen (Langzeiteffekt) erhoben.

4.4.2 Patientenrelevante Endpunkte

Aus der Studie von Pöttgen 2018 konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Fatiguetherapie

Studie	Endpunkte											
	Morta-lität	Morbidität									LQ	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Depression	Angst	Fatigue	Symptome	kognitive Funktionen	körperliche Funktionen	Selbstwirksamkeit	Aktivität	UE	LQ generisch (inkl. EQ-5D)	LQ MS spezifisch
Pöttgen 2018	-	●	●	●	●	-	-	-	●	●	-	●

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
x Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

Pöttgen 2018 untersuchten Fatigue (Chalder Fatigueskala) nach 3 Monaten Intervention als primären Endpunkt. Zu den Mortalitätsendpunkten, objektiven kognitiven oder körperlichen Funktionsfähigkeiten, Selbstwirksamkeit und generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden keine Daten berichtet.

4.4.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse - Interventionen gegen Fatigue

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der einzigen Studie [61] wurde als hoch eingestuft, aufgrund fehlender Verblindung der Patient:innen, diskrepanter Aussagen in Studienprotokoll und Studienbericht (drei im Protokoll als explorativ ausgewiesene Endpunkte werden in der Publikation nicht berichtet) sowie einer hohen, ungleich verteilten Drop-Out-Rate (nach 12 und 24 Wochen: Interventionsgruppe: 22% und 30%, Kontrollgruppe 11% und 15%)

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde nicht ermittelt, da sich für die berichteten Endpunkte die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als „hoch“ auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial überträgt.

4.4.4 Ergebnisse für den Endpunkt Depression

Ergebnisse für den Endpunkt **Depression** wurden mit der Depressionsskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) bestimmt. Nach 12 und 24 Wochen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

4.4.5 Ergebnisse für den Endpunkt Angst

Ergebnisse für den Endpunkt **Angst** wurden mit der Angstskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) bestimmt. Nach 12 Wochen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen MW Punktedifferenz (95% KI): - 0,64 (-1,25 bis - 0,03); p= 0,0406, der nach 24 Wochen knapp nicht mehr signifikant war MW Punktedifferenz (95% KI): - 0,71 (-1,43 bis 0,01); p= 0,0518. Die Effektstärke (Hedges^{g}) zu Studienende betrug 0,043 (95% KI -0,194 bis 0,279) und liegt damit unterhalb des Schwellenwerts für kleine relevante Effekte.

4.4.6 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue

Hinsichtlich des Endpunktes **Fatigue** wurden auf beiden verwendeten Skalen (Chalder Skala, primärer Endpunkt; FSMC) sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen statistisch signifikante Unterschiede in der Punktedifferenz zugunsten der Interventionsgruppe gefunden. Für die Chalder Skala betrugen die Punktedifferenzen MW (95% KI): 12 Wochen: -2,74 (-1,16 bis -4,32); p= 0,0007; 24 Wochen: -2,19 (-0,57 bis -3,82); p= 0,008. Die Effektstärken Hedges^{g} betrugen nach 12 Wochen 0,406 (95% KI 0,167 bis 0,645) und nach 24 Wochen 0,186 (95% KI -0,051 bis 0,423). Eine Relevanz der Effekt lässt sich allerdings nicht statistisch absichern, da die Konfidenzintervalle jeweils den Schwellenwert von 0,2 einschließen.

Die Ergebnisse der FSMC-Skala zeigten sowohl für den Gesamtscore (MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen: -3,47 (--5,79 bis -1,15); p= 0,0034; 24 Wochen: -3,47 (-5,89 bis -1,05); p= 0,0049)) als auch für die Subskalen Kognition (MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen: -1,78 (-3,12 bis -0,44); p= 0,0092; 24 Wochen: -2.01 (-3,38 bis -0,64); p= 0,0041) und Motorik (MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen: -1,71 (-0,48 bis -2,94); p= 0,0064; 24 Wochen: -1,49 (-2,74 bis -0,23); p= 0,02)) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe an beiden Messzeitpunkten. Die Punktschätzer Effektstärken (Hedges^{g}) betragen 0,301, 0,288, 0,269, 0,316, 0,243 und 0,199. Alle 95% Konfidenzintervalle schließen den Schwellenwert für kleine Effekte von 0,2 ein, so dass sich die Relevanz der beobachteten Effekte zugunsten der Interventionsgruppen nicht statistisch absichern lässt.

4.4.7 Ergebnisse für den Endpunkt Symptome

Der Endpunkt kognitive Symptome wurde mithilfe des Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) bestimmt und unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt zwischen den Untersuchungsgruppen.

4.4.8 Ergebnisse für den Endpunkt Aktivität

Hinsichtlich des Endpunkts **Aktivität** (gemessen mit dem Frenchay Activity Index, FAI) fanden sich nach 12 und 24 Wochen Vorteile zugunsten der Interventionsgruppe (FAI MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen 1,97 (0,58 bis 3,35); p=0,0053; 24 Wochen 1,76 (0,2 bis

3,33); p=0,0275). Eine Relevanz der Effekte anhand der Effektstärken (Hedges^{g}) ließ sich nicht belegen (0,182, 95% KI -0,055 bis 0,551 und 0,158, 95% KI -0,078 bis 0,395).

4.4.9 Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse wurden post-hoc klinisch relevante Anstiege auf der Chalder-**Fatigue** Skala bzw. der HADS-Subskala **Depression** sowie **Mortalität** definiert. In der Interventionsgruppe wurden 8 relevante Anstiege von Fatigue, 6 von Depression und keine Todesfälle registriert. In der Kontrollgruppe traten 23 Anstiege von Fatigue, 11 von Depression und 1 Todesfall auf.

4.4.10 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität

Die Ergebnisse für die **MS-spezifische Lebensqualität**, gemessen mit dem HAQUAMS waren uneinheitlich, für die Dimensionen Fatigue und Denken fanden sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Interventionsgruppe zu beiden Messzeitpunkten. Fatigue: MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen: -0,39 (-0,57 bis -0,20); p= 0,0001; 24 Wochen: -0,25 (-0,44 bis -0,06); p= 0,0111. Denken: MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen: -0,17 (-0,34 bis -0,00); p= 0,0458; 24 Wochen: -0,19 (-0,30 bis 0,00); p= 0,0495. In der Dimension untere Extremität waren signifikante Vorteile zugunsten der Interventionsgruppe nur für den Messzeitpunkt 12 Wochen erkennbar: MW Punktedifferenz (95% KI): 12 Wochen: -0,13 (-0,26 bis -0,01); p= 0,0397. In den Dimensionen obere Extremität, Stimmung und Kommunikation wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gefunden.

Es fanden sich in den Studien keine Ergebnisse zu sozialmedizinischen Endpunkten.

4.4.11 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage

Tabelle 8: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Fatiguetherapie

Studie	Endpunkte											
	Morta-lität	Morbidität									LQ	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Depression	Angst	Fatigue	Symptome	kognitive Funktionen	körperliche Funktionen	Selbstwirksamkeit	Aktivität	UE	LQ generisch (inkl. EQ-5D)	LQ MS spezifisch
Pöttgen 2018	-	↔	↑	↑	↔	-	-	-	↑	↗	-	↔

↑: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention
↗: Numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Intervention ohne Angabe der Signifikanz
↔: Kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Keine Daten berichtet
Alle Bewertungen zum Zeitpunkt Woche 12.

Pöttgen 2018 konnten einen statistisch signifikanten Effekt für den primären Outcome ihrer Studie (Fatigue, gemessen mit der Chalder-Fatigue-Skala) als auch auf den Endpunkt Fatigue, gemessen mit der FSMC-Skala zeigen, der sowohl nach 12 als auch 24 Wochen nach Abschluss der Intervention gegenüber der Kontrollgruppe nachweisbar war. Die Punktschätzer für die Effektstärken (Hedges^{g}) nach12 bzw. 24 Wochen lagen oberhalb von 0,2 und weisen damit auf mindestens kleine und damit relevante Effekte zugunsten der Intervention hin. Allerdings lässt sich diese Aussage aufgrund der breiten Konfidenzintervalle, die jeweils den Schwellenwert von 0,2 einschließen, nicht statistisch absichern. Somit kann formal kein Anhaltspunkt für den Nutzen eines webbasiertes Programms mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elementen zur Reduktion von Fatigue im Vergleich zu einer Wartegruppe auf den Endpunkt Fatigue abgeleitet werden.

Statistisch signifikante aber nicht nachweisbar relevante Vorteile zugunsten der Interventionsgruppe fanden sich weiterhin im Hinblick auf die Endpunkte Reduktion von Angst, Steigerung des Aktivitätsniveaus und drei Subskalen (Fatigue, Denken, untere Extremität) des HAQUAMS. Hinsichtlich der übrigen betrachteten Endpunkte fanden sich keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Für diese Endpunkte lässt sich kein

Anhaltspunkt für den Nutzen eines webbasierten Programms mit kognitiv-verhaltens-therapeutischen Elementen zur Reduktion von Fatigue im Vergleich zu einer Wartegruppe ableiten.

Für eine übergreifende Darstellung der Beleglage siehe Tabelle 13 in Abschnitt 4.7.

4.5 Ergebnisse Kognitionstraining

4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Insgesamt vier Studien untersuchten die Effekte von Interventionen zur **Unterstützung der kognitiven Funktionsfähigkeit**. In einer italienischen Studie mit 35 Teilnehmer:innen von De Giglio 2015 [49] wurden die Effekte eines 8-wöchigen, computerbasierten Trainings-programms mit 30-minütigen Trainingseinheiten an 5 Tagen/Woche (Dr. Kawashima's Brain Training®) gegen eine Wartegruppenkontrolle verglichen. Eine Pilotstudie mit 20 Teilnehmer:innen von Charvet 2015 [50] und eine konfirmatorische Studie mit 135 Teilnehmer:innen von Charvet 2017 [51], beide aus den USA, untersuchten die Effekte von adaptiven, kognitiven Trainingsprogrammen (ACR, Adaptive Cognitive Remediation) über 12 Wochen. In der Pilotstudie wurde an 5 Tagen/Woche jeweils 30 Minuten trainiert, in der konfirmatorischen Studie 5 Tagen/Woche jeweils 60 Minuten. In beiden Studien trainierten die Kontrollgruppen im gleichen zeitlichen Umfang mit nicht-adaptiven Computerspielen im Sinne von aktiven Kontrollgruppen. Die Ergebnismessung erfolgte jeweils nach Abschluss der Intervention. In einer weiteren Studie aus Nordirland mit 38 Teilnehmer:innen von Campbell 2016 [65] erhielt die Interventionsgruppe ein 6-wöchiges computerbasiertes Rehabilitationsprogramm (RehaCom®) mit drei 45-minütigen Trainingseinheiten/Woche, die Kontrollgruppe sah sich im gleichen zeitlichen Umfang naturkundliche DVDs an. In dieser Studie wurden die Ergebnisse nach einem Follow-Up nach 6 Wochen (nach Beendigung der Intervention) und nach 12 Wochen gemessen. Bis auf die Pilotstudie von Charvet 2015 rekrutierten alle Studien MS-Patient:innen mit nachgewiesenen kognitiven Defiziten in mindestens einer Dimension. Alle Studien schlossen Patient:innen mit psychiatrischen und/oder demenziellen Vorerkrankungen aus. Das mittlere Alter der Studienpopulationen lag zwischen 40 (De Giglio 2015) und 50 (Charvet 2017) Jahren.

4.5.2 Patientenrelevante Endpunkte

Aus allen vier Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden.

Tabelle 9 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten.

Tabelle 9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Kognitionstraining

Studie	Endpunkte											
	Morta-lität	Morbidität									LQ	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Depression	Angst	Fatigue	Symptome	kognitive Funktionen	körperliche Funktionen	Selbstwirksamkeit	Aktivität	UE	LQ generisch (inkl. EQ-5D)	LQ MS spezifisch
Intervention vs. TAU												
De Giglio 2015	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	-	●
Intervention vs. aktive Kontrolle												
Charvet 2015	-	-	-	-	●	●	●	-	-	-	-	-
Charvet 2017	-	-	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-
Campbell 2016	-	●	●	●	●	●	-	●	-	-	●	●

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

De Giglio untersuchten drei kognitive Tests (Stroop-Test, Paced Auditory Serial Addition Test; Symbol Digits Modalities Test), Fatigue (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) sowie Lebensqualität, erhoben mit dem MSQOL54 (MS Quality of Life 54), als Endpunkte, ohne Definition eines primären Endpunktes. Charvet 2015 adressierten als primären Outcome Machbarkeit, gemessen als Compliance definiert als 50% oder mehr Nutzung der Intervention. In der Hauptstudie Charvet 2017 wird ein zusammengesetzter kognitiver Outcomeparameter aus 6 kognitiven Tests als primärer Outcome verwandt. Campbell 2016 definieren im Protokoll BICAMS (Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis, zusammengesetzter Score aus kognitiven Funktionstests), EQ-5D und FAMS (Functional Assessment MS, Lebensqualität) als primäre Outcomes. In der Publikation wird nur der BICAMS als primärer Outcome genannt.

4.5.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle vier Studien [50,51,65,66] als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren ungenau beschriebene verdeckte Randomisierung und Gruppenzuteilung, fehlende Verblindung, ein nicht einschätzbares Risiko für

ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei Fehlen eines Protokolls bzw. diskrepanter Angaben in Protokoll und Studienbericht sowie sonstige Aspekte wie nicht ausreichende Power oder ungleich verteilte Patient:innencharakteristika zu Baseline. Alle Studien wiesen in mindestens drei Aspekten Mängel auf.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde nicht ermittelt, da sich für die berichteten Endpunkte die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als „hoch“ auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial überträgt.

4.5.4 Ergebnisse für den Endpunkt Depression

Campbell 2016 berichten Ergebnisse für den Endpunkt Depression, gemessen mittels der Depressionsskala des HADS. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen waren weder nach 6 noch nach 12 Wochen nachweisbar.

4.5.5 Ergebnisse für den Endpunkt Angst

Campbell 2016 berichten Ergebnisse für den Endpunkt Angst, gemessen mittels der Angstskala des HADS. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen waren weder nach 6 noch nach 12 Wochen nachweisbar.

4.5.6 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue

Von De Giglio 2011 werden Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue, gemessen mit der MFIS, als Gesamtscores und für die Subskalen körperliche Funktion, kognitive Funktion und psychosoziale Funktion berichtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Wartegruppe (TAU) wurden nicht gefunden. Campbell 2016 berichten mittels Fatigue Severity Scale (FSS) gemessene Ergebnisse zu Fatigue. Auch hier werden weder nach 6 noch nach 12 Wochen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe mit aktiver Kontrollintervention berichtet.

4.5.7 Ergebnisse für den Endpunkt Symptome

Alle Studien, die Ergebnisse zu Symptomen - hier subjektive kognitive Leistungsfähigkeit, berichten - vergleichen die Intervention gegen aktive Kontrollinterventionen. Von Charvet 2017 wird die Selbsteinschätzung der Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (gebessert - gleich - verschlechtert) nach der Intervention berichtet. Danach unterscheiden sich die auf der dreistufigen Skala (Range -1 bis 1) erzielten Durchschnittswerte signifikant zugunsten der Interventionsgruppe MW (SD): 0,52 (0,59) vs. 0,28 (0,52), p=0,007. Charvet 2015 verwenden für die Selbsteinschätzung lediglich eine dichotome Klassifikation als 1 = gebessert, 0 = nicht gebessert. Sie finden ebenfalls signifikant positive Effekte zugunsten der Interventionsgruppe MW (SD): 0,73 (0,47) vs. 0,11 (0,33), p=0,003. Die Effektstärke (Hedges^{g}) betrug bei Charvet 2015 1,499 (95% KI 0,503 bis 2,495) und bei Charvet 2017 0,429 (95% KI 0,086 bis 0,772). Der Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe in der

Pilotstudie von Charvet 2015 ist damit als relevant einzuschätzen. Die Bewertung der Ergebnisse wird allerdings dadurch erschwert, dass es keine Informationen zur Validität und Responsivität der Skala gibt. Hinzu kommt die hohe Biasanfälligkeit einer globalen Selbstbewertung bei fehlender Verblindung. Hinsichtlich der Fremdeinschätzung wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden.

Campbell 2016 finden mittels MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire) weder nach 6 noch nach 12 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

4.5.8 Ergebnisse für den Endpunkt kognitive Funktionen

De Giglio zeigten für den Vergleich zwischen Intervention und Wartegruppenkontrollen signifikante Effekte zugunsten der Interventionsgruppen in einem von drei kognitiven Funktionstests (Stroop Test: Interventionsgruppe MW (SD) Baseline 22,05 (7,19), Follow-Up 27,54 (7,44); Kontrollgruppe MW (SD) Baseline 24,5 (7,09), Follow-Up 23,38 (8,64) p=0,034). Die berechnete Effektstärke (Hedges^{g}) beträgt 0,504 (95% KI -0,18 bis 1,188) und lässt damit keinen Rückschluss auf die Relevanz der Ergebnisse zu. In einem weiteren Test (SDMT) erreichten die Ergebnisse grenzwertige statistische Signifikanz (SDMT: Interventionsgruppe MW (SD) Baseline 39,22 (9,68), Follow-Up 47,44 (11,46); Kontrollgruppe MW (SD) Baseline 34,56 (8,03), Follow-Up 38,59 (8,6) p=0,049 für den Gruppenvergleich). Die Effektstärke (Hedges^{g}) beträgt hier 0,866 (95% KI 0,162 bis 1,57). Wie auch für den Stroop-Test kann aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls nicht auf die Relevanz des Effekts geschlossen werden.

Charvet 2015 berichten für den Vergleich Intervention vs. aktive Kontrollintervention signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe für einen mittels objektiver Testung gemessenen kognitiven Compositeendpunkt basierend auf vier neurokognitiven Tests: Mittlere Veränderung im Z-Score im Vergleich zu Baseline (SD) Interventionsgruppe: 0,46 (0,59), Kontrollgruppe -0,14 (0,48), Differenz 0,73; p=0,02. In der Studie von Charvet 2017 wird ein erweiterter kognitiver Compositeendpunkt basierend auf 6 neurokognitiven Tests berichtet, mit einer mittleren Änderung im Z-Score (SD): 0,25(0,45) vs. 0,09(0,37), Differenz 0,16, p = 0,03. Die Effektstärke (Hedges^{g}) beträgt 0,242 (95% KI -1,126 bis 0,642). Eine Relevanz der Unterschiede kann damit nicht festgestellt werden. Für die verwendeten kognitiven Summenscores existieren keine Validierungsdaten.

Ebenfalls im Vergleich zu aktiven Kontrollinterventionen berichten Campbell 2016 lediglich ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Interventionsgruppe nach 6 Wochen in einem von drei kognitiven Tests des BICAMS (SDMT: Änderung zu Baseline: Interventionsgruppe MW (SD) 3,94 (5,08), Kontrollgruppe -0,63 (3,30); Mittelwertsdifferenz (95% KI) 4,56 (1,47 bis 7,66) Punkte, p=0,005). Daten zur Berechnung einer Effektstärke (Hedges^{g}) liegen nicht vor. Die

beiden anderen kognitiven Messparameter, sowie alle Ergebnisse nach 12 Wochen wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf.

4.5.9 Ergebnisse für den Endpunkt körperliche Funktionen

Charvet 2015 berichten Ergebnisse für einen Compositeendpunkt zur körperlichen Funktionsfähigkeit (3 Funktionstests), mit Vorteilen für die Interventionsgruppe im Vergleich zu einer aktiven Kontrollintervention: Mittlere Veränderung im Z-Score im Vergleich zu Baseline (SD) Interventionsgruppe: 0,40 (0,71), Kontrollgruppe -0,64 (0,73), Differenz 1,04, p=0,01. Aus den Ergebnissen lässt sich eine Effektstärke (Hedges^g) von 1,549 (95% KI 0,538 bis 2,542) berechnen, die eine Relevanz des Gruppenunterschieds nahelegt. Für den Endpunkt werden allerdings weder Validierungsdaten noch die genaue Kalkulation des Scores berichtet.

4.5.10 Ergebnisse für den Endpunkt Selbstwirksamkeit

Campbell 2016 verwendeten für die Messung der Selbstwirksamkeit die USE-MS (Unidimensional Self-Efficacy Scale for MS), für Aktivierung und Empowerment den PAM-13 (Patient:in Activation Measure). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und aktiver Kontrollintervention wurden weder nach 6 noch nach 12 Wochen gefunden.

4.5.11 Ergebnisse für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ebenfalls von Campbell 2016 werden Ergebnisse zur generischen Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D berichtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und aktiver Kontrollintervention wurden weder nach 6 noch nach 12 Wochen gefunden.

4.5.12 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität

Die Pilotstudie von De Giglio 2015 berichtet im Vergleich von Intervention mit Wartegruppenkontrollen Ergebnisse zur MS-spezifischen Lebensqualität, erhoben mittels MSQoL-54, für die Summenscores körperliche Gesundheit und mentale Gesundheit, sowie Subskalen und Einzelitems. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe wurden für den Summenscore mentale Gesundheit (Interventionsgruppe MW (SD) Baseline 55,79 (20,2), Follow-Up 61,5 (12,9); Kontrollgruppe MW (SD) Baseline 54,31 (15,4), Follow-Up 54,3 (16), p=0,002) und die Subskalen Rolleneinschränkung aufgrund emotionaler Probleme, emotionales Wohlbefinden, kognitive Funktion und gesundheitliche Belastung gefunden. Die Effektstärken (Hedges^g) betragen 0,517, 0,493, 0,259 und 0,194. Alle 95% Konfidenzintervalle schließen den Schwellenwert für kleine Effekte von 0,2 ein, so dass nicht sicher auf die Relevanz der beobachteten Gruppenunterschiede geschlossen werden kann.

Für den Summenscore körperliche Gesundheit, die Subskalen Rolleneinschränkung aufgrund physischer Probleme, Schmerzen, Energie, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktion, sexuelle Funktionen und übergreifende Lebensqualität, sowie die Einzelitems Veränderung

des Gesundheitszustands und Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

Auch Campbell 2016 berichten Ergebnisse zu MS spezifischer Lebensqualität (FAMS - Functional Assessment of MS). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und aktiver Kontrollintervention wurden weder nach 6 noch nach 12 Wochen gefunden.

Es fanden sich in den Studien keine Ergebnisse zu sozialmedizinischen Endpunkten.

4.5.13 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage

Tabelle 10: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Kognitionstraining

Studie	**Endpunkte**											
	Morta-lität	**Morbidität**									**LQ**	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	**Depression**	**Angst**	**Fatigue**	**Symptome (inkl. subjektive Kognition)**	**kognitive Funktionen**	**körperliche Funktionen**	**Selbstwirksamkeit**	**Aktivität**	**UE**	**LQ generisch (inkl. EQ-5D)**	**LQ MS spezifisch**
Intervention vs. TAU												
De Giglio 2015	-	-	-	↔	-	(↑)[a]	-	-	-	-	-	(↑)[b]
Intervention vs. aktive Kontrollintervention												
Charvet 2015	-	-	-	-	↑	↑	↑	-	-	-	-	-
Charvet 2017	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	-	-
Campbell 2016	-	↔	↔	↔	↔	(↑)[a]	-	↔	-	-	↔	↔

↑: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention
↓: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle
↔: Kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Keine Daten berichtet
[a] in einem von drei Testverfahren
[b] nur für Summenscore mentale Gesundheit und einige mentale Subdimensionen

Die Wirksamkeit eines computerbasierten Trainingsprogramms im Vergleich zu Wartegruppenkontrollen wurde in der Studie von De Giglio 2015 untersucht. Die Autoren fanden in einem von drei Funktionstest (Stroop-Test) für den Endpunkt kognitive Funktion signifikante aber nicht relevante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe. Ebenfalls signifikante aber nicht sicher relevante Ergebnisse wurden für einen mentalen Summenscore (Endpunkt kognitive Funktion) sowie mehrere mentale Subskalen der MS-spezifischen Lebensqualität gefunden. Aus diesen Ergebnissen kann kein Anhaltspunkt eines Nutzens von computerbasierten Trainingsprogrammen im Vergleich zu Wartegruppenkontrollen auf die kognitive Funktionsfähigkeit oder die MS-spezifische Lebensqualität abgeleitet werden.

Mit aktiven Kontrollinterventionen arbeiteten die Studien von Charvet 2015, Charvet 2017 und Campbell 2016. Charvet 2015 konnten in ihrer Pilotstudie die Machbarkeit der Intervention nachweisen (primärer Endpunkt), was in der konfirmatorischen Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe (Charvet 2017) bestätigt wurde.

Im Hinblick auf den Endpunkt kognitive Fähigkeiten wurde in der Studie von Campbell 2016 im Vergleich zu einer aktiven Kontrollintervention, in einem von drei kognitiven Tests (SDMT) zum frühen Messzeitpunkt nach 6 Wochen statistisch signifikante, aber nicht relevante Effekte zugunsten der Interventionsgruppe berichtet. Charvet 2015 und Charvet 2017 berichten die Ergebnisse zu unterschiedlich zusammengesetzten kognitiven Compositeendpunkten ebenfalls für den Vergleich mit aktiven Kontrollinterventionen, ohne Angaben zu Validierungsdaten für die verwendeten Maße zu machen. Die in beiden Studien statistisch signifikanten Vorteile zugunsten der Interventionsgruppen liegen für die Pilotstudie Charvet 2015 im relevanten Bereich, bei Charvet 2017 schließt das Konfidenzintervall um die berechnete Effektstärke (Hedges^{g}) den Schwellenwert für kleine Effekte ein und ist daher als nicht relevant zu werten. In der Zusammenschau wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von kognitiven Trainingsprogrammen im Vergleich zu aktiven Kontrollinterventionen hinsichtlich kognitiver Funktionen abgeleitet. In erster Linie mit der Begründung, dass die einzigen relevanten Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe aus einer Pilotstudie mit 20 Teilnehmern (Charvet 2015) stammen und die Größenordnung der Effekte in einer größeren konfirmativen Studie aus der gleichen Autorengruppe (Charvet 2017) nicht bestätigt werden konnten.

Effekte auf Symptome (subjektive kognitive Leistungsfähigkeit) werden allen drei Studien mit aktiven Kontrollinterventionen berichtet. Campbell 2016 verwenden das validierte Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) und finden keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Charvet 2015 und Charvet 2017 verwenden einfache, nicht validierte drei- bzw. zweistufige Skalen zur Selbsteinschätzung bzw. Fremdeinschätzung. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe liegen in der Pilotstudie Charvet 2015 im relevanten Bereich, für die Ergebnisse von Charvet 2017 ist dies

nicht sicher festzustellen. Mit der gleichen Begründung wie oben wird aus den Ergebnissen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von kognitiven Trainingsprogrammen im Hinblick auf die selbsteingeschätzte kognitive Leistungsfähigkeit abgeleitet.

In der Pilotstudie von Charvet 2015 wurden außerdem statistisch signifikante und im relevanten Bereich liegende Ergebnisse zugunsten der Interventionsgruppe für den Endpunkt körperliche Funktionen berichtet. Aufgrund studienmethodischer Probleme (kleine Fallzahl der Pilotstudie, fehlende Informationen zu Validierungsdaten und Kalkulation des Scores) wird aus dem Ergebnis kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von kognitiven Trainingsprogrammen im Vergleich zu aktiven Kontrollen auf die körperliche Funktionsfähigkeit abgeleitet.

Für eine übergreifende Darstellung der Beleglage siehe Tabelle 13 in Abschnitt 4.7.

4.6 Ergebnisse Bewegungstherapie

4.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Zwei Pilotstudien untersuchten die Effekte von Programmen zur **Unterstützung der körperlichen Leistungsfähigkeit**. Eine Pilotstudie aus Österreich von Ehling 2017 [54] mit 20 Teilnehmer:innen evaluierte die Effekte eines App-gesteuerten Therapieprogramms im Nachgang zu einer stationären Rehabilitationsbehandlung bei MS-Patient:innen mit nachgewiesener moderater Spastik der unteren Extremitäten. Das an 2x 15 Minuten/Tag an 6 Tagen/ Woche über 12 Wochen durchgeführte Programm umfasste individuell zusammengestellte Übungen für Beweglichkeit, Kraft und Koordination der unteren Extremität und zielte auf die Verminderung von Spastik. Die Kontrollgruppe erhielt schriftliche Übungsanleitungen und die Anweisung, jeden Tag 30 Minuten zu trainieren. Dies Vorgehen entspricht der üblichen Nachsorgebehandlung. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 48 Jahre. Die Ergebnismessung erfolgte 12 Wochen nach Interventionsende. In der Pilotstudie von Nasseri 2020 [53] wurde die Wirksamkeit einer Smartphone-App mit evidenzbasierten Patient:inneninformationen zu körperlicher Aktivität und Basisfeedback zur eigenen Aktivität gegen eine Kontrollbedingung (Faltblatt mit allgemeinen Informationen zu körperlicher Aktivität und Gesundheit) geprüft. Eingeschlossen wurden Patient:innen mit primär oder sekundär progressiver MS und einem EDSS-Score < 6,5. Die 35 Studienteilnehmer:innen waren im Mittel 51 Jahre alt. Die Ergebnismessung erfolgte nach 3 Monaten.

4.6.2 Patientenrelevante Endpunkte

Aus beiden Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 11 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Bewegungstherapie

Studie	Endpunkte											
	Morta-lität	Morbidität									LQ	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Depression	Angst	Fatigue	Symptome	kognitive Funktionen	körperliche Funktionen	Selbstwirksamkeit	Aktivität	UE	LQ generisch (inkl. EQ-5D)	LQ MS spezifisch
Nasseri 2020	-	-	-	-	-	-	●	-	●	-	-	●
Ehling 2017	-	●	●	●	●	-	●	-	-	-	●	-

● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

Ehling 2017 definieren in ihrer Studie keinen primären Outcome. Nasseri 2020 definieren eine Zunahme der Schrittzahl um mindestens 20% als Response und als primären Endpunkt. Zu den Mortalitätsendpunkten, kognitiven Funktionen, Selbstwirksamkeit und zu unerwünschten Wirkungen wurden in keiner Studie Daten berichtet.

4.6.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für beide Studien [53,54] als hoch eingestuft. Gründe hierfür waren ungenau beschriebene verdeckte Randomisierung und Gruppenzuteilung, fehlende Verblindung, ein nicht einschätzbares Risiko für ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei Fehlen eines Protokolls sowie sonstige Aspekte wie nicht ausreichende Power oder ungleich verteilte Patient:innencharakteristika zu Baseline. Beide Studien wiesen in mindestens drei Aspekten Mängel auf.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde nicht ermittelt, da sich für die berichteten Endpunkte die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als „hoch“ auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial überträgt.

4.6.4 Ergebnisse für die Endpunkte Depression und Angst

Ergebnisse für die Endpunkte Depression und Angst, gemessen mit der HADS-Skala werden von Ehling 2017 berichtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. In beiden Gruppen war das Angst- und Depressionsniveau sehr niedrig.

4.6.5 Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue

Ehling 2017 berichten Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue getrennt für körperliche und kognitive Erschöpfung. Während für die körperliche Erschöpfung numerisch leichte Vorteile zugunsten der Interventionsgruppe erkennbar waren, verhielt es sich für die kognitive Erschöpfung umgekehrt. Die Prüfung der Unterschiede auf statistische Signifikanz ergab p-Werte von 0,690 und 0,312 bei nur 10 bzw. 9 Teilnehmer:innen pro Gruppe.

4.6.6 Ergebnisse für den Endpunkt Symptome

Ehling 2017 berichten Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen, erhoben mittels einer visuellen Analogskala. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. In beiden Gruppen war das Schmerzlevel sehr niedrig.

4.6.7 Ergebnisse für den Endpunkt körperliche Funktionen

Die Veränderung der Beeinträchtigung durch die Erkrankung wurde bei Nasseri 2020 mit der EDSS - Expanded Disability Status Scale gemessen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde nicht gefunden. Bezogen auf den primären Endpunkt der Studie, einer 20%igen Zunahme der Schrittzahl pro Tag fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Nasseri 2020 berichten Ergebnisse für Gehfähigkeit (MSWS - MS Walking Scale), die sich nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterscheiden. Ehling 2017 beurteilen die Gehfähigkeit anhand des 25-foot walk. Numerisch weisen die Daten (SD) mit 6,7 (2,7) versus 8,9 (3,6) Sekunden Gehzeit zur Baseline auf ungleiche Ausgangsbedingungen und die Ergebnisse nach 3 Monaten von 6,5 (1,5) vs. 10,0 (4,3) Sekunden auf eine weitere Verschlechterung in der Kontrollgruppe hin. Die Prüfung des Unterschieds auf statistische Signifikanz ergab einen p-Wert von 0,529 bei nur 10 bzw. 9 Teilnehmer:innen pro Gruppe.

Im Hinblick auf die Zielgröße Spastik gemessen mit einer numerischen Ratingskala legen die numerischen Ergebnisse Vorteile für die Interventionsgruppe bei Ehling 2017 nahe: die durchschnittlichen Scores in der Interventionsgruppe blieben über den Studienzeitraum weitgehend konstant (Baseline: 2,9 (1,3) 3-Monate 3,0 (0,9)), während sich in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung bemerkbar machte (Baseline 2,8 (1,3) und 4,2 (1,2)). Die Prüfung des Unterschieds auf statistische Signifikanz ergab einen p-Wert von 0,094 bei nur 10 bzw. 9 Teilnehmer:innen pro Gruppe. Numerisch leichte Vorteile für die Interventionsgruppe bei fehlender statistischer Signifikanz zeigten sich auch für die

Beurteilung der Spastizität mittels der modifizierten Ashworth-Skala für die untere Extremität und die Messung der Beweglichkeit mit dem Motricity Index für die untere Extremität.

4.6.8 Ergebnisse für den Endpunkt Aktivität

Aktivitäten in der Freizeit und Aktivitäten des täglichen Lebens wurden bei Nasseri 2020 mit dem GLTEQ - Godin-Leisure Time Exercise Questionnaire und dem FAI - Frenchay Acitivity Index bestimmt. Signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht gefunden.

4.6.9 Ergebnisse für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ehling 2017 berichten Ergebnisse für generische Lebensqualität, gemessen mittels visueller Analogskalen und getrennt für körperliche Gesundheit und mentale Gesundheit. Signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht gefunden.

4.6.10 Ergebnisse für den Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität

Die MS-spezifische Lebensqualität wurde von Nasseri 2020 mit der motorischen Skala des HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Scale in MS) bestimmt. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde nicht gefunden.

Es fanden sich in den Studien keine Ergebnisse zu sozialmedizinischen Endpunkten.

4.6.11 Übersicht der Effekte und Aussagen zur Beleglage

Tabelle 12: Übersicht der Effekte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Bewegungstherapie

Studie	**Endpunkte**											
	Mortalität	**Morbidität**									**LQ**	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	**Depression**	**Angst**	**Fatigue**	**Symptome**	**kognitive Funktionen**	**körperliche Funktionen**	**Selbstwirksamkeit**	**Aktivität**	**UE**	**LQ generisch (inkl. EQ-5D)**	**LQ MS spezifisch**
Ehling 2017	-	↔	↔	↔	-	-	↗	-	-	-	↔	-
Nasseri 2020	-	-	-	-	-	-	↔	-	↔	-	-	↔

↗: Numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Intervention ohne Angabe der Signifikanz
↔: Kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Keine Daten berichtet

Ehling 2017 finden in ihrer sehr kleinen Studie bei nicht balanzierten Gruppen einen numerisch auffälligen Unterschied für eine Verbesserung der Spastik, wobei die fehlenden Verblindung des Spastikratings hier ein hohes Biaspotenzial hat. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl sind die Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfung wenig aussagekräftig. Nasseri 2020 finden keine Anzeichen, dass Informationen und das Zurverfügungstellen einer Schrittzählerfunktion das körperliche Aktivitätsniveau verändert. Es finden sich keine Belege, Hinweise oder Anhaltspunkte für den Nutzen von Programmen zur Unterstützung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu schriftlichen Informationsmaterialien auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

Für eine übergreifende Darstellung der Beleglage siehe Tabelle 13 in Abschnitt 4.7.

4.7 Landkarte der Beleglage

Tabelle 13: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkte											
Morta-lität	Morbidität									LQ	
Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Depression	Angst	Fatigue	Symptome	kognitive Funktionen	körperliche Funktionen	Selbstwirksamkeit	Aktivität	UE	LQ generisch (inkl. EQ-5D)	LQ MS spezifisch
Messaging Systeme vs. aktive Kontrollintervention											
-	-	-	-	⇗[a]	-	⇔	⇔	-	-	⇔	-
Depressionstherapie vs. Treatment as Usual											
-	⇗	-	⇔	-	-	-	-	-	⇔	⇔	⇔
Fatiguetherapie vs. Treatment as Usual											
-	⇔	⇔	⇔	⇔	-	-	-	⇔	⇔	-	⇔
Kognitionstraining vs. Treatment as Usual											
-	-	-	⇔	-	⇔	-	-	-	-	-	⇔
Kognitionstraining vs. aktive Kontrollintervention											
-	-	-	-	⇔	⇔	⇔	-	-	-	⇔	⇔
Bewegungstherapie vs. schriftliche Informationen											
-	⇔	⇔	⇔	-	-	⇔	-	⇔	-	⇔	⇔

⇗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
-: keine Daten berichtet
a: vergessene Verhaltensweisen

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Eine Bestimmung der Interventionskosten gestaltet sich schwierig. Die Analyse von Studien zu Depression ergab, dass die in den Studien genutzten Interventionen grob drei Preisgruppen zugeordnet werden können: circa 50-75€ [71-74], circa 250-410€ [75-77] und circa 610-650€ [77,78]. Lediglich eine Intervention (MoodGym) war in einer Version ohne zusätzliche telefonische Unterstützung kostenlos.

Bei den Interventionen in der ersten Preisgruppe handelte es sich entweder um reine Online-Angebote oder Online-Angebote mit zusätzlicher telefonischer Unterstützung. Bis auf eine Ausnahme [76] handelt es sich bei den Interventionen in der günstigsten Kostengruppe ausschließlich um öffentlich finanzierte Programme, die im akademischen Bereich entwickelt wurden und in ihrer Kostenstruktur daher nur eingeschränkt mit kommerziell entwickelten Programmen vergleichbar sind.

Die Interventionen in der zweiten Kostengruppe verfügten stets über eine E-Mail-basierte Unterstützung, die für die Anbieter mit einem Arbeitsaufwand zwischen 100 und 150 Minuten Dauer verbunden war. Interventionen in der dritten Preisgruppe beinhalteten entweder eine E-Mail-basierte Unterstützung im Umfang von 180 Minuten oder eine Online-Therapie mit direkter Therapeuteninteraktion. Alle Angebote waren zeitlich begrenzt und erstreckten sich über einen Zeitraum von maximal 10 Wochen.

Zusätzlich zu den in den Studien dargestellten Interventionen wurden auch die Kosten für beiden Interventionen deprexis®und elevida®, zu denen die Studien von Fischer 2015 und Pöttgen 2018 im Rahmen der Nutzenbewertung analysiert wurden, aus dem DiGA-Verzeichnis (https://diga.bfarm.de) entnommen. Beide sind reine Online-Angebote ohne zusätzliche Unterstützung und kosten 297,50€, bzw. 753,75€. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Preise einerseits Bruttopreise inklusive Mehrwertsteuer und andererseits zeitraumgebundene Pauschalpreise für 90 Tage darstellen.

Insgesamt ist festzustellen, dass es sich bei den in den Studien angegebenen Interventionskosten oftmals um Kalkulationen handelt, die im Rahmen eben dieser Studien durchgeführt wurden [73-75,79,80] und daher keine Marktpreise widerspiegeln. Insbesondere fanden sich bei den berichteten Interventionskosten keine Hinweise darauf, dass in den kalkulierten Kosten z. B. Kosten für Wirksamkeitsstudien oder kalkulatorische Kosten für nicht zur Marktreife gelangte Entwicklungen enthalten sind. Weiterhin sind die Publikationen z. T. bereits über 10 Jahre alt und stammen durchweg nicht aus Deutschland.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Bestimmung von Interventionskosten auf der vorliegenden Datengrundlage kaum möglich ist. Die Ergebnisse aus der orientierenden

Literaturübersicht bei Depression zeigen eine erhebliche Varianz und sind nur sehr eingeschränkt in den Kontext des deutschen Gesundheitssystems übertragbar.

5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Studien aufgefunden und eingeschlossen werden.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Es wurden 21 Fachartikel in der orientierenden Recherche ausgewertet (siehe auch Abschnitt A9.3.1). Zudem wurden die Ergebnisse der Betroffenenbefragung gesichtet und eine theoretische Reflexion durchgeführt. Dadurch wurden insgesamt 83 ethische Aspekte identifiziert. Von diesen basieren 79 primär auf der orientierenden Recherche und 4 primär auf theoretischer Reflexion; 2 Aspekte waren ebenfalls in der Betroffenenbefragung erkennbar [54].

Von den 83 Aspekten wurden 4 dem Prinzip des *Sozialen Werts* (Frage nach gesellschaftlichem Nutzenpotential), 18 dem Prinzip der *Fürsorge* (Frage nach individuellen Nutzenpotentialen), 17 dem Prinzip der *Sicherheit* (Frage nach Schadenspotentialen), 16 dem Prinzip der *Selbstbestimmung* (Respekt der Autonomie), 6 dem Thema *Strukturelle Änderungen mit negativen Effekten* (Frage nach Schadenspotentialen), 13 dem Prinzip der *Gerechtigkeit* und 10 dem Prinzip der *Privatheit* zugeordnet. Von den Aspekten sind 51 ethische Risiken (Gefahr, dass ein ethisches Prinzip vernachlässigt wird), 21 ethische Chancen (mind. einem ethischen Prinzip wir besonders entsprochen) und 11 ethische Herausforderung.

Aus den identifizierten ethischen Aspekten wurden 19 Bewertungskriterien in Form von Prüffragen entwickelt. Von diesen wurden acht als Minimalbedingungen für die in diesem Bericht behandelten mhealth-Lösungen identifiziert (Tabelle 14). Zudem wurden zwei zentrale Bedingungen für den ethisch angemessenen Einsatz von mhealth-Lösungen in einer Präambel berücksichtigt. Im Einzelnen kommen zwei Minimalbedingungen bei der Entwicklung bzw. Anwendung durch Akteure im Gesundheitswesen zum Tragen, drei im Rahmen des Informierens von Patient:innen bzw. der Entscheidungsfindung, zwei im Kontext der Anwendung durch Patient:innen und eins im Kontext von Qualität, Evaluation und Sicherheit von mhealth-Lösungen.

Tabelle 14: Anwendbare Minimalbedingungen für die in der Nutzenbewertung untersuchten mhealth-Lösungen bei MS

Prüffrage	Erläuterung	Situation
Präambel ▪ Wenn mhealth-Lösungen bei multipler Sklerose eingesetzt werden, sollten die Nutzenpotentiale den Schadenpotentialen stets überlegen sein. Dies betrifft die individuelle Entscheidung zum Einsatz bei der Versorgung einzelner Patient:innen, aber auch die übergeordnete Frage nach Kostenübernahme auf der Ebene des Gesundheitssystems. Wenn keine (guten) empirischen Informationen zu Nutzen und Schaden vorhanden sind, sollte die damit verbundene Ungewissheit explizit thematisiert werden. Zudem sollte die Implementation in diesen Fällen nur vorläufig erfolgen und sollte anhand der Erkenntnisse von Begleitevaluationen kritisch überprüft werden. ▪ Der Einsatz von mhealth-Lösungen darf ferner nicht dazu führen, dass Ärztinnen und Ärzte ihren originären Behandlungsauftrag vernachlässigen (vgl. auch Ergebnisse Domäne Recht, 6.3).		
▪ Wird sichergestellt, dass der Vorschlag, eine mhealth-Lösung zu nutzen, maßgeblich durch die Nutzenpotentiale für den/die Patient:in, und nicht durch sekundäre (finanzielle) Interessen der Ärztinnen und Ärzte bzw. App-Entwicklerinnen und Entwicklern entschieden wird?	Interessenkonflikte führen nicht per se zu verzerrten Urteilen, sie bergen aber die Gefahr einer unangemessenen Beeinflussung. So sollte eine bestimmte mhealth-Lösung deshalb empfohlen werden, weil diese die Bedürfnisse der Patient:innen am besten abdeckt, und nicht, weil es den (z.B. finanziellen oder forschungsbezogenen) Interessen der Empfehlenden entgegenkommt (vgl. Aspekt 10.2 in Tabelle 39).	Informieren der Patient:innen und Entscheidungs-findung
▪ Wird sichergestellt, dass die informierte Einwilligung in den Einsatz einer mhealth-Lösung für Patient:innen verständlich ist, und wird über alle relevanten gesundheitlichen (nicht nur technischen!) Aspekte ausreichend informiert?	Einwilligungsdokumente sollen alle für patientenrelevanten Informationen enthalten. Dabei kann es vorkommen, dass Patient:innen weniger verstehen, wenn zu ausführlich informiert wird. Neben prozeduralen Aspekten sollte insbesondere über Nutzen- und Schadenspotentiale (Risiken) informiert werden, wobei die speziell mit der mhealth-Lösung verbundenen Potentiale explizit herausgestellt werden sollten (vgl. Aspekte 15.1, 15.2, 15.3, 17.2 in Tabelle 39 und Domäne Recht, 6.3).	Informieren der Patient:innen und Entscheidungs-findung
▪ Wird sichergestellt, dass bestehende Ungleichheiten im Gesundheitswesen (insbesondere beim Zugang zur Gesundheitsversorgung oder durch mangelnde Barrierefreiheit) durch die mhealth-Lösung nicht weiter verstärkt werden?	Die Gesundheitsversorgung ist teilweise ungleich in Deutschland, ohne dass es hierfür nachvollziehbare medizinische Ursachen gäbe. Auch das Wissen über Gesundheit und die technische Versiertheit und Ausstattung sind unterschiedlich verteilt. mhealth-Lösungen müssen nicht auf den Ausgleich solcher Ungleichheiten ausgerichtet sein (wenngleich sie idealerweise dabei helfen können, diese auszugleichen); sie sollten diese aber auch nicht verstärken. Dieses Risiko besteht beispielsweise, wenn eine Software nur auf den neusten Generationen von Smartphones funktioniert; deshalb sollte sichergestellt werden, dass die Software auf allen gängigen Endgeräten genutzt werden kann. Es besteht aber auch dann, wenn z.B. Sehbehinderte aufgrund mangelnder Barrierefreiheit keinen (brauchbaren) Zugang zur mhealth-Lösung haben können und diese ohnehin oft	Entwicklung und Anwendung*

Prüffrage	Erläuterung	Situation
	benachteiligte Gruppe dadurch weiter benachteiligt wird (vgl. Aspekte 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.6, 21.1 und 21.2 in Tabelle 39).	
▪ Wird sichergestellt, dass nicht undifferenziert sensible Daten gesammelt und gespeichert werden?	Die Sammlung von zusätzlichen Daten bedeutet bei digitalen Formaten nicht unbedingt einen Mehraufwand. Das sollte jedoch nicht dazu führen, dass ohne konkrete Zwecke Daten gesammelt und ausgewertet werden. Zudem können durch dauerhaftes Tragen von z.B. Sensoren auch Daten in privaten Situationen erhoben werden; hierbei muss kritisch abgewogen werden, wann dies nützlich und wann notwendig ist (vgl. Aspekt 22.5 in Tabelle 39).	Entwicklung und Anwendung durch Akteure im Gesundheitswesen
▪ Wird sichergestellt, dass bei einer mhealth-Lösung die informierte Einwilligung in eine medizinische Maßnahme weiterhin in ihrer vollen Bedeutung von Patient:innen wahrgenommen werden kann?	Die Verwendung von mhealth kann erforderlich machen, dass Patient:innen weitere Dokumente zur Kenntnis nehmen und teilweise unterzeichnen müssen (z.B. Nutzungsbedingungen, AGBs, Datenschutzhinweise). Dies darf nicht dazu führen, dass die eigentliche informierte Einwilligung in eine medizinische Diagnostik oder Intervention „verdeckt“ wird und dann ggfs. unzureichend erfolgt (vgl. Aspekte 15.6 und 15.7 in Tabelle 39).	Informieren der Patient:innen und Entscheidungs-findung
▪ Wird sichergestellt, dass der Einsatz der mhealth-Lösung die Fixierung auf Symptome oder auf die Technologie nicht unnötig verstärkt?	Der Einsatz von mhealth kann dazu führen, dass die Gedanken von Patient:innen vermehrt um sich selbst und den Krankheitszustand kreisen, sich eine gedankliche Dauerbeschäftigung mit potentiellen Symptomen ergibt oder mit den möglichen Aufgaben, die z.B. eine App stellt (vgl. Aspekt 10.4 in Tabelle 39 und Domäne Soziales, 6.2).	Patient:innen als Anwendende
▪ Berücksichtigt die mhealth-Lösung spezifische Anforderungen der Zielgruppe?	MS-Patient:innen leiden an typischen Einschränkungen, u.a. motorischer, neuropsychiatrischer oder visueller Art, die eine Barriere bei der Nutzung von Technologie darstellen können. Bei der Entwicklung neuer mhealth-Lösungen sollten diese berücksichtigt werden, sodass sich Betroffene mit weniger Barrieren konfrontiert sehen. Auch beeinflusst z.B. der Tragekomfort bei Körpersensoren o.Ä., wie lange diese getragen werden können und entsprechend, wie lange diese Daten liefern werden (vgl. Aspekt 8.2, 17.1, 20.4, 20.5 und 20.6 in Tabelle 39 und Domäne Soziales, 6.2).	Patient:innen als Anwendende
▪ Wird sichergestellt, dass Unbefugte keinen Zugriff zu sensiblen Daten haben und/oder diese missbraucht werden können?	Mhealth-Lösungen erheben sensible Daten und müssen sicherstellen, dass nur Befugte Zugriff haben. Zudem sollten diese nicht gegen die Interessen der Patient:innen genutzt werden, beispielsweise, wenn die Verwendung der Daten zur Stigmatisierung von Personen führen könnte. Dazu gehört auch, dass nur die Daten erhoben werden dürfen, über die vorher aufgeklärt worden ist. Bei der Sammlung von Daten von Dritten ist zu klären, ob die Einwilligung der Patient:innen hierfür ausreicht. Letztlich kann es auch sein,	Qualität, Evaluation und Sicherheit von Interventionen

Prüffrage	Erläuterung	Situation
	dass Angehörige über die mhealth-Lösung unbefugt Daten einsehen wollen (vgl. Aspekte 21.3, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5 und 23.2 in Tabelle 39).	
* Dies bezieht sich auf die Entwicklung und Anwendung durch Akteur:innen, die im Gesundheitswesen Technologien entwickeln/ bereitstellen oder diese diagnostisch/ therapeutisch/ präventiv nutzen; Patient:innen sind, solange sie in der Rolle als Patient:innen zu betrachten sind, hier nicht gemeint.		

6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an den konzeptionellen Überlegungen des HTA Core Model 3.0, Abschnitt „Patients and Social aspects (SOC)“ [41]. Die Umsetzung erfolgte mithilfe einer an die Fragestellung dieses HTA Berichts angepassten Checkliste (siehe Abschnitt 3.4.1). Die Aufarbeitung sozialer Aspekte beruhte auf den Interviews mit 4 MS-Betroffenen und 30 eingeschlossenen Volltexten, von denen 13 relevante Beiträge zu den vorab definierten Fragenstellungen lieferten. Dabei handelte es sich um qualitative Studien, Surveys, Mixed Methods Studien und narrative Reviews.

6.2.1 Erwartungen und Wünsche von MS-Betroffenen an mhealth und erwartete Vorteile durch deren Nutzung

MS-Betroffene erwarten von mhealth Apps eine Erleichterung und Verbesserung des eigenen Selbstmanagements in Bezug auf verschiedene krankheitsbezogenen Herausforderungen wie Medikamenten-Adhärenz, Verbesserung der Kognition [81], die Steigerung der körperlichen Aktivität und ein besseres Management von Fatigue [82] sowie Kontrolle des Gewichtes [83] aber auch Rauchstopp oder Informationen über Hilfsangebote und barrierefreie Orte [81,83-85]. Hiermit eng verbunden ist die Erwartung der Betroffenen, dass Apps verlässliche Informationen zu einem großen Themenspektrum anbieten sollten [81,82,86]. Außerdem erhoffen sich Betroffene durch Apps eine verbesserte Kommunikation und Interaktion mit dem Gesundheitspersonal, insbesondere mit dem behandelnden Arzt/der Ärztin [83-87]. Durch erleichterten Informationsaustausch über Apps versprechen sie sich eine schnellere Anpassung der Therapie an Veränderungen [87], einen besseren Überblick und die erleichterte Dokumentation des Krankheitsverlaufs [81,85,86] und einen erleichterten Zugang zu Gesundheitsleistungen [86]. Damit ist die Erwartung verbunden, eine größere Unabhängigkeit zu erreichen, eine Zeitersparnis beim Selbstmanagement der Erkrankung sowie Hilfe bei der Entscheidungsfindung zu erreichen [83,86].

Dabei besteht die Erwartung, dass die Apps so flexibel programmiert sein sollten, dass sie an die individuellen Bedürfnisse und Fähigkeiten der Patient:innen adaptiert werden können. Dasselbe trifft auf das Thema „soziale Kontakte“ über Apps zu. Die Funktion wird zwar gewünscht, sollte aber optional sein [88].

Hinsichtlich der gewünschten App-Features zeigte sich der Wunsch nach einer umfassenden „MS App“, die verschiedene Funktionen vereint. Zu den gewünschten Funktionen gehörten das Tracking verschiedener Parameter (z.B. Blutdruck, körperliche Aktivität, Ernährung, Schlaf) verbunden mit positiven Rückmeldungen/Belohnungen nach Erledigung von Aufgaben oder Erreichen von Zielen. Tracking wird gegenüber dem Erstellen von Notizen bevorzugt, auch wegen der motorischen Einschränkungen unter denen viele leiden. Neben Tracking waren ein Teil der befragten Patient:innen auch bereit, Berichte mit dem behandelnden

Therapeuten über die App zu teilen, einschließlich der Krankenakte [84]. Allerdings wurden in diesem Zusammenhang auch Datenschutzbedenken von Betroffenen geäußert.

Weitere mhealth Features, die von Betroffenen gewünscht wurden, um die Attraktivität von Apps steigern zu könnten, sind individuell skalierbare Ziele für Verhaltensänderungen, spielerische Elemente, die Anpassung der Features an spezifische Bedürfnisse von MS-Betroffenen und die optionale Vernetzung mit anderen Betroffenen [82].

6.2.2 Wahrnehmung MS-spezifischer mhealth-Anwendungen durch MS-Betroffene

Die Wahrnehmung MS-spezifischer mhealth Anwendungen durch Betroffene ist ein Feld, in dem noch großer Forschungsbedarf existiert. Die orientierende Recherche ermittelte lediglich drei Pilotstudien [89-91], die erhebliche methodische Schwächen aufwiesen: Sehr wenige Teilnehmer:innen [89,90] oder Selektiver Response [91] erschwerten Schlussfolgerungen, was die Wahrnehmung von mhealth Anwendungen durch MS-Betroffene angeht. Der einzige Survey, der zur Wahrnehmung von MS-spezifischen mhealth Anwendungen identifiziert wurde, stammt aus dem Iran [87]. Dort wurden 47 Patient:innen in Arztpraxen mit Hilfe eines selbst erstellten Fragebogens zu ihrer allgemeinen Einstellung zu MS-Apps befragt. Die Daten ergeben ein hohes Interesse, ein großes Vertrauen in Vertraulichkeit und Datensicherheit und ein gutes Gefühl dafür, dass die Ärzt:in den Gesundheitszustand durch Apps monitoriert. Neben der kleinen Teilnehmerzahl, dem Befragungssetting und methodischen Problemen, limitieren auch kulturelle Unterschiede und der Verdacht, dass es sich möglicherweise um sozial erwünschte Antworten handeln könnte, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Einstellung von MS-Betroffenen in Deutschland.

Die von uns befragten vier MS-Betroffenen betonten, dass mhealth nicht persönliche Gespräche mit Ärzt:innen ersetzen kann. Beim Datenschutz war die Sorge unterschiedlich stark, dieser wurde nur von einer Teilnehmer:in in den Vordergrund gestellt. Hinsichtlich der Kosten und des Zugangs gab es zwei Teilnehmer:innen, die betonten, dass im Idealfall Kosten erstattet werden. Insgesamt fand sich eher eine kritische Haltung zum möglichen Nutzen. Relevante neue patientenrelevante Endpunkte für mhealth-Interventionen wurden in den Interviews nicht genannt. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist angesichts der kleinen Fallzahl sehr limitiert.

6.2.3 Faktoren, die eine Gruppe oder Person unterstützen oder davon abhalten könnten, MS-spezifische mhealth Anwendungen zu nutzen

Die in Studien identifizierten Faktoren, die es einer Gruppe oder Personen erschweren könnten, mhealth Apps zu nutzen, lassen sich folgenden Kernkategorien zuordnen.

Gesundheitsbezogene Barrieren

Betroffene äußerten, dass die Nutzung von mhealth Apps mit zunehmender Beeinträchtigung schwieriger sein könnte. Dies legt auch ein Survey innerhalb des North American Research Committee on MS- (NARCOMS) Registers nahe, in dem geringere Beeinträchtigung mit häufigerer App-Nutzung assoziiert war [83]. Als spezifische gesundheitsbezogene Barrieren der App-Nutzung wurden genannt: 1. Eingeschränkte körperliche Fähigkeiten wie Sehstörungen, abnehmende Geschicklichkeit und eingeschränkte Mobilität. 2. Eingeschränkte kognitive Fähigkeiten wie Gedächtnisprobleme, 3. Eingeschränkte emotionale Ressourcen wie Mangel an Motivation und Depressivität [22,85,86,92].

Nutzerspezifische Barrieren

Unter den allgemeinen nutzer:innenspezifischen Barrieren wurde ein höheres Alter und ein niedriger sozioökonomischer Status genannt [83] sowie fehlende Akzeptanz neuer Technologien [92]. MS Betroffene aus mehreren Studien äußerten zudem Datenschutz-bedenken [22,86,92], die MS-Betroffene von der Nutzung von mhealth Apps abhalten könnten. Zudem äußerten MS-Betroffene Zweifel an dem Nutzen der Apps und der Neutralität der Inhalte und waren unsicher, inwiefern Gesundheits-Apps rechtlich reguliert sind [85]. Weitere nutzer:innenspezifischen Barrieren, die genannt wurden, waren die Befürchtung vor abnehmendem direkten Kontakt zum Gesundheitspersonal [82,86] und befürchtete negative Effekte auf Stimmung und Ängstlichkeit durch ständige Selbstbeobachtung [92].

Technologie-spezifische Barrieren

Als häufigste technologiespezifische Barriere bei der Nutzung von mhealth Apps wurde von MS-Betroffenen die mangelnde Benutzerfreundlichkeit der Apps genannt. Darunter fiel beispielsweise eine komplizierte Installation oder ein kompliziertes Login, zu große Komplexität der Anwendungen [87] oder einfach auch zu großer Batterieverbrauch [92]. Auch fehlende Bequemlichkeit (z.B. Wearables, die nicht unter der Dusche oder bei der Arbeit getragen werden können) oder mangelnde Funktionalität (z.B. Apps können nicht das Notizbuch ersetzen) wurden als Hürden benannt [92].

Als Barrieren wurden weiterhin eine zu große Aufdringlichkeit der APPs genannt (z.B. durch zu häufig notwendige Dateneingabe, zu viele Erinnerungen) oder auch die Befürchtung, durch das Tragen von Wearables stigmatisiert zu werden [22,92].

Implementierungshürden

Die Autoren des narrativen Reviews [22] benennen das weitgehende Fehlen von Daten zu Wirksamkeit und klinischem Nutzen von mhealth und mhealth Anwendungen als größte Barriere, die die Implementierung von MS-spezifischen mhealth Apps in die Gesundheits-versorgung insgesamt behindert.

Neben Barrieren wurden von den Betroffenen auch Förderfaktoren, die die Nutzung von mhealth Anwendungen unterstützen können, genannt. Dazu gehören vor allem eine einfache, intuitive Bedienbarkeit und leichte Zugänglichkeit, die Berücksichtigung MS-spezifischer Hürden, und Motivationsstrategien (belohnendes Feedback, Wettkampfatmosphäre) [85,92]. In einer Regressionsanalyse erwiesen sich darüber hinaus ein hoher erwarteter Nutzen und die soziale Akzeptanz der App-Nutzung z.B. durch die Familie und den Arzt/die Ärztin als förderlich für die Absicht, mhealth Apps zu nutzen [81].

Zu den in der Checkliste (vgl. Kapitel 3.4.1) genannten kommunikationsspezifischen Fragestellungen (Wie verläuft die Kommunikation zwischen Ärzt:in und Patient:in zum Thema mhealth bei MS? Wie werden Datenschutzaspekte in den mhealth Anwendungen kommuniziert?) fanden sich in den analysierten Texten der orientierenden Recherche keine nennenswerten Informationen.

6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Die Einbindung von Gesundheits-Apps in den Behandlungsvertrag zwischen Ärzt:in und Patient:in erfolgt nach den allgemeinen Vorschriften, §§ 630a ff. BGB, und grundsätzlich besteht eine Empfehlung für eine solche Einbindung, wenn dies angezeigt ist. Vertragliche Haftung des Arztes/ der Ärztin kommt in Betracht sowohl für eine nicht angemessene oder überwachte Einbindung als auch für die Nicht-Einbindung, wenn sie eigentlich angebracht wäre. Eine Übernahme der Kosten einer App durch die gesetzlichen Krankenkassen ist bei Indikation und nach entsprechender Zustimmung des BfArM denkbar. Besonders relevant ist die Frage, ob die Apps als Medizinprodukt einzuordnen sind. Dies ist derzeit nach dem MPG, ab Mai 2021 nach der europäischen MDR zu bestimmen und zumindest teilweise abhängig von der Zweckbestimmung der Hersteller:in, soweit diese nicht willkürlich ist. Aus einer solchen Einordnung folgt die Notwendigkeit einer CE-Kennzeichnung und Konformitätsprüfung und entsprechende klinische Studien (derzeit nach §§ 19 ff. MPG). Ein besonderes Problem mit Blick auf Gesundheits-Apps ist der Datenschutz. Grundsätzlich ist die Datenverarbeitung von Gesundheitsdaten verboten und es gilt der Grundsatz der Datenminimierung und lokalen Speicherung. Zugleich erlaubt eine informierte Einwilligung durch die Betroffenen einen anderen Umgang mit Daten und diese wird mit Herunterladen solcher Apps typischerweise recht weitreichend gegeben. Schließlich ist die Haftung der Hersteller:in von Interesse: Für Datenmissbrauch haftet sie/ er nach der DSGVO. Überdies ist eine (verschuldensunabhängige) Produkthaftung und eine deliktische Haftung für Konstruktions-, Instruktions- und Produktionsfehler denkbar, wenn die Nutzer:in oder Dritte durch Fehler der App geschädigt werden, etwa weil diese dauerhaft nicht funktioniert, die Nutzer:in gerade nicht an Bewegung oder ähnliches erinnert, sie sich darauf verlässt und sich ihr Zustand deshalb verschlechtert.

Ein Problemfeld aus juristischer Perspektive ist zunächst die Frage, wie mit neuen Behandlungsmethoden im Rahmen der Aufklärung/Einwilligung und mit Blick auf den Sorgfaltsmaßstab umzugehen ist. Hier ist fraglich, inwieweit die medizinische Beurteilung des Standards als nicht-staatliche Kategorie Bedeutung für das Recht haben sollte. Auch mit Blick auf die Kostenerstattung ist zu beachten, dass das Recht hier die Entscheidung ebenfalls einer externen Stelle überlässt (mit Blick auf gesetzlich Krankenversicherte) - und auch hier kann man hinterfragen, ob diese Abhängigkeit der Zahlung von Sozialleistungen von einer nicht-staatlichen Stelle angemessen ist. Weiterhin sind einige Kategorisierungen mit Blick auf Gesundheits-Apps interessant und rechtlich umstritten. Neben der Frage, ob sie ein Produkt i.S.d. ProdHaftG sind, war hier zu diskutieren, ob und wann sie als Medizinprodukt anzusehen sind. Dies hängt weitgehend von der Zweckbestimmung der Hersteller:in ab, soweit diese nicht willkürlich ist - und auch diese Festlegung einer rechtlichen Kategorie durch eine Beteiligte/ einen Beteiligten lässt sich in Frage stellen. Schließlich wird im Recht mit Blick auf den Datenschutz diskutiert, ob es angemessen ist, dass eine Einwilligung sehr weitreichenden Umgang mit Gesundheitsdaten ermöglicht, obwohl das für die Einwilligende/ den Einwilligenden durchaus problematisch sein kann. Diese Fragen sind auch weiterhin diskussionswürdig - hier wurde bewusst der rechtliche Status Quo dargestellt.

6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

Wenige Arbeiten beschäftigen sich schwerpunktmäßig mit den organisatorischen Aspekten von mhealth bei MS. Auf Betroffenenseite dominieren hier zwei Sorgen: zum einen ein möglicher Verlust von echter menschlicher Kontaktzeit mit Gesundheitsversorgern und zum anderen die technische Umgangskompetenz. Ein relevantes organisatorisches Thema ist darüber hinaus der Datenschutz und die Sorge um die Regie über die eigenen Daten. Angesichts des weitestgehenden Fehlens von implementierten mhealth-Strategien in der Versorgung MS-Betroffener lassen sich allerdings organisatorische Aspekte nur theoretisch ableiten.

7 Zusammenführung der Ergebnisse

Dieser HTA-Bericht adressiert die Frage nach dem Nutzen von mhealth-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements von MS-Betroffenen. Dazu wurden randomisierte Studien bewertet sowie ethische, soziale und rechtliche Aspekte aufgrund der aktuellen Literatur betrachtet.

Zusammenfassend finden sich im Gegensatz zur Fülle an internetbasierten Informations- und -managementangeboten bei MS nur wenige kontrollierte Studien, die den Nutzen von mhealth-Interventionen ohne zusätzliche Interaktion zwischen Betroffenen und Gesundheitsdienstleister:innen evaluieren.

Bei Betrachtung von mhealth-Interventionen, die patientenrelevante Endpunkte berücksichtigen, finden sich 11 RCTs mit allesamt hohem Verzerrungspotenzial, vor allem aufgrund der weitgehend fehlenden Verblindungen. Diese ist einerseits bei psychotherapeutisch ausgerichteten Interventionen konzeptionell schwierig umzusetzen, andererseits besteht besonders bei patient:innenberichteten Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial. Alle Studien vergleichen die Wirksamkeit einer mhealth-Intervention mit der Regelversorgung, in einem Warte-Kontrollgruppendesign oder gegen eine aktive Kontrolle ohne die als wirksam postulierte Komponente. Zu unterscheiden sind weiterhin Studien, die ihre Teilnehmer:innen aus der klinischen Versorgung rekrutieren, von reinen Onlinestudien in denen die Rekrutierung auf elektronischem Weg, ohne die Einbindung von Versorgern erfolgt. Alle Studien wurden monozentrisch durchgeführt mit klinischer Rekrutierung der Teilnehmer:innen bis auf die Studie zum Fatiguemanagement mit elevida®, die eine reine Onlinestudie darstellte.

Die Interventionen in acht der 11 Studien adressieren bestimmte Beschwerdekomplexe und Verhaltensweisen, in zwei Studien [44,45] werden Apps zum Selbstmonitoring und mit Erinnerungsfunktionen zum allgemeinen Umgang mit der Erkrankung evaluiert. Beide Studien [44,45] wurden mit einer aktiven Kontrollgruppe durchgeführt. Lediglich aus den Ergebnissen der Pilotstudie von Goodwin (2020), die die Wirksamkeit einer App zur Gedächtnis-unterstützung für Alltagsfunktionen (z. B. Gesundheitstermine, Medikamenteneinnahme) untersuchte, lässt sich ein Anhaltspunkt für den Nutzen der Intervention im Hinblick auf das Vergessen von intendierten Verhaltensweisen ableiten.

In zwei weiteren der 11 eingeschlossenen Studien adressieren die nicht MS-spezifischen Interventionen „deprexis®“ und „Beating the Blues“ Depressionen bei MS-Patient:innen [93,94]. Aus ihren Ergebnissen lässt sich ein Anhaltspunkt für den Nutzen von auf kognitiver Verhaltenstherapie beruhenden Online-Programmen auf die Depressionssymptomatik bei Patient:innen mit MS ableiten. [94]

Zur Therapie von MS-assoziierter Erschöpfung (Fatigue) wurde eine Studie gefunden [48]. In der reinen Onlinestudie mit 275 Teilnehmer:innen kam ebenfalls eine auf kognitiver Verhaltenstherapie basierende Intervention (elevida®) im Vergleich zu Wartegruppenkontrollen zum Einsatz. Im Hinblick auf den Endpunkt Fatigue wurden statistisch signifikante Vorteile für die Interventionsgruppe berichtet. Die Punktschätzer für die Effektstärken (Hedges^{g}) nach12 bzw. 24 Wochen lagen im Bereich oberhalb von 0,2 und weisen damit auf mindestens kleine und damit relevante Effekte zugunsten der Intervention hin. Allerdings lässt sich aufgrund der breiten Konfidenzintervalle, die den Schwellenwert von 0,2 einschließen, diese Aussage nicht statistisch absichern. Somit kann formal kein Anhaltspunkt für den Nutzen des webbasierten Programms mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elementen zur Reduktion von Fatigue im Vergleich zu einer Wartegruppe auf den Endpunkt Fatigue abgeleitet werden. Zusätzlich fanden sich weitere statistisch signifikante aber nicht im relevanten Bereich liegende Effekte auf die sekundären Endpunkte Reduktion von Angst, Steigerung des Aktivitätsniveaus und einige mit Fatigue assoziierten Subskalen eines MS-spezifischen Lebensqualitätsinstruments.

Vier [49,50,52,95] weitere der 11 Studien untersuchten Interventionen zur Unterstützung kognitiver Funktionen, teilweise mit unspezifischen computerbasierten Hirntrainings, teilweise mit rehaspezifischen Programmen oder auch adaptiven kognitiven Trainingsprogrammen. Keine Intervention war MS-spezifisch und keine Intervention enthielt ein behaviorales kompensationsorientiertes Training. Eine Studie verwendete ein Wartegruppendesign [49]. Diese Studie fand einem Hirnleistungstest und einigen Subdimensionen der MS-spezifischen Lebensqualität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe, die jedoch nicht als relevant einzuschätzen sind. Drei Studien nutzten Computerspiele oder Filme als Kontrollinterventionen. Unter diesen war die Studie von Charvet 2017 [51] mit 135 Teilnehmer:innen die größte. Die am häufigsten in den Studien betrachteten Endpunkte waren objektive Hirnleistungsparameter. In der Zusammenschau der Ergebnisse aus den drei Arbeiten lässt sich kein Anhaltspunkt für den Nutzen der Interventionen in Bezug auf diese Outcomekategorie ableiten. Hinzu kommt, dass die Relevanz im Sinne von einer Verbesserung von Alltagskompetenzen für diese Endpunkte unsicher bleibt. Die Ergebnisse von Charvet 2015 [96] und Charvet 2017 [51] erlauben im Hinblick auf die subjektive Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in den Interventionsgruppen keine Schlussfolgerung zum Nutzen in Bezug auf diesen Endpunkt, da einzig die Pilotstudie von Charvet 2015 mit 20 Teilnehmern statistisch signifikante und im relevanten Bereich liegende Ergebnisse berichtet. Auch für den in der Studie Campbell 2016 berichteten Endpunkt MS-spezifische Lebensqualität lassen sich keine Schlussfolgerungen zum Nutzen ziehen.

Mit der Zielsetzung Förderung körperlicher Aktivität liegen zwei Pilot-RCTs vor, die sehr unterschiedliche Themen adressieren. Ehling et al. (2017) [54] untersuchen ein

Rehanachsorgeprogramm zum Spastikmanagement wohingegen Nasseri et al. 2020 [53] den Nutzen eines smartphonebasierten Schrittzählers kombiniert mit Informationen auf das Bewegungsverhalten bei chronischen MS-Betroffenen untersuchen [53]. Die Intervention von Nasseri et al. 2020 [53] zeigte keinen Vorteil für die Interventionsgruppe im Hinblick auf patient:innenbasierte Mobilitätseinschränkungen, Freizeit- und Alltagsaktivitäten oder Lebensqualität. In der ärztlichen Beurteilung der Spastik und objektiven Gehtests finden sich bei Ehling et al. 2017 [54] deskriptiv Hinweise für eine Verbesserung. Die Studie hat aber das höchste Biasrisiko aller dargestellten Untersuchungen aufgrund der geringen Größe und Gruppenunterschieden zur Baseline.

Daten zum Schaden werden lediglich bei Fischer 2015 [47] und Pöttgen 2018 [48] berichtet, hier allerdings als relativ mehr Suizidalität in der Wartegruppe und mehr Müdigkeit in der Wartegruppe bei Pöttgen 2018. Hier wäre zu diskutieren, ob bei einem Wartekontroll-gruppendesign wirklich von einem Schaden in der Wartegruppe durch den fehlenden Zugang ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der gesichtete Studienpool keine Ableitung von Belegen oder Hinweisen für den Nutzen von mobile-health-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements von Patient:innen mit Multipler Sklerose erlaubt, unter anderem weil allen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden musste. Es konnten allerdings zwei Anhaltspunkte für den Nutzen von mobile-health-Anwendungen abgeleitet werden:

- Für Apps mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention im Hinblick auf das Vergessen von intendierten Verhaltensweisen von MS-Patient:innen, basierend auf einer Studie,
- Für kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ auf die Schwere der Depressionssymptomatik bei MS-Patient:innen, basierend auf zwei Studien.

Bei der Sichtung der Registerstudien konnten 45 Studien erfasst werden, bei denen möglicherweise Ergebnisse berichtet werden, die für die Fragestellung des HTA-Reports relevant sind (vergl. Tabelle 22). Hier findet sich weiter eine Vielzahl kleiner Pilotstudien aber auch größerer RCTs. Als relevante Ergänzung zum publizierten Studienpool finden sich einige Untersuchungen zu Mindfulness als eher Akzeptanz-orientierte Coping-Intervention. Eine weitere Studie untersucht den Nutzen eines Präventivprogramms zur Verhinderung von Stürzen bei MS. Weitere größere Studien untersuchen eine Entscheidungsunterstützung zur Immuntherapie, eine andere eine Anpassung des Lebensstils. Neue Ansätze in kleineren RCTs adressieren Suchstrategien für Berufstätigkeit und Edukation zum Umgang mit Ergebnissen aus MRT-Untersuchungen.

Eine größere Studie vergleicht eine reine Onlineintervention mit einer face-to-face Beratung zum MS-Fatigue. Ferner findet sich eine große multinationale Depressionsstudie im Vergleich einer reinen Onlinetherapie mit Standardversorgung und einem zweiten Therapiearm mit Emailsupport.

Studien zur Analyse der Kosten von mhealth-Anwendungen bei MS wurden bei der orientierenden Recherche nicht gefunden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Bestimmung der Interventionskosten auf der vorliegenden Datengrundlage sehr schwierig ist. Auch Kosten, die z. B. für mhealth-Anwendungen für Depression in der Literatur berichtet werden, sind of veraltet, stammen aus anderen Gesundheitssystemen oder sind im nicht-kommerziellen Kontext entstanden. Ein sehr relevanter Teil der Kosten sind einmalige Fixkosten, die vor allem bei nur geringen Nutzer:innenzahlen, zu erheblicher Unsicherheit in der Ermittlung von Kosten pro Nutzer:in führen dürften. Je mehr Nutzer:innen eine App verwenden, desto mehr treten diese jedoch gegenüber Kosten für den laufenden Unterhalt der App zurück und tendieren schließlich gegen einen Grenzwert von null. Eine Kostenbestimmung hängt damit neben dem betriebenen Entwicklungsaufwand vor allem mit der Anzahl der vermutlichen Nutzer:innen zusammen, welche sich zwischen MS und Depression aufgrund unterschiedlicher Krankheitsprävalenzen deutlich unterscheiden können. Betrachtungen zur Kosteneffektivität sind aufgrund fehlender Studien nicht möglich.

Die Untersuchungen im Bereich der Domäne Ethik, Soziales und Recht haben sich, in Ermangelung MS-spezifischer Publikationen und bei nur einem eingegrenzten Spektrum von Interventionsformen, mit prinzipiellen Fragen zur mhealth befasst bzw. diese auf den spezifischen Kontext übertragen. Einzig im Feld Patient:innenbedarfe gibt es einige MS-spezifische Publikationen, die eine erhebliche Divergenz von Patient:innenwunsch und Wirklichkeit deutlich machen.

Durch die Sichtung von 21 Fachartikeln und vier Betroffenenbefragungen wurden 83 ethische Aspekte identifiziert. Aus den identifizierten ethischen Aspekten wurden 19 Bedingungen in Form von Prüffragen zur ethischen Bewertung von mhealth-Lösungen entwickelt. Diese lassen vier Themenkomplexen zuordnen: 1) Entwicklung von mhealth-Lösungen und Nutzung durch Professionelle, 2) Nutzung der mhealth-Lösungen durch Patient:innen, 3) Informationen und Entscheidungsfindung aus der Sicht von Patient:innen und 4) Qualität/Evaluation/Sicherheit von mhealth-Lösungen. Von den 19 Kriterien wurden acht als Minimalbedingungen für die in diesem Bericht behandelten mhealth-Lösungen identifiziert (Tabelle 14). Zudem wurden zwei zentrale Bedingungen für den ethisch angemessenen Einsatz von mhealth-Lösungen in einer Präambel berücksichtigt. Im Einzelnen kommen zwei Minimalbedingungen bei der Entwicklung bzw. Anwendung durch Akteure im Gesundheitswesen zum Tragen, drei im Rahmen des Informierens von Patient:innen bzw. der Entscheidungsfindung, zwei im Kontext

der Anwendung durch Patient:innen und eine im Kontext von Qualität, Evaluation und Sicherheit von mhealth-Lösungen.

Schlüsselaspekte waren Verfügbarkeit, Interpretierbarkeit und Sicherheit von erhobenen Daten sowie Zugangs- und Verteilungsbedingungen von mhealth-Interventionen. MS-spezifische ethische Aspekte wurden nicht gefunden. Für die in der Nutzenbewertung betrachteten Interventionen liegen nur sehr begrenzt Informationen zu diesen Prüffragen vor, was vor allem dem frühen Entwicklungsstand der meisten geschuldet ist.

Die Aufarbeitung der sozialen Aspekte beruhte auf den Interviews mit 4 MS-Betroffenen und 30 eingeschlossenen Volltexten, von denen 13 relevante Beiträge zu den vorab definierten Fragenstellungen lieferten. Die Wahrnehmung MS-spezifischer mhealth-Anwendungen durch Betroffene ist ein Feld, in dem noch großer Forschungsbedarf existiert. Die orientierende Recherche ermittelte lediglich drei Pilotstudien, die erhebliche methodische Schwächen aufwiesen. MS-Betroffene erwarten von mhealth-Apps eine Erleichterung und Verbesserung des eigenen Selbstmanagements in Bezug auf verschiedene krankheitsbezogenen Herausforderungen wie Medikamenten-Adhärenz, körperliche Aktivität oder Rauchstopp ([81,83-85]. Hiermit eng verbunden ist die Erwartung der Betroffenen, dass Apps verlässliche Informationen zu einem großen Themenspektrum anbieten sollten [81,86,88]. Außerdem erhoffen sich Betroffene durch Apps eine verbesserte Kommunikation und Interaktion mit dem Gesundheitspersonal, insbesondere mit dem behandelnden Arzt/der Ärztin [83-87]. Durch erleichterten Informationsaustausch über Apps versprechen sie sich eine schnellere Anpassung der Therapie an Veränderungen [87], einen besseren Überblick und die erleichterte Dokumentation des Krankheitsverlaufs [81,85,86] und einen erleichterten Zugang zu Gesundheitsleistungen [86]. Darüber hinaus ist mit der Nutzung von Apps die Erwartung verbunden, eine größere Unabhängigkeit, eine Zeitersparnis beim Selbstmanagement der Erkrankung sowie Hilfe bei der Entscheidungsfindung zu erreichen [83,86]. Dabei besteht die Erwartung, dass die Apps so flexibel programmiert sein sollten, dass sie an die individuellen Bedürfnisse und Fähigkeiten der Patient:innen adaptiert werden können inklusive individuell skalierbare Ziele für Verhaltensänderungen. Identifiziert werden konnten darüber hinaus gesundheitsbezogene, nutzerspezifische und technologiespezifische Barrieren als auch Implementierungshürden. Zu den genannten kommunikationsspezifischen Fragestellungen (Wie verläuft die Kommunikation zwischen Ärzt:in und Patient:in zum Thema mhealth bei MS? Wie werden Datenschutzaspekte in den mhealth-Anwendungen kommuniziert?) fanden sich in den analysierten Texten der orientierenden Recherche keine nennenswerten Informationen.

Für die Einbindung von Gesundheits-Apps in den Behandlungsvertrag zwischen Ärzt:in und Patient:in liegen allgemeinen Vorschriften vor (§§ 630a ff. BGB). Eine vertragliche Haftung der Ärzt:in kommt in Betracht sowohl für eine nicht angemessene oder überwachte Einbindung

als auch für die Nicht-Einbindung, wenn sie eigentlich angebracht wäre. Eine Übernahme der Kosten einer App durch die gesetzlichen Krankenkassen ist bei Indikation und nach entsprechender Zustimmung des BfArM denkbar. Nach Verabschiedung des digitalen Versorgungsgesetztes finden aktuelle Prüfungen zur Erstattungsfähigkeit statt.

Besonders relevant ist die Frage, ob eine App als Medizinprodukt einzuordnen ist. Dies ist seit Mai 2021 nach der europäischen MDR zu bestimmen und zumindest teilweise abhängig von der Zweckbestimmung des Herstellers, soweit diese nicht willkürlich ist. Aus einer solchen Einordnung folgt die Notwendigkeit einer CE-Kennzeichnung und Konformitätsprüfung und entsprechende klinische Studien (derzeit nach §§ 19 ff. MPG). Eine weitere Herausforderung von Gesundheits-Apps ist der Datenschutz. Grundsätzlich ist die Datenverarbeitung von Gesundheitsdaten verboten und es gilt der Grundsatz der Datenminimierung und lokalen Speicherung. Zugleich erlaubt eine informierte Einwilligung durch den Betroffenen einen anderen Umgang mit Daten. Allerdings haftet die Hersteller:in nach der DSGVO auch für den Umgang mit den Daten. Überdies ist eine (verschuldensunabhängige) Produkthaftung und eine deliktische Haftung für Konstruktions-, Instruktions- und Produktionsfehler denkbar, wenn die Nutzer:in oder Dritte durch Fehler der App geschädigt werden, etwa weil diese dauerhaft nicht funktioniert, die Nutzer:in gerade nicht an Bewegung oder ähnliches erinnert, sie sich darauf verlässt und sich ihr Zustand deshalb verschlechtert. Zusammenfassend sind mit DSGVO 2018 und DVG 2019 sowie der DiGAV mit Inkrafttreten am 21.4.2020 wichtige gesetzliche Rahmenbedingungen für die Entwicklung von mobile Health im Gesundheitswesen geschaffen worden. Informationen aus der aktuellen Rechtsprechung bzw. Anwendung liegen bisher nicht vor.

8 Diskussion

Die Digitalisierung stellt eine der größten Herausforderungen und Chancen für die Gesellschaft dar. Auch in der Medizin ist diese Entwicklung von hoher Bedeutung und wird mit dem Begriff E-Health zusammengefasst. Als mobile health können dabei alle Anwendungen betrachtet werden, die smartphonefähig sind und einen Gesundheitsbezug haben oder eine tragbare Sensortechnologie enthalten (siehe Abschnitt 1.2). Digitale Kommunikation hat in 2020 bedingt durch die COVID19 Pandemie eine erhebliche Bedeutung auch im Gesundheitsbereich gewonnen, wenngleich vor allem Datenschutzfragen beispielsweise eine barrierearme Videoberatung erschweren. Menschen mit MS gehören zu den Patient:innen mit hoher Internet-Affinität [26,27]. Eine heute 30-jährige Betroffene wird vermutlich 50-60 Jahre ihres Krankheitslebens vom Internet begleitet werden. Andererseits hat sich bei MS eine hoch komplexe medikamentöse Therapielandschaft mit jetzt 18 zugelassenen Medikamenten entwickelt. Diese verlangen einen hohen Informationsgrad von Betroffenen und Versorger:innen und komplexe Monitoringaufgaben. Den expandierenden Medikamentenmarkt begleitend haben sich seit den Erstzulassungen in 1995 eine Fülle von Websites und Apps oft unter erheblichen Aufwendungen der pharmazeutischen Industrie etabliert, die beanspruchen, ein unterstützendes Versorgungsangebot zur Verfügung zu stellen. Monitoring des Verlaufs und der Therapie stehen dabei im Mittelpunkt. Ein hoch sensitives Erfassen von Patient:innendaten, die körperliche und geistige Funktionen widerspiegeln (so genanntes Sensoring, siehe Abschnitt 1.2) wird bspw. in einer Beilagen zu „Nature“ als Vision umrissen [97]. In einer Übersicht der Berufsverbandszeitschrift der Nervenärzt:innen wird 2020 unter dem Titel „Miss alles, was sich messen lässt“ [98] ein möglichst umfassendes Monitoring von Funktionen bei MS postuliert, ohne dass Nachweise aufgeführt werden, wie dies zu besseren Ergebnissen führt. Dabei muss allerdings die Frage nach der Validität der Outcomeparameter vor allem bezogen auf Alltagskompetenz im Modell von Aktivität und Teilhabe aber auch bezogen auf sein prognostisches Potenzial gestellt werden. Die meisten Outcomes bei MS haben hier erhebliche Defizite. Die Outcomes von gelungenem Selbstmanagement (in den Kategorien nach Lorig und Holtmann: medizinisches Management, Rollenmanagement, Emotionsmanagement) können sehr unterschiedlich operationalisiert werden, vom psychologischen Konstrukt bis hin zu Alltagsmanagement-kompetenzen. Die vor allem prognostische Bedeutung für die Gesundheit Einzelner bleibt jedoch spekulativ.

Ausgehend von der Frage von MS-Betroffenen, inwiefern Apps wirklich hilfreich für den Umgang mit der Erkrankung und die Kommunikation mit Gesundheitsdienstleister:innen sein können, hat dieser HTA-Report die Evidenz zum Nutzen und auch möglichen Schaden von mhealth-Interventionen für das Selbstmanagement von MS-Betroffenen untersucht. Dabei wurden Applikationen fokussiert, die ohne weitere Interaktionen mit Gesundheits-dienstleister:innen untersucht wurden, um den puren Effekt der digitalen Technologie

abzuschätzen und damit bei positiver Bewertung auch eine Implementierung und Skalierbarkeit einfordern zu können. Auch in der DiGAV (https://www.gesetze-im-internet.de/digav/BJNR076800020.html) werden explizit nur reine digitale Interventionen als erstattungsfähig betrachtet.

Die Bilanz aus elf Studien, größtenteils Pilotstudien mit kleiner Fallzahl, fällt ernüchternd aus. Lediglich eine Studie (Miller 2011) [44] untersuchte den Nutzen einer App zur Verbesserung des alltagsnahen Selbstmanagements im engeren Sinne des Themenvorschlags dieses HTA-Reports ohne überzeugende Effekte zeigen zu können. Zusammenfassend finden sich Anhaltspunkte für einen Patient:innennutzen von Apps mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention für weniger Vergessen von intendierten Verhaltensweisen bei Patient:innen, die an MS erkrankt sind. Für verhaltenstherapeutische Online-Programme im Vergleich zu „Treatment as Usual“ konnte, bei quantitativ und qualitativ sehr begrenzter Studienlage, für den Endpunkt Schwere der Depressionssymptomatik ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden. Statistisch signifikante Effekte gibt es auch für ein webbasiertes Programm mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elementen zur Reduktion von Fatigue im Vergleich zu einer Wartegruppe für den Endpunkt MS-assoziierte Erschöpfung (Fatigue).

Das „kognitiv-behaviorale Depressionstherapieinstrument deprexis®, welches auch in der im Kontext dieses HTA analysierten Studie von Fischer 2015 zum Einsatz kam, wurde kürzlich metaanalytisch auf Basis von 12 RCTs betrachtet und eine Wirksamkeit bei Depressionen in verschiedenen Indikationen dokumentiert [99]. Eine größere multinationale Studie untersucht gegenwärtig dreiarmig den Nutzen einer MS-spezifischen Adaptation von deprexis® mit konsekutiven Patient:innen aus MS-Ambulanzen. „Beating the Blues“, das in der Pilotstudie von Cooper 2011 [46] bei MS untersucht wurde, konnte in einem großen RCT im hausärztlichen Setting bei einer gemischten Patient:innengruppe keinen Nutzen über die hausärztliche Versorgung hinaus zeigen [100]. Diese Befundlage zeigt unter anderem, wie wichtig das Setting für mhealth-Interventionen ist. Ein Zusatznutzen zur Regelversorgung bei Patient:innen, die zum Zielsymptom betreut werden, ist vermutlich schwieriger zu zeigen als ein Nutzen in einer reinen Onlinestudie. Hier bedarf die Studie von Pöttgen 2018 [48], in der eine verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Intervention (elevida®) zum Fatigue-Management evaluiert wurde, einer Ergänzung um Daten aus dem Versorgungssetting. Apps zum Training kognitiver Funktionen oder auch nur als Erinnerungsfunktion bieten eine heterogene Studienlage. Die im HTA analysierten, überwiegend kleinen Studien erlaubten keine Ableitung eines Belegs, Hinweises oder Anhaltspunkts für den Nutzen der Interventionen in Bezug auf kognitive Funktionen, gemessen mittels objektiver Testverfahren. Für die selbstberichtete kognitive Funktion war der Effekt eher unklar. Daten zur verbesserten Alltagskompetenz finden sich jedoch nicht. Die kognitive Selbstwahrnehmung ist sehr biasanfällig [68]. Hier fehlen gute spezifische, klinisch relevante Outcomes. Im Gegensatz zu

den zahlreichen Validierungsstudien zu Mobilitätsmonitoringinstrumenten fehlt bisher der Nachweis, dass Schrittzähler oder Gehgeschwindigkeitsmonitoring zu besseren Outcomes führen kann. Auch die Akzeptanz eines langfristigen intensiven Sensorings ist bislang nur in kleinen Kohorten über kurze Zeit erhoben worden [101]. Hier besteht das Risiko, dass Betroffene nur mit einer Verschlechterung von Messparametern konfrontiert werden ohne einen Zugewinn an Handlungsmöglichkeiten. Die so genannte „Quantified self“ Bewegung ist hier mit erheblicher Kritik konfrontiert, die im Kontext chronischer Krankheit noch brisanter wird [102]. Es besteht das Risiko, dass ähnlich wie aufgrund der MS-Therapie nach dem NEDA-Konzeptes (No evidence of disease activity) durch ein Null-Toleranzkonzept bezüglich Aktivität der Erkrankung eine rigorose Therapieeskalation erfolgt und Patient:innen nach kurzer Zeit nebenwirkungsreichen Therapien ausgesetzt sind, ohne das der Nutzen dieses Ansatzes geklärt ist [103].

Allen für die Nutzenbewertung analysierten Studien musste in der Summe ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. RCTs zum Nutzen von Monitoringinstrumenten (Sensoring) liegen gar nicht vor. Die Gründe hierfür sind vermutlich zum Teil forschungsmethodisch aber auch forschungsstrukturell, gesundheitspolitisch und ökonomisch.

Forschungsmethodische Fragen betreffen die Konzeption von Verblindung, Kontrollgruppen und Outcomes. Bei den elf eingeschlossenen Studien wurden behaviorale Interventionen untersucht. Wie in Studien zu psychotherapeutischen Konzepten müssen hier unspezifische von spezifischen Effekten abgegrenzt werden. Ähnlich der Wirkung allein durch eine Interaktion mit einer Therapeutin/ einem Therapeuten kann allein die regelhafte Beschäftigung mit einer App unspezifische Therapieeffekte haben. Vor diesem Hintergrund haben einige Studien aktive Kontrollen genutzt, um unspezifische Effekte zu kontrollieren. Dabei scheint das Konzept einer verblindeten Plazebokontrolle kaum umsetzbar. Beispielsweise könnten Videospiele als Kontrolle für eine kognitive Intervention sehr wohl bestimmte kognitive Leistungen verbessern, der Nutzen einer Intervention könnte bei einer derartigen Kontrolle unterschätzt werden. Aber auch negative Effekte einer aktiven Kontrollintervention sind denkbar, so dass der Nutzen der Verum-Intervention überschätzt werden könnte. Kontrollgruppen mit care-as-usual oder treatment-as-usual generieren hingegen positive oder negative Erwartungseffekte, die zu einer Überschätzung des Nutzens einer Intervention führen können. Noch komplexer sind die Effekte von Wartekontrollgruppendesigns. Die Erwartung einer Therapie führt möglicherweise bereits zu einem Effekt und maskiert den zusätzlichen Nutzen einer Intervention.

Freedland et al. (2019) [104] haben in einem Review praktische Empfehlungen für Studien zu Verhaltensinterventionen formuliert. Die Autoren fordern, das Design von der Fragestellung bzw. vom Erkenntnisstand abhängig zu machen. Für den ersten Schritt (Pilotstudie), um einen Eindruck von der möglichen Wirkung der Intervention zu bekommen, wird der Vergleich mit

keiner Therapie oder einer Wartegruppenkontrolle als ausreichend angesehen. Um dann zu klären, ob eine Intervention als zusätzliches Element der Routinebehandlung nützlich ist, sollte dann die Regelversorgung, ohne Hinzunahme des jeweiligen Programms, als Referenzkontrollbedingung betrachtet werden. Wenn dieser primär relevante Nutzennachweis erbracht ist, können weitere Fragen untersucht werden, die vor allem aus wissenschaftlicher Perspektive von Interesse sind. Diese Fragen beziehen sich beispielsweise auf die Klärung von Wirkmechanismen der Interventionen. Hierzu bedarf es aktiver Kontrollgruppen um die Wirkfaktoren der Intervention besser zu bestimmen. Allerdings erfordern diese eine sorgfältige Planung – so ist z. B. allein die Beschäftigung mit irgendeinem unspezifischen Internetangebot als Kontrolle zu einer Online-Intervention kaum hilfreich zum besseren Verständnis der Wirkung, denn es ist nicht bekannt, ob eine solche Beschäftigung hilfreich oder schädlich ist, oder durch welche Mechanismen ein Effekt einer derartigen „Kontrollintervention“ erklärt werden könnte. Weitere Fragestellungen, die nach dem Nachweis des Nutzens im Vergleich zur Routinebehandlung untersucht werden sollten, beziehen sich auf Moderatoren des Interventionseffekts (ist die Intervention für bestimmte Gruppen mehr oder weniger wirksam?) sowie auf Langzeiteffekte.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen wurden im Lauf der Berichterstellung - entgegen der ursprünglichen Absicht - auch Studien mit aktiven Kontrollen in den Bericht eingeschlossen, auch wenn der alleinige Effekt dieser Kontrollgruppen nicht vorher untersucht worden war. Letztendlich bleiben aber RCTs mit ausreichender Power und der Routineversorgung als Kontrollbedingung notwendig um den Nutzen des jeweiligen Programms als zusätzliches Versorgungselement zu belegen. Dies ist gerade mit der Entwicklung des digitalen Versorgungsgesetzes und der Prüfung der Erstattungsfähigkeit durch das BfArM in der DiGAV zu fordern. In der Verordnung werden allerdings nur sehr allgemein gehaltene Anforderungen an Studien mit einer Kontrollgruppe genannt. Dabei werden auch retrospektive Kontrollen akzeptiert. Studien müssen in Deutschland durchgeführt, und zuvor in einem Register registriert werden.

Vor dem Hintergrund, dass sich gerade kognitiv-behaviourale Interventionen für die Umsetzung als m-health Intervention eignen, wären Qualitätskriterien, die die Besonderheiten verhaltenstherapeutischer Intervention reflektieren, wünschenswert. Die Akzeptanz nicht randomisierter kontrollierter Studien, z. B. als retrospektive Vergleiche, erscheint als Voraussetzung zur Verordnungsfähigkeit - wie in §10 (1) DIGAV ausgeführt - problematisch. Gerade bei dem hohen Standardisierungsgrad von mhealth-Interventionen sind RCTs zwingend. Dabei sollten unbedingt patient:innennahe Outcomes erhoben werden. Der Terminus Versorgungsverbesserung bleibt in diesem Kontext zu diffus. Den Zugang zu Interventionen für aktuelle Smartphones möglich und barrierearm aber sicher zu halten benötigt kontinuierliche Arbeit. Diese Dynamik und die Kosten sind akademisch schwer abbildbar. Allerdings gibt es mit dem DVG jetzt die Möglichkeit, dass über Private-Public

Partnerships innovative Interventionen entwickelt und geprüft werden und dann über Zulassungsverfahren auch Entwicklungskosten refinanziert werden können. Ohne diese Inzentivierung wurden mobile Health-Interventionen bisher als akademische oder auch nicht akademische Forschungsprojekte entwickelt. Mit der Publikation einer Studie war zumeist die Technologie überholt, eine Implementierung in die Versorgung fand nicht statt. Selbst in der psychosozialen Medizin mit einer Reihe gut evaluierter, ja metaanalytisch geprüfter Interventionen, z. B. im Bereich, Depression, Angst, Zwang [105] haben diese bislang nicht den Weg in die Regelversorgung gefunden. Auch im Bereich der Schmerztherapie liegen zahlreiche in RCTs geprüfte Apps vor. Eine Metanalyse schlussfolgerte kürzlich aus 22 RCTs einen kleinen aber belastbaren Nutzen in der Schmerzreduktion [106]. In der Regelversorgung sind diese nicht angekommen. Möglicherweise ändert sich die Umsetzung in die Versorgung jetzt mit dem DVG. Seitens der Ärzt:innen, Krankenkassen aber auch seitens des G-BA gibt es nach wie vor erhebliche Vorbehalte [107], vor allem zur Datensicherheit aber auch die Evidenzlage wird bezweifelt. So hat die Aufnahme einzelner Apps in das DiGA-Verzeichnis keineswegs dazu geführt, dass diese jetzt umfänglich verschrieben werden, trotz gesicherter Kostenerstattung [108]. Die Datensicherheit ist zwar seit Inkrafttreten der DSGVO gesetzlich strukturiert. Die Umsetzung bedarf aber umfänglicher Datenschutzfolgeabschätzungen. Mit End-zu-End-Verschlüsselungstechnologien kann Sicherheit hier erhöht werden, parallel dazu steigen Aufwand zur Bereitstellung und Barrieren für den Zugang und damit auch für alle Entwicklungsphasen von der Pilotierung über RCTs bis hin zur Implementierung. Hier ist die Frage zu stellen, ob nicht die Missbrauchshaftung und nicht die maximale Sicherheitsbereitstellung in den Vordergrund gestellt werden sollte, ähnlich wie in Estland mit der elektronischen Gesundheitskarte implementiert [109].

Mit dem Zulassungsverfahren von DIGAs besteht das Risiko, dass forschungsstrukturell alle Entwicklungskosten Digitalunternehmen zugeschrieben werden und öffentliche Förderungen für relevante Interventionen zunehmend schwierig werden, da perspektivisch ein mhealth Unternehmen mit einer Intervention Geld verdienen kann. Damit droht das Risiko, ähnlich wie im medikamentösen Therapieentwicklungsfeld, dass vor allem wirtschaftliche Faktoren die Entwicklung treiben werden. Sinnvolle mhealth-Interventionen für z. B. seltenere Erkrankungen werden möglicherweise nicht entwickelt. Systematische und transparente Kostenrechnungsmodelle könnten hier helfen, Akzeptanz zu schaffen,

Reine Onlinestudien können sinnvolle kosteneffektive Evaluationsstrategien für mobile Health-Interventionen sein. Dies Konzept wurde auch bei Pöttgen 2018 [48] eingesetzt mit dem Programm gegen Fatigue (elevida®), das im Dezember 2020 vom BfArM als erstattungsfähig bewertet wurde. Ein Problem bei dieser Art Studien ist die potenziell selektive Rekrutierung von veränderungsbereiten Patient:innen, die sich gut informieren. Ein Rückschluss auf die Gesamtheit der Patient:innen, die die Einschlusskriterien erfüllen würden, wäre dann nur begrenzt möglich. Obwohl es auch Daten gibt, die z. B. im Themenfeld

Depression gegen diese Annahme sprechen [110], sollte dennoch in Surveys und Studien an konsekutiven Patienten versucht werden, den Bias besser abzuschätzen.

Auch wenn mobile Health-basierte Monitoringtools vor allem im Bereich Mobilität schon Gegenstand von Validierungsuntersuchungen waren, wurden bisher keine kontrollierten Studien zum möglichen Nutzen publiziert. Auch Apps zur Dokumentation von Medikation und Sicherheitsmonitoring wurden bei MS aufgelegt, sind aber nicht ansatzweise in kontrollierten Studien untersucht. Ein genaues Monitoring des Krankheitsverlaufs und der Therapie haben scheinbar eine Augenscheinevidenz, dennoch muss geklärt werden, ob wirklich eine früher erkannte Progression über eine früher veränderte Therapie zu einem besseren Outcome führt bzw. ob diese Instrumente helfen, Nebenwirkungen und Risiken zu verhindern bzw. zu minimieren.

Schließlich kann ein intensiviertes Selbstmonitoring zum Verlust an impliziter Gesundheit bis hin zu Somatisierungsstörungen und anderen psychischen Störungen führen unter dem Dach einer „Apotheose der Selbstreflexivität“ [102]. In diesen Anwendungen liegt immer auch das Prinzip der Selbstoptimierung nach unterstellten allgemeingültigen Zielen. Grundsätzlich steht chronische Krankheit hierzu im Spannungsverhältnis und bei ausgeweitetem Einsatz von mobile Health bedarf es einer Diskussion zum Thema Freiheit des Individuums und Definition von Gesundheit (vgl. [111]). Selbst wenn diese Gesundheitsdaten hoch geschützt nur beim Einzelnen vorliegen, so generiert ihr Vorhandensein schon die Mahnung zum Abgleich mit anderen und zur Konformität.

Auch wenn medizinisch ein hohes Potenzial in hochauflösenden Big data liegt, so braucht es internationale Strukturen basierend auf gemeinsamen Wertekatalogen, die verhindern, dass Gesundheitsdaten zunehmend zur digitalen Ware werden.

8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Ausgangsbasis für diesen HTA-Report waren die Reviews von Fricke und Apolinario-Hagen 2016 [31] sowie Lavorgna 2018 [11] zu mhealth bei MS, Salimzadeh 2018 [112] zu MS-Apps sowie Yeroushalmi (2019) [113] zur Telemedizin bei MS. Bis auf Apolinario-Hagen addressieren diese Arbeiten digitale Anwendungen bei MS sehr allgemein und vor allem auch im Kontext von rehabilitativen Interventionen mit zusätzlichen interaktiven Anteilen. Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial aber kommen wie der aktuelle Bericht zum Ergebnis, dass die meisten mhealth-Interventionen aufgrund fehlender Daten zum Nutzen-Risikoprofil noch nicht implementierbar sind. Dabei werden in telemedizinischen und insbesondere telerehabilitativen Studien digitale Hilfen mit interaktiven Anteilen kombiniert, was nicht Gegenstand des aktuellen HTA-Berichts ist. So nennen Salimzadeh 2019 27 Selbstmanagement-Apps von denen keine einzige in einem RCT untersucht wurde. Lavorgna 2018 entwerfen das Konzept einer digitalen Casemanager:in als notwendige Moderator:in,

um digitale Gesundheitshilfen zielgerichtet einzusetzen. Auch hierzu liegen keine Studiendaten vor.

In der MS-Leitlinie vom Mai 2021 finden mobile Health-Anwendungen keine Erwähnung [114].

8.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Die Literaturanalyse wurde eingeschränkt auf reine digitale Anwendungen. So genannte Blended Care Interventionen, die eingebettet in andere Versorgungskonzepte eingesetzt werden, haben das Potenzial eine Zusatznutzen zu bringen und konnten hier nicht berücksichtigt werden.

Mangels Kostendaten zu mhealth-Anwendungen bei MS wurde eine ergänzende orientierende Recherche zu mhealth-Anwendungen bei Depression durchgeführt, unter der Annahme, dass für diese Indikation vergleichbare app-basierte kognitiv-behaviourale Therapieansätze zum Einsatz kommen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Indikation MS übertragbar sind.

Ferner muss beachtet werden, dass ein Autor dieses HTA-Berichtes maßgeblich in Entwicklung von mhealth-Interventionen bei MS involviert waren. Drei dieser Interventionen werden auch bei den 11 diskutierten RCTs vorgestellt. Die Bewertung der Studien und die Erstellung des finalen HTA-Berichts erfolgte jedoch durch Autor:innen, die nicht an den Entwicklungen beteiligt waren (DL, SK, CMB).

9 Schlussfolgerung

In der Sichtung der Evidenz wurden 11 überwiegend kleine Studien gefunden, in denen m-health Interventionen geprüft wurden, die das Selbstmanagement und in diesem Kontext insbesondere den Aspekt „Umgang mit neuropsychiatrischen Beschwerden“ bei MS Patient:innen adressieren. Die Studien liefern Anhaltspunkte, dass das Vergessen von intendierten Verhaltensweisen mit Apps mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention sowie Depressionssymptome mit verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ im positiven Sinne beeinflussbar sind. Auch für die Endpunkte psychosoziale Befindlichkeit, Fatigue und kognitive Fähigkeiten wurden in den Studien für verschiedene Apps statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Interventionsgruppen gesehen, allerdings blieb die Stärke der Effekte und damit deren Relevanz unter anderem aufgrund der kleinen Teilnehmerzahlen in den Studien unklar. Für diese und alle weiteren betrachteten Endpunkte ließen sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen von mHealth-Anwendungen bei Patient:innen mit MS ableiten. Auch für einen Nutzen von Apps, die körperliche Bewegung unterstützen sollen, fanden sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen.

Angaben zu unerwünschten Effekten fanden sich nur in zwei Studien. Aus Registereinträgen wurden laufende Studien identifiziert, die es wahrscheinlich erscheinen lassen, dass in 5 Jahren der Nutzen von mhealth-Anwendungen bei MS besser beurteilt werden kann.

Gesundheitsökonomische Evaluationen zu mhealth-Anwendungen bei MS liegen bisher nicht vor. Auch die Bestimmung der Interventionskosten bleibt unsicher, weil diese zu großen Teilen von Entwicklungskosten und Nutzerzahlen abhängen, die in keiner der betrachteten Studien ausreichend transparent dargestellt wurden. Weitere vergleichbare mhealth-Anwendungen finden sich lediglich für andere Indikationsgebiete, wie z.B. Depression, allerdings sind die Kostendaten nur eingeschränkt auf die Indikation MS übertragbar.

Die identifizierten ethischen Aspekte fallen teilweise allgemeiner aus und sind nicht nur auf mHealth bei MS bezogen, verteilen sich aber über den gesamten Prozess der Entwicklung und des Einsatzes einer mHealth-Anwendung. Sie betreffen auch die Folgen jenseits des konkreten Interventionsziels, insbesondere in Bezug auf das Verhältnis zwischen Ärzt:in und Patient:in. Innerhalb des breiten Spektrums an Themen sind ethische Bedingungen, die die informierte Einwilligung und den Schutz von Daten, aber auch verschiedene erforderliche Maßnahmen zur Qualitätssicherung betreffen, besonders hervorzuheben.

Aus den wenigen Untersuchungen zur Wahrnehmung von mHealth-Möglichkeiten von MS-Betroffenen und zu den sozialen Auswirkungen ergibt sich einerseits eine hohe Erwartungshaltung, anderseits aber auch eine hohe Skepsis, was den wirklichen Nutzen

betrifft. Neben allgemeinen Barrieren der Nutzung von mHealth Anwendungen, wurden MS-spezifische gesundheitsbezogene Barrieren häufig thematisiert.

Rechtlich besteht mit dem seit 2020 gültigen DVG und seiner Rechtsverordnung ein Rahmen zur Umsetzung in die Versorgung. Erst im Laufe der Zeit wird sich zeigen, ob die Regelungen praktikabel sind.

Übergreifendes Fazit

MHealth-Anwendungen bieten sowohl aus der Betroffenenperspektive, aus der Perspektive der Versorger und der klinisch Forschenden wie auch gesundheitsökonomisch und juristisch erhebliche Möglichkeiten, die aber gegenwärtig nur in Ansätzen in Studien und nicht in der Versorgung realisiert sind.

Ethische Herausforderungen sind gleichzeitig auch Chancen, wie einerseits die Gewährleistung des Datenschutzes für Einzelne und andererseits das Anstreben eines niedrigschwelligen Zugangs für alle. Dies trifft auf eine hohe Erwartungshaltung bei MS-Patient:innen, wobei die Ergebnisse der Nutzenbewertung eher ihre Skepsis unterstreichen. Bezogen auf die Fragestellung des HTA-Reports, ob die Nutzung von mHealth zu einem besseren Selbstmanagement bei MS führt, lassen sich lediglich Anhaltspunkte für einen Nutzen von Apps mit Remindersystemen für Alltagstätigkeiten im Vergleich zu einer aktiven Vergleichsintervention hinsichtlich dem Vergessen von intendierten Verhaltensweise und von Apps mit kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichteten Online-Programmen im Vergleich zu „Treatment as Usual“ im Hinblick auf die Schwere der Depressionssymptomatik ableiten. Dies ist in erster Linie auf die mehrheitlich mangelhafte Studienqualität zurückzuführen.

Darüber hinaus haben nur wenige Interventionen direkte operative Selbstmanagement-kompetenz adressiert. Einige der registrierten, aktuell durchgeführten Studien haben das Potenzial diese Defizite zu überwinden.

Das digitale Versorgungsgesetz bietet die Chance, dass wirksame mHealth-Lösungen breit in der Versorgung ankommen. Voraussetzung sind Wirksamkeitsbelege aus hochwertigen randomisiert kontrollierten klinischen Studien mit patientenrelevanten Outcomes und angemessenen Kontrollgruppen. Sekundäre Fragen, wie die spezifische Wirkung der Intervention, Moderatoren des Interventionseffekts, das Ausmaß an notwendiger Individualisierung und die Nachhaltigkeit der Wirkung sollten idealerweise in Studien nach dem primären Wirksamkeitsnachweis beleuchtet werden. Ein transparentes Kostenmodell würde darüber hinaus die nachhaltige Implementierbarkeit evidenzbasierter Interventionen in die Versorgung befördern.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von November 2016 bis Juli 2017 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patient:innen sowie Bürger:innen besetzten Auswahlbeirats das Thema „Multiple Sklerose: Führt die Nutzung von mhealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT10-03 ausgewählt.

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

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls werden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG ein vorläufiger HTA-Bericht erstellt, der zusätzlich einem Review durch eine nicht projektbeteiligte Person unterzogen wurde.

Der vorläufige HTA-Bericht wurde in der Version 1.0 vom 27.05.2021 am 01.06.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.06.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht wurden am 15.07.2021 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den vorliegenden HTA-Bericht, der die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben, enthält. Zudem werden die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen im Kapitel A6 „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ des vorliegenden HTA-Berichts gewürdigt. Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt) werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum vorläufigen HTA-Bericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der

wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ zeitgleich mit dem HTA-Bericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

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

Änderung 1 (zur Nutzenbewertung 3.1, A2.1.1.2)

- Als weitere zulässige Vergleichsintervention wurde „aktive Kontrollintervention“ aufgenommen. Studien, die die Wirksamkeit der Verumintervention im Vergleich zu einer „aktiven Kontrollintervention“, d.h. zu einer Intervention, die lediglich die als wirksam vermutete Komponente nicht enthält untersuchen [115] (vergl. Abschnitt 3.1).

Änderung 2 (zur Nutzenbewertung 3.1, A2.1.3.6)

- Bei den Aussagen zur Beleglage erfolgte keine Abstufung in die 4 Kategorien Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder keine dieser 3 Situationen.

Spezifizierung 1 (zur ethischen Bewertung; 3.3)

- Um die Anwendung der (Minimal-)Bedingungen zu unterstützen, wurden vier Situationen unterschieden, in denen die jeweilige Bedingung zum Tragen kommt bzw. erfüllt oder nicht erfüllt wird (Informieren der Patient:innen/Patient:innen und Entscheidungsfindung; Entwicklung und Anwendung durch Akteure im Gesundheitswesen; Patient:innen als Anwendende; Qualität, Evaluation und Sicherheit von Interventionen)

Spezifizierung 2 (zur ethischen Bewertung; A2.3.1.2)

- Es wurde statt der Datenbank „Philosopher’s Index“ die Datenbank/Suchmaschine „PhilPapers“ verwendet.

Spezifizierung 3 (zur ethischen Bewertung; A2.3.1.3)

- Zur Klassifizierung ethischer Aspekte wurde „ethische Chance“ (einem oder mehreren medizinethischen Prinzipien oder Werten wird besonders entsprochen) zusätzlich zu „ethischem Risiko“ und „ethischer Herausforderung“ verwendet.

Spezifizierung 4 (zur ethischen Bewertung; A2.3.1.3)

- Die Minimalbedingungen wurden in einem schriftlichen Verfahren (2 Runden) identifiziert und diskutiert anstatt in einer moderierten Diskussionsrunde.

Spezifizierung 5 (zur rechtlichen Bewertung A2.3.2.3.2)

- Die Vorgehensweise zur Aufbereitung rechtlicher Aspekte wurde spezifiziert.

HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgend Spezifizierungen oder Änderungen im HTA-Bericht:

Änderung 1 (zur Methodik 3.1, A2.1.3.6)

- Vorgehen zur Ableitung der Beleglage im Rahmen der Nutzenbewertung (siehe A2.1.3.6) wurde umgesetzt (Änderung 2 aus den Änderungen zur Nutzenbewertung, Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan, wurde damit zurückgenommen).

Spezifizierung 1 (Impressum)

- Auf die Rolle von Prof. Dr. Heesen als Koautor von drei Studien, die in diesem Bericht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, wird hingewiesen.

Spezifizierung 2 (HTA-Kernaussagen)

- Textpassage zur Nutzenbewertung und zur gesundheitsökonomischen Evaluation wurde, gemäß der Überarbeitung des Ergebniskapitels, angepasst. Textbaustein zum Forschungsbedarf angefügt.

Spezifizierung 3 (Hintergrund 1.2)

- Die Definition des Begriffs Selbstmanagement im Sinne des HTA-Berichts wurde ergänzt.

Spezifizierung 4 (Hintergrund 1.3)

- Der Absatz zu den Voraussetzungen für die Aufnahme von DiGA in das DiGA-Verzeichnis wurde korrigiert. Es wurde eine Operationalisierung des Begriffs Digitale Gesundheitsanwendung für den vorliegenden Bericht ergänzt.

Spezifizierung 5 (Hintergrund 1.4)

- Die Anliegen der Themenvorschlagenden wurden im Sinne der Berichtsfragestellung interpretiert.

Spezifizierung 6 (zur Methodik 3, A2)

- Klarstellung der methodischen Grundlage für den HTA-Bericht.

Spezifizierung 7 (zur Methodik 3.2)

- Textbaustein zum methodischen Vorgehen bei der Bestimmung der Interventionskosten mit Erläuterungen eingefügt.

Spezifizierung 8 (zu Ergebnisse Nutzenbewertung 4)

- Zur formalen Prüfung von statistisch signifikanten Gruppenunterschieden auf Relevanz wurden Effektstärken nach der Hedgesg-Methode berechnet. Liegen der Effektschätzer und das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 wird geschlossen, dass die Effekte nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegen – also mindestens klein sind [35].

Spezifizierung 9 (zu Ergebnisse Nutzenbewertung 4.3.1 und Zusammenführung der Ergebnisse 7)

- Klarstellung, dass das Programm deprexis® nicht spezifisch für MS-Patient:innen entwickelt wurde.

Spezifizierung 10 (zu Ergebnisse Nutzenbewertung 4.2.4, 4.2.9, 4.3.4, 4.3.5, 4.3.7, 4.3.8, 4.3.9, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.8, 0, 4.5.7, 4.5.8, 4.5.9, 4.5.12, 4.5.13)

- Zur formalen Prüfung von statistisch signifikanten Gruppenunterschieden auf Relevanz wurden Effektstärken nach der Hedges^{g}-Methode berechnet und und in der zusammenfassenden Bewertung der Beleglage berücksichtigt.

Spezifizierung 11 (zu Ergebnisse Nutzenbewertung 4.4.3 und A3.4.1.2)

- Differenzierung der Aussage zum Verzerrungspotenzial.

Spezifizierung 12 (zu Interventionskosten 3.1, 5.1, 7, 8.2, A2.2.1

- Vollständige Überarbeitung des Aspekts „Interventionskosten“ mit Fokus auf die limitierte Datenlage zu anfallenden Kostenarten im Zusammenhang mit mhealth-Interventionen zum Selbstmanagement für Patient:innen mit MS. Begründung der Wahl von „Depression“ als Substitut für fehlende Daten zu MS. Ausweisung des methodischen Ansatzes als „orientierende Recherche“. Aufnahme der limitierten Datenlage zu Interventionskosten in die „Kritische Reflexion des Vorgehens“.

Spezifizierung 13 (zu Ergebnisse zu ethischen Aspekten 6.1)

- Die Aspekte Barrierefreiheit und Notwendigkeit, die Funktionalität einer Software auf allen gängigen Endgeräten sicherzustellen, wurde in die anwendbaren Minimalbedingungen aufgenommen. Weiterhin wurde die Rolle von Patient:innen und Akteur:innen im Gesundheitswesen klargestellt.

Spezifizierung 14 (zu Ergebnisse zu sozialen Aspekten 6.2.2)

- Die Schlussfolgerungen für die Ergebnisse der Nutzerbefragung wurden aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl relativiert.

Spezifizierung 15 (zu Zusammenführung der Ergebnisse 7)

- Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung um Aspekte der Relevanz und um eine Zusammenfassung zur Beleglage ergänzt (s. Spezifizierung 8). Abschnitt zu Interventionskosten im Sinne der Überarbeitung von Kapitel 4.7 angepasst.

Spezifizierung 16 (zu Diskussion 8)

- Erläuterungen zum Begriff Selbstmanagement eingeführt. In der Diskussion der Ergebnisse der Nutzenbewertung auf die Ableitung der Beleglage nach den Allgemeinen Methoden 6.0 [36] fokussiert. Den Absatz zum Stellenwert unterschiedlicher Kontrollinterventionen im Kontext der Evaluierung von verhaltenstherapeutischen Interventionen auf der Grundlage einer aktuellen Übersichtsarbeit überarbeitet und

ergänzt. Überlegungen zum Stellenwert von reinen Online-Studien differenziert. Spekulative Annahmen zum Zulassungsverfahren der App elevida® entfernt.

Spezifizierung 17 (zur Diskussion 8.2)

- Ein Absatz zum Vorgehen bei der Recherche nach Kostendaten wurde eingefügt.

Spezifizierung 18 (zu Schlussfolgerung 9)

- Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertungen und die ökonomische Bewertung gemäß der Überarbeitungen der Kapitel 4 und 5 angepasst. Absatz zum Forschungsbedarf in Anlehnung an die Ausführungen in Kapitel 8 (Evaluierung verhaltenstherapeutischer Interventionen) formuliert.

Spezifizierung 19 (zu Ergebnisse gesundheitsökonomische Evaluation, Interventionskosten A4.1)

- Der Abschnitt zu Interventionskosten wurde grundlegend überarbeitet. Spekulative Annahmen zu Entwicklungskosten und Verweise auf ältere Studien (aus 2010 und 2012) aus den USA und den Niederlanden wurden gestrichen. Der Begriff Preisgruppe wurde durch Kostengruppe ersetzt.

Spezifizierung 20 (zu Ethische Bewertung A5.1.3)

- Bei den weiteren Minimalkriterien (Tabelle 94) wurden Erläuterungen zum Aspekt der Interoperabilität eingebracht.

Spezifizierung 21 (zu Diskussion 8)

- Satz und Quelle zur Inanspruchnahme von Apps nach Einführung des DiGA-Verzeichnisses eingefügt.

A2 Details der Methoden - Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

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

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [35] erstellt.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

A2.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patient:innen mit Multipler Sklerose aufgenommen.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellen Programme (Anwendungen, Apps) zur Unterstützung des Selbstmanagements der Zielgruppe dar, die auf gängigen mobilen (ortsungebundenen) Endgeräten (Smartphone, Tablet-Computer, Laptop) nutzbar sind. Unter „Selbstmanagement“ werden jegliche von der Patient:in selber umgesetzten Interventionen gefasst, die den Umgang mit der Erkrankung und ihren Folgen unterstützen sollen. Programme, die zu ihrer Umsetzung zusätzliche Ausrüstungsgegenstände benötigen, werden dann eingeschlossen, wenn das Wirkprinzip von der programmierten Durchführung der Intervention und nicht vom Ausrüstungsgegenstand per se bestimmt wird (Beispiel: ein über das Smartphone steuerbarer Rollstuhl oder Virtual Reality Trainings wären nicht Gegenstand der Bewertung). Die mhealth-Anwendungen werden zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“) eingesetzt.

Als Vergleichsintervention gilt (1) die Regelversorgung, d.h. keine Anwendung von mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagements von Patient:innen mit Multipler Sklerose und (2) die Verwendung von „aktiven Plazebos“, d.h. von elektronischen oder papiergebundenen Anwendungen, die lediglich die als wirksam vermutete Komponente nicht enthalten und für die Studienteilnehmer:innen nicht von der Verumintervention unterscheidbar sind (vergl. Abschnitt A1.2).

Sollte sich im Rahmen des HTA-Prozesses herausstellen, dass für zwei oder mehr mhealth-Anwendungen im Vergleich zur Regelversorgung allein eine positive Nutzenaussage vorliegt und gleichzeitig Studien aufgefunden werden, die diese Interventionen direkt vergleichen, werden (3) direkte Vergleiche von mhealth-Interventionen ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, wie
  - körperliche Symptome und Funktionsfähigkeit, Grad der Beeinträchtigung (= Schübe und Behinderung,
  - psychische Symptome und Funktionsfähigkeit (z. B. Angst, Depression, kognitive Funktionsfähigkeit),
  - Fatigue
- Sozialmedizinische Endpunkte, wie
  - Arbeitsfähigkeit,
  - Frühberentung.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Akzeptanz und die Zufriedenheit der Patient:innen mit der mhealth-Anwendung betrachtet, sofern diese zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten erhoben wurden. Die Patient:innenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

A2.1.1.4 Studientypen

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

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

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

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 15: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Patient:innen mit Multipler Sklerose (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagements der Zielgruppe, zusätzlich zur Regelversorgung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN2a	Eine mhealth-Intervention, für die im Vergleich zur Regelversorgung ohne mhealth-Intervention ein positiver Nutzennachweis im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gefunden wurde.
EN3	Vergleichsintervention: Regelversorgung, d.h. keine Anwendung von mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagement oder „aktive Kontrollintervention“ (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN3a	Eine mhealth-Intervention, für die im Vergleich zur Regelversorgung ohne mhealth-Intervention ein positiver Nutzennachweis im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gefunden wurde (direkter Vergleich)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
EN5	Randomisiert kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar[a]

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [116], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [117] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization

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

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

A2.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA Database
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

A2.1.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 15) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister

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

A2.1.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.1.3.2 bis A2.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

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

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

A2.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

A2.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [118] untersucht. Ergibt der

Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0{,}05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [119]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

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

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

A2.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

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

A2.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patient:innengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der

möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Verlaufsform der Multiplen Sklerose,
- Schweregrad der Erkrankung.

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patient:innen eingeschränkt werden.

A2.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 16 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 16: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte[a]		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

A2.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patient:in und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

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

A2.2.2.1.1 Studientypen

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

A2.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

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

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 15 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 17: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

Primäre Informationsquellen

- bibliografischen Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
  - Sichten von Referenzlisten eingeschlossener vergleichender gesundheitsökonomischer Evaluationen (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)

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

A2.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 17) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

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

Bewertung der Berichtsqualität

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

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [123].

A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

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

A2.3 Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.3.1 Ethische Aspekte

A2.3.1.1 Theoretische Grundlage für die Berücksichtigung ethischer Aspekte

Zur Identifikation ethischer Aspekte wird ein theoretisch gestütztes Rahmengerüst entwickelt, das wesentliche ethische Prinzipien oder Werte für mhealth definiert. Dies ist erforderlich, um in Texten oder Aussagen von Betroffenen ethische Aspekte theoretisch fundiert verorten zu können. Das Rahmengerüst wird auf Grundlage folgender Literatur gebildet: Review zu Responsible Data Sharing [37], Modell zur ethischen Evaluierung sozio-technischer Arrangements [38], Modell der Digitalen Selbstbestimmung [39], Hofmannscher HTA-Fragekatalog [40].

A2.3.1.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Eine orientierende Recherche erfolgt in PubMed/MEDLINE und PhilPapers.

Informationen der orientierenden Recherche werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Aspekten gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

Weitere Informationsquellen

Die Interviews mit den 4 Betroffenen (Domäne Nutzenbewertung und Domäne Soziale Aspekte) werden auch in Hinblick auf ethische Aspekte ausgewertet. Für eine weitere Ergänzung ethischer Aspekte auf Grundlage einer theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsautoren wird ausschließlich das oben erwähnte theoretische Rahmengerüst verwendet.

Zudem werden Rechercheergebnisse aus anderen Domänen (insbesondere der sozialen Domäne) in Hinblick auf ethische Aspekte gesichtet.

A2.3.1.3 Spektrum ethischer Aspekte und Formulierung konkreter ethischer (Minimal-) Bedingungen

Die orientierende Recherche und weitere Informationsquellen dienen der Generierung eines Spektrums an ethischen Aspekten, die gemäß den Prinzipien und Werten des Rahmengerüstes geordnet sind. Die ethischen Aspekte werden nach a) „ethisches Risiko“ (Gefahr, Prinzipien oder Werte unzureichend zu berücksichtigen), b) „ethische Chance“ (einem oder mehreren medizinethischen Prinzipien oder Werten wird besonders entsprochen) oder c) „ethische Herausforderung“ (Situation, in welcher verschiedene Prinzipien und Werte gegeneinander-stehen und abgewogen werden müssen) klassifiziert.

Auf Grundlage dieses Spektrums werden konkrete ethische Bedingungen formuliert, die eine mhealth-Lösung für MS erfüllen sollte, um aus ethischer Perspektive vertretbar zu sein.

Die erarbeiteten Bedingungen werden in einer moderierten Expert:innenrunde (v.a. bestehend aus den Vertreter:innen der anderen Domänen des HTA-Berichts) diskutiert und modifiziert. Hierdurch werden auch soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte, die für die Bedingungen relevant sein können, mitberücksichtigt. Das Ziel der Expert:innenrunde ist, sich auf Minimalbedingungen zu einigen, d.h. auf jene Bedingungen, die aus Sicht des HTA-Projektteams auf jeden Fall aus ethischer Sicht bei einer mhealth-Lösung erfüllt sein sollten. Die Minimalbedingungen werden dabei so formuliert, dass sie als Fragen auf konkrete mhealth-Lösungen für MS angewendet werden können.

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

A2.3.1.4 Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Aspekte und (Minimal-)Bedingungen werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt wiederum anhand des theoretischen Rahmengerüstes. Ethische Bedingungen bzw. ethische Minimalbedingungen werden separat als Tabelle aufgeführt. Dort werden auch Verweise auf soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte aufgeführt, die für die (Minimal-)Bedingungen relevant sind.

A2.3.2 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.3.2.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp. Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

A2.3.2.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt: Gesetzestexte, relevante Kommentare, juris, beck-online, Pubmed/Medline und Google Scholar.

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

Weitere Informationsquellen

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

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den 4 befragten Betroffenen

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

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

Zusätzlich können ‚reflective thoughts', also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [124].

A2.3.2.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

A2.3.2.3.1 Soziale Aspekte

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an den konzeptionellen Überlegungen des HTA Core Model 3.0, Abschnitt „Patients and Social aspects (SOC)" [41]. Die dort aufgeführten „Topics and Issues in the SOC domain" kommen, wie von Stich et al. vorgeschlagen, in Form einer an die Fragestellung dieses HTA Berichts angepassten Checkliste zum Einsatz [42]. Die Checkliste umfasst die in Tabelle 18 aufgeführten Themen und Fragestellungen.

Tabelle 18: Themen und Fragestellungen für die Aufarbeitung sozialer Aspekte

Thema	**Fragestellung**
Patient:innenperspektive	Welche Erwartungen und Wünsche haben MS-Patient:innen bezüglich mhealth und welche Vorteile erwarten Sie sich von deren Nutzung?
Patient:innenperspektive	Wie nehmen Patient:innen MS-spezifische mhealth-Anwendungen wahr?
Soziales Umfeld	Gibt es Faktoren, die eine Gruppe oder eine Person unterstützen oder davon abhalten könnten, MS-spezifische mhealth-Anwendungen zu nutzen?
Kommunikationsaspekte	Wie verläuft die Kommunikation zwischen Ärzt:in und Patient:in zum Thema mhealth bei MS?
Kommunikationsaspekte	Wie werden Datenschutzaspekte in den mhealth-Anwendungen kommuniziert?

A2.3.2.3.2 Rechtliche Aspekte

Eine rechtliche Begutachtung basiert typischerweise auf einer von den relevanten Normen ausgehenden Literaturrecherche in den juristischen Datenbanken (juris, beck-online). Dabei werden - unter Einbeziehung der in dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden geforderten Aspekte - zum einen die Regulierungen und Leitlinien mit Blick auf die Behandlungsmethode, zum anderen die allgemeinen Regelungen des BGB zum Behandlungsvertrag sowie die sozialrechtlichen Normen zur Erstattung der Behandlungsmethode bei gesetzlich Krankenversicherten berücksichtigt. Welche Normen einschlägig sind ergibt sich aus der Expertise und dem Überblick über das Rechtssystem. Die Anwendung der Normen auf den Einzelfall erfolgt unter Verwendung der gängigen juristischen Auslegungsmethoden: grammatikalisch, systematisch, historisch und teleologisch. Mittels Auslegung mit Blick auf Grammatik, Systematik, Gesetzgebungsprozess bzw. -geschichte und Telos und mit Unterstützung der gerade dargestellten Literatur wird also das Gesetz auf den konkreten Einzelfall angewandt. Dies erfolgte auch hier, wobei gerade auf die Aspekte des bereits erwähnten Leitfadens eingegangen wurde.

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Datenschutz, Haftungsfragen und Veränderung der Patient:innenautonomie durch die neuen Technologien). Unterschieden wird, soweit möglich, zwischen den technologie- und patient:innenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [43] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

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

A2.3.2.3.3 Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [125] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

A2.4 Domänenübergreifende Zusammenführung

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

A3 Details der Ergebnisse Nutzenbewertung

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 05.05.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.2.

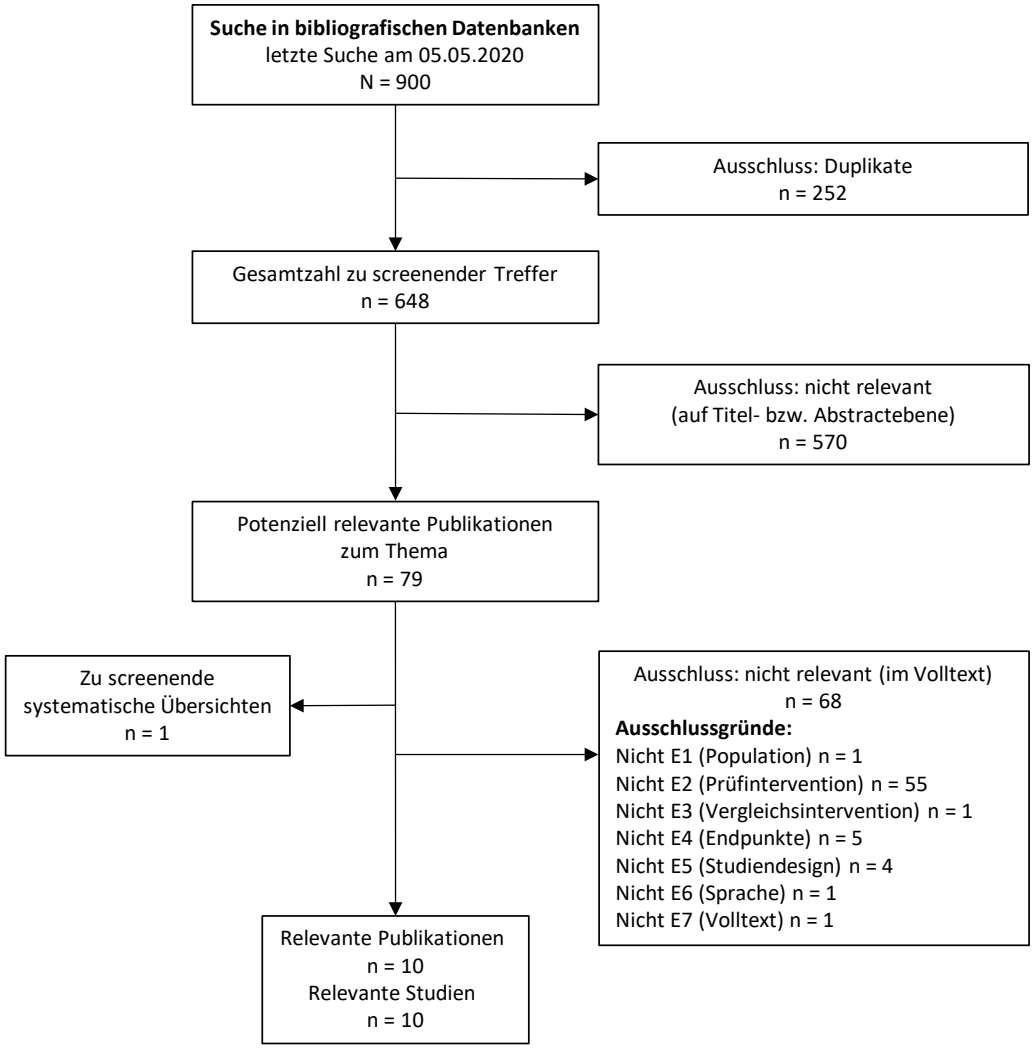

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion - enbewertung

Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 19):

Tabelle 19: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Nasseri 2020	Nct03114293	ClinicalTrials.gov [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114293]	**nein**

Aus der Arbeitsgruppe wurde der Hinweis auf die nach Ende des Recherchezeitraums erschienene Volltext Publikation Nasseri 2020 [53] erhalten.

In den Studienregistern wurden 38 Studien mit unklarem Status identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 14.05.2021 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde eine systematische Übersicht identifiziert - die entsprechende Referenz findet sich in Abschnitt A9.1.1.

Die Referenzliste dieser systematischen Übersicht wurde gesichtet. Es fanden sich aber keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorinnen- und Autorenanfragen versendet (Tabelle 20). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 20: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Pöttgen 2015	▪ Anfrage der Mittelwerte und Standardabweichungen zum Studienende sowie Anzahl der Studienteinehmer:innen	ja	▪ Die angefragten Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Studienteinehmer:innen wurden von den Autor:innen der Studie zur Verfügung gestellt und in den Ergebnistabellen zu Pöttgen 2015 ergänzt.

A3.1.2.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden keine zusätzlich relevanten Dokumente identifiziert.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 11 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 21).

Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Studien mit dem Behandlungsziel Unterstützung des Selbstmanagement		
Miller 2011	ja [44]	nein / nein
Goodwin 2020	ja [45]	nein / nein
Studien mit dem Behandlungsziel Verringerung depressiver Symptome		
Fischer 2015	ja [47]	ja [126] / nein
Cooper 2011	ja [46]	ja [127] / nein
Studien mit dem Behandlungsziel Verringerung von Fatigue		
Pöttgen 2018	ja [48]	ja [61,127] / nein
Studien mit dem Behandlungsziel Stärkung der kognitiven Leistungsfähigkeit		
De Giglio 2011	ja [49]	nein / nein
Charvet 2015	ja [50]	nein / nein
Charvet 2017	ja [51]	ja [128] / nein
Campbell 2016	ja [65]	ja[129] / nein
Studien mit dem Behandlungsziel Steigerung der körperlichen Aktivität		
Nasseri 2020	ja [53]	ja [130] / nein
Ehling 2017	ja [54]	nein / nein

In den Referenzlisten der systematischen Review wurden keine Studien aufgefunden, die nicht auch in den bibliographischen Suchen enthalten waren.

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 22 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 22: In der Informationsbeschaffung von 38 identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	**Dokumentationsart, ggf. Studienregister ID**	**Studientyp**	**Fallzahl**	**Statusangabe im Register (Rekrutierungsstatus)**	**Rationale zum Umgang (Study Completion Date)**
Neuropsychological Profile of a Patient's Group With Multiple Sclerosis and Effect of a Cognitive Rehabilitation Program (MS_Rehab)	NCT02193906	RCT	75	unbekannt	Dezember 2014
Computerized Cognitive Training in MS	NCT03737825	RCT	4070	laufend	Juni 2020
Use of an Electronic Diary by People With Multiple Sclerosis	NCT01954823	RCT	100	unbekannt	Dezember 2016
e-Mobile Tablet for People With Chronic Conditions	NCT02833311	RCT	46	abgeschlossen	April 2016
Online Program to Reduce Depression in MS	NCT02740361	RCT	400	laufend	Dezember 2021
Development and evaluation of a mobile health application (m-health app) for rehabilitation of Patients with multiple sclerosis.	CTRI/2019/10/021482	RCT	80	noch nicht begonnen	Applicable only for Completed/Terminated trials
Effectiveness of an online fatigue self-management program on well-being, fatigue and activity participation in adults with fatigue secondary to chronic neurological conditions in comparison with an online support group and a no intervention group	ACTRN12607000268448	RCT	135	laufend	k. A.
Effectiveness of an online fatigue self-management program on quality of life, fatigue and activity participation in adults with fatigue secondary to multiple sclerosis in comparison with a face-to-face group and a no intervention group	ACTRN12608000553370	RCT	240	laufend	k. A.
The Wellbeing Neuro Course: Examining the Feasibility of an Online Cognitive Behaviour Therapy (CBT) - based self-management	ACTRN12617000581369	Non-RCT	100	abgeschlossen	k. A.

Studie	Dokumentationsart, ggf. Studienregister ID	Studientyp	Fallzahl	Statusangabe im Register (Rekrutierungsstatus)	Rationale zum Umgang (Study Completion Date)
Program for Adults with Neurological Conditions					
Online Spaced Education to Improve Fall Prevention by Patients With Multiple Sclerosis	NCT03737097	RCT	320	laufend	November 2019
Cognitive Impairment in Pediatric Onset Multiple Sclerosis	NCT03190902	RCT	36	abgeschlossen	April 2016
An evaluation of an online mindfulness programme for people with multiple sclerosis	ISRCTN14675178	RCT	128	abgeschlossen	Februar 2019
A Pragmatic Trial of Dietary Programs in People With Multiple Sclerosis (MS)	NCT02846558	RCT	54	abgeschlossen	Juli 2017
Speed of Processing Training to Improve Cognition in Multiple Sclerosis	NCT02301260	RCT	100	abgeschlossen	Februar 2020
Remediation of Emotional Processing Deficits in MS	NCT03373344	RCT	39	abgeschlossen	März 2020
Improving New Learning and Memory in Multiple Sclerosis	NCT00166283	RCT	88	abgeschlossen	Dezember 2011
Treating New Learning and Memory Deficits in Progressive Multiple Sclerosis (MS)	NCT02301247	RCT	32	abgeschlossen	April 2017
Intellectual Enrichment to Build Cognitive Reserve in MS	NCT01978574	RCT	9	abgeschlossen	Juni 2014
App Based Dexterity Training in Multiple Sclerosis (AppDext)	NCT03369470	RCT	70	laufend	Dezember 2021
Healthy Mind Healthy You: A Study of Mindfulness	NCT03844321	RCT	2117	aktiv, keine Rekrutierung	Februar 2020
MIA-MS: The effectiveness of an online mindfulness based cognitive therapy intervention programme in improving wellbeing in people with multiple sclerosis	ISRCTN11615285	RCT	64	abgeschlossen	August 2014

Studie	Dokumentationsart, ggf. Studienregister ID	Studientyp	Fallzahl	Statusangabe im Register (Rekrutierungsstatus)	Rationale zum Umgang (Study Completion Date)
MS intakt - Evaluation eines internet-basierten Bewegungs-programms bei MS-Patienten	DRKS00020291	RCT	80	abgeschlossen	Dezember 2016
Examining the Effects of Video-game Exercise on Mobility and Brain Plasticity in Individuals With Multiple Sclerosis	NCT01780792	RCT	30	abgeschlossen	Dezember 2016
Computerized Cognitive Rehabilitation in MS Patients	NCT03729713	RCT	80	noch nicht rekrutierend	Dezember 2020
Validation of a Shared Decision-Making Tool for Multiple Sclerosis (MS-SUPPORT)	NCT04122989	RCT	575	laufend	Juni 2021
Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya	NCT02141022	RCT	20	abgeschlossen	September 2015
Interactive Web Platform for EmPOWERment in Early Multiple Sclerosis (POWER@MS1)	NCT03968172	RCT	328	laufend	Dezember 2021
Patient Experiences of Multiple Sclerosis (PExMS) (PExMS)	NCT04236544	RCT	55	noch nicht rekrutierend	Juni 2022
Understanding Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (UMIMS)	NCT03872583	RCT	120	laufend	März 2022
E-reporting of Adverse Drug Reactions by Patients in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (VigiP-SEP)	NCT03029897	RCT	161	abgeschlossen	April 2019
Utilising online learning to promote job-seeking behaviour in adults with a physical disability	ACTRN12617000728336	RCT	70	abgeschlossen	k. A.
Digital Cognition in Multiple Sclerosis (DigCog)	NCT03569618	RCT	44	abgeschlossen	Januar 2019
Coaching and Activity Tracking in Multiple Sclerosis - A Pilot Study (CoachMS)	NCT03335618	RCT	30	abgeschlossen	März 2020
Computerized Cognition Testing and Cognitive Motor Interference in MS (C3PO)	NCT02318576	RCT	29	abgeschlossen	März 2016

Studie	Dokumentationsart, ggf. Studienregister ID	Studientyp	Fallzahl	Statusangabe im Register (Rekrutierungsstatus)	Rationale zum Umgang (Study Completion Date)
Cognitive behavioural therapy software for the treatment of depression in people with multiple sclerosis	ISRCTN81846800 NCT00678496	RCT	24	abgeschlossen	Januar 2010
Depression in MS: The effectiveness of web-based self-help treatment.	NTR2772	RCT	166	geplant	Januar 2016
Online Cognitive Training in PD, MS and Depressed Patients Treated With Electroconvulsive Therapy	NCT02525367	RCT	28	terminiert	Juli 2017

A3.2 Studien zu Messaging Systemen

A3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 23: Messaging Systeme - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Patient:innenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte[a]
Miller 2011	RCT	206	102	104	Cleveland, Ohio keine Angabe zum Studienzeitraum	12 Monate	**primär:** generische gesundheitsbezogene Lebensqualität Selbstwirksamkeit (MS-spezifisch) Funktionsfähigkeit (MS-spezifisch) Patient:innenzufriedenheit[b]
Goodwin 2020	Cross-Over RCT	50	1. Phase 17 2. Phase 21	1. Phase 21 2. Phase 16	Rekrutierung aus: 5 britischen NHS Trusts und einer MS-Wohltätigkeitsveranstaltung keine Angabe zum Zeitraum der Studiendurchführung	2 Monate	**primär:** Gedächtnisfunktion, Selbstbericht (EMQ 28) **sekundär:** Gedächtnisfunktion, Fremdbericht (EMQ-28) Psychosozialer Distress (GHQ) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) Adaptation an Gedächtnisprobleme, Gebrauch von Gedächtnisstützen (AMEDO) Tagebucheintragungen zu vergessenem Zielverhalten

[a] Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

[b] Seniors' General Satisfaction and Physician Quality of Care (modifiziert)

AMEDO: Adaptation to Memory Difficulties Outcome questionnaire; EMQ: Everyday Memory Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; GHQ: General Health Questionnaire; MS: Multiple Sklerose; RCT: Randomized controlled trial

Tabelle 24: Messaging Systeme - Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Miller 2011	▪ Mellen Center Care Online (MCCO) Original (Internet-basiertes Messaging System für asynchrone Patient:in-Ärzt:in-Kommunikation) ▪ erweitert um die Komponenten Selbstmonitoring, Selbstmanagement (Bewertung von Symptom-veränderungen, regelmäßige Selbstkontrolle, Terminvorbereitungen)	Meilen Center Care Online (MCCO) Original (Internet-basiertes Messaging System für asynchrone Patient:in-Ärzt:in-Kommunikation) entspricht „usual care“ für dieses Zentrum	k. A.
Goodwin 2020[a]	▪ NeuroPage-Textnachrichten (Erinnerungen) die von einem Computer des Oliver Zangwill Centre für neuropsychologische Rehabilitationszentrums (OZC) in Ely, Großbritannien) gesendet wurden ▪ Pager oder aufs Handy versandt zu vereinbarten Zeitpunkten über 2 Monate ▪ individuell adaptiert an vereinbarte Ziele	Textnachrichten ohne Erinnerungscharakter, vom Patient:innen ausgewählt (z. B. Sport, Nachrichten) Pager oder aufs Handy versandt, zu vereinbarten Zeitpunkten über 2 Monate	Medikamentöse Therapie und Rehabilitations-maßnahmen (z.B. Ergotherapie, Physiotherapie) wurden für alle Teilnehmer:innen wie gewohnt fortgesetzt
[a] Crossover Design: Gruppe 1: Erst Intervention, dann Vergleich; Gruppe 2: Erst Vergleich, dann Intervention; zwischen den Optionen 3 Wochen Wash-out k. A.: keine Angaben			

Tabelle 25: Messaging Systeme - Ein- / Ausschlusskriterien für Patient:innen in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Miller 2011	▪ klinisch bestätigte MS Diagnose ▪ wohnhaft in der Region, wo das Mellen Center ansässig ist oder in einer der 5 umliegenden Regionen ▪ mind. 2 Ärzt:innen- oder APC-Termine im Zentrum in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss ▪ in der Lage, einen Computer zu bedienen	▪ k. A.
Goodwin 2020	▪ MS Diagnose seit mindestens 12 Monaten vor Studienbeginn ▪ selbst berichtete Gedächtnisprobleme, definiert als Score > 20 in der Selbstberichtsversion des Everyday Memory Questionnaire (EMQ) ▪ Alter > 18 Jahre ▪ Einverständniserklärung vorliegend	▪ kognitive, visuelle oder motorische Beeinträchtigungen, die die Nutzung von Pager oder Mobiltelefon beeinträchtigen ▪ Vorliegen anderer neurologischer Erkrankungen, z. B. Epilepsie ▪ Vorliegen einer schweren somatischen oder psychiatrischen Erkrankung ▪ Teilnahme an anderen psychologischen Interventionsstudien ▪ verstand kein Englisch
APC: Advanced practice clinician; EMQ: Everyday Memory Questionnaire; k. A.: keine Angaben; MS: Multiple Sklerose		

Tabelle 26: Messaging Systeme - Charakterisierung der Studienpopulation, übergreifend

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	MS Verlaufsform n (%)	MS-Dauer [Jahre] MW (SD)	Beeinträchtigung n (%)
Miller 2011						
Intervention	102	48,1 (9,1)	72 / 30 (71%/29%)	-	-	-
Vergleich	104	48,1 (9,7)	85 / 19 (82%/18%)	-	-	-
Goodwin 2020						
Intervention/ Vergleich Gruppe 1	17	48,8 (12,9)	11 / 6 (65%/35%)	PPMS 3 (18) SPMS 5 (29) RRMS 8 (47) benigne (6) unklar 0 (0)	10,6 (9,8)	-
Vergleich/ Intervention Gruppe 2	21	46,7 (9,7)	17 / 4 (81%/19%)	PPMS 1 (5) SPMS 5 (24) RRMS 14 (66) benigne 0 (0) unklar 1 (5)	9,7 (9,4)	-

m: männlich; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; PPMS Primary Progressive Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SPMS: Secondary progressive Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; MS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis; w: weiblich

Tabelle 27: Messaging Systeme - Charakterisierung der Studienpopulation, interventionszielspezifisch

Studie Gruppe	N	Antidepressive Therapie	Schulbildung (Jahre) MW (SD)	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
Miller 2011				
Intervention	102	-	14,7 (2,6)	18 (17,6)[a]
Vergleich	104	-	14,6 (2,6)	21 (20,1)[a]
Goodwin 2020				
Intervention/ Vergleich Gruppe 1	17	-	1-4 GCSEs or NVQ L1 n=2 (12%) 5+ GCSEs or NVQ L2 n=6 (35%) 2+ A Levels or NVQ L3 1 (6%) Bachelorabschluss oder höher n=5 (29%)	5 (25)

Studie Gruppe	N	Antidepressive Therapie	Schulbildung (Jahre) MW (SD)	Studien- / Therapie-abbrecher n (%)
			Beruflicher Abschluss n=3 (18%)	
Vergleich / Intervention Gruppe 2	21	-	1-4 GCSEs or NVQ L1 n=2 (9%) 5+ GCSEs or NVQ L2 n=6 (29%) 2+ A Levels or NVQ L3 3 (14%) Bachelorabschluss oder höher n=6 (29%) Beruflicher Abschluss n=4 (19%)	7 (33)

[a] %-Angaben selbst berechnet

A Level: Advanced Level; GCSE: General Certificate of Secondary Education; L: Level; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; NVQ: National Vocational Qualifications; SD: Standardabweichung; w: weiblich

A3.2.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 28: Messaging Systeme - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patient:in	Behandelnde Personen			
Miller 2011	ja	ja	nein	nein	unklar[a]	ja	hoch
Goodwin 2020	ja	nein	nein	nein	unklar[a]	nein[b]	hoch

[a] kein Protokoll

[b] Cross-over Studie: für die Auswertung wurden die Ergebnisse aus beiden Studienphasen zusammengeführt, zwischen den beiden Phasen lag eine Wash-Out-Periode von 3 Wochen um Carry-Over-Effekte zu vermeiden

A3.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

In der Kategorie Symptome berichten Goodwin 2020 [45] Ergebnisse zur psychosozialen Beeinträchtigung, gemessen mit dem Selbstausfüllfragebogen GHQ-30 (General Health Questionnaire 30-Item Version. Ebenfalls von Goodwin 2020 werden Ergebnisse zur subjektiven Gedächtnisleistung (EMQ, Everyday Memory Questionnaire), zum Umgang mit

Gedächtnisproblemen (AMEDO Adaptation to Memory Difficulties Outcome Questionnaire) und vergessenes Zielverhalten (Tagebuch) berichtet. Ergebnisse zu **körperlichen Funktionen** werden von Miller 2011 [44] berichtet: die Beeinträchtigung durch MS gemessen mittels des MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), einem zusammengesetzten Instrument zur objektiven Beurteilung von Handfunktion, Mobilität und kognitiver Funktion. Die **Selbstwirksamkeit** wird bei Miller 2011 mit der MS-spezifischen MSSE-Skala (MS Self-Efficacy Scale) erhoben. Ergebnisse zur **generischen Lebensqualität** wurden in beiden Studien mit dem EQ-5D ermittelt. Zusätzlich werden von Goodwin 2020 Ergebnisse zur Patient:innen-zufriedenheit mit der Versorgung allgemein und mit der ärztlichen Versorgung berichtet (SGSM: Seniors' General Satisfaction Care and Physician Quality).

A3.2.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nicht bestimmt, da alle eingeschlossenen Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufwiesen.

A3.2.2.2 Ergebnisse: Symptome

Tabelle 29: Messaging Systeme - Ergebnisse Psychosoziale Belastung

Studie	**Werte Studienbeginn**			**Werte Studienende**			**Änderung verglichen zu Studienbeginn**		**Intervention vs. Vergleich**		
	MW	**SD**	**n / N**	**MW**	**SD**	**n[a]/N**	**MW**	**SD**	**Differenz (t)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
GHQ-30											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	31,9 [b]	12,6	24/38	-	-	-	-	0,001
Kontrolle	-	-	-	39,7 [b]	16,2	26/38	-	-			

[a] n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; zusammengeführt für beide Perioden der Cross-Over-Studie
[b] Effektstärke nach Cohen d=0,84 (groß)
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; GHQ-30: General Health Questionnaire 30-Itemversion

Tabelle 30: Messaging Systeme - Ergebnisse subjektive Gedächtnisleistung

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n[a]/N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Everyday Memory Questionnaire - Selbstbeurteilung											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	40,3	22,9	27/38	-	-	0,12	-	0,9
Kontrolle	-	-	-	40,7	21,3	29/38	-	-			
Everyday Memory Questionnaire - Fremdbeurteilung											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	35,0	19,7	20/38	-	-	-1,66	-	0,12
Kontrolle	-	-	-	33,2	18,9	20/38	-	-			

[a] n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; zusammengeführt für beide Perioden der Cross-Over-Studie
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung

Tabelle 31: Messaging Systeme - Ergebnisse Anpassung an Gedächtnisprobleme

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n[a]/N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
AMEDO/ Coping Strategien											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	38,5	7,9	24/38	-	-	0,23	-	0,82
Kontrolle	-	-	-	38,5	6,7	25/38	-	-			
AMEDO/ Externe Gedächtnisstützen											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	14,2	2,7	24/38	-	-	1,11	-	0,28
Kontrolle	-	-	-	13,7	3,2	25/38	-	-			
AMEDO/ Interne Gedächtnisstützen											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	11,2	3,7	22/38	-	-	-1,92	-	0,45
Kontrolle	-	-	-	12,2	3,7	21/38	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n[a]/N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Tagebucheintragung (% vergessenes Zielverhalten)											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	8,8 [b]	9,9	20/38	-	-	-	-	0,01
Kontrolle	-	-	-	30,0 [a]	33,9[a]	21/38	-	-			

[a] n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; zusammengeführt für beide Perioden der Cross-Over-Studie
[b] Effektstärke nach Cohen d=0,64 (moderat)
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen und Patient:innen; SD: Standardabweichung

A3.2.2.3 Ergebnisse: körperliche Funktionen

Tabelle 32: Messaging Systeme - Ergebnisse körperliche Funktionen

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD hier (SE)	n / N	MW	SD hier (SE)	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MSFC, Multiple Sclerosis functional Composite											
Miller 2011											
Intervention	-0,56	1,7	102/102	-0,63	0,22	84/102	-	-	-	-	0,51[a]
Kontrolle	-0,67	2,0	104/104	-0,80	0,24	81/104	-	-			

[a] p-Wert bezieht sich auf den Gruppenunterschied zu Studienende
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

A3.2.2.4 Ergebnisse: Selbstwirksamkeit

Tabelle 33: Messaging Systeme - Ergebnisse Selbstwirksamkeit

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD hier (SE)	n / N	MW	SD hier (SE)	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MSSE: MS Self-Efficacy Scale											
Miller 2011											
Intervention	59,7	17,3	102/102	62,5	2,6	77/102	-	-	-	-	0,50[a]
Kontrolle	64,5	17,2	104/104	64,5	12,8	77/104	-	-			

[a] p-Wert bezieht sich auf den Gruppenunterschied zu Studienende
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen und Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error

A3.2.2.5 Ergebnisse: Lebensqualität

Tabelle 34: Messaging Systeme - Ergebnisse generische Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Sickness Impact Profile											
Miller 2011											
Intervention	21,7	11,9[a]	102/102	22,4	1,8[a]	75/102	-	-	-	-	0,50[c]
Kontrolle	20,4	15,3[a]	104/104	21,7	2,0[a]	76/104	-	-			
EQ5D Index Score											
Miller 2011											
Intervention	0,75	0,17[a]	102/102	0,756	0,023[a]	75/102	-	-	-	-	0,96[,c]
Kontrolle	0,75	0,18[a]	104/104	0,757	0,025[a]	75/104	-	-			
EQ-5D-VAS											
Miller 2011											
Intervention	75,5	18,7[a]	102/102	70,2	2,4[a]	74/102	-	-	-	-	0,04[c]
Kontrolle	73,4	15,7[a]	104104	76,3	2,6[a]	75/104	-	-			
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	53,2	26,4	24[c]/28	-	-	2,03	-	0,06
Kontrolle	-	-	-	44,5	22,5	25[c]/28	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EQ-5D Mobilität											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	2,0	0,4	24[c]/28	-	-	1,83	-	0,08
Kontrolle	-	-	-	1,9	0,5	25[c]/28	-	-			
EQ-5D Selbstversorgung											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	1,6	0,5	24[c]/28	-	-	-0,44	-	0,67
Kontrolle	-	-	-	1,6	0,6	25[c]/28	-	-			
EQ-5D Allgemeine Aktivitäten											
Goodwin 2020											
Intervention				2,0	0,4	24[c]/28			0,33	-	0,75
Kontrolle				2,0	0,7	25[c]/28					
EQ-5D Schmerzen/körperliche Beschwerden											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	2,3	0,6	24[c]/28	-	-	0,44	-	0,67
Kontrolle	-	-	-	2,2	0,7	25[c]/28	-	-			
EQ-5D Angst/Niedergeschlagenheit											
Goodwin 2020											
Intervention	-	-	-	1,6	0,6	24[c]/28	-	-	-2,17	-	0,04
Kontrolle	-	-	-	1,8	0,6	25[c]/28	-	-			

[a] Hier: Standardfehler (SE)
[b] p-Wert bezieht sich auf den Gruppenunterschied zu Studienende
[c] n = Anzahl ausgewerteter Patient:innen; zusammengeführt für beide Perioden der Cross-Over-Studie
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

A3.2.2.6 Ergebnisse: Patient:innenzufriedenheit

Tabelle 35: Messaging Systeme - Ergebnisse Patient:innenzufriedenheit

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD hier (SE)	n / N	MW	SD hier (SE)	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert[b]
SGSM-GSC											
Miller 2011											
Intervention	23,4	4,1	102/102	23,2	0,67	77/102	-	-	-	-	0,96
Kontrolle	23,3	4,5	104/104	23,3	0,72	77/104	-	-			
SGSM-PC											
Miller 2011											
Intervention	32,9	3,5	102/102	33,7	0,43	77/102	-	-	-	-	0,30
Kontrolle	32,8	3,1	104/104	33,2	0,47	77/104	-	-			

[a] Analysen adjustiert für Alter, Geschlecht Familienstand, Ethnizität, Schulbildung, Berufstätigkeit, kognitive Fähigkeiten (Arid MicroCog general proficiency)

[b] p-Wert bezieht sich auf den Gruppenunterschied zu Studienende

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; SGSM-GSC: Seniors' General Satisfaction - General Satisfaction with Medical Care; SGSM-PC: Senior’s General Satisfaction - Perception of Physician Quality

A3.2.2.7 Unerwünschte Ereignisse

In keiner der beiden eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet.

A3.2.3 Metaanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage konnten keine Metaanalysen berechnet werden.

A3.2.4 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

A3.2.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen und Analyse von Effektmodifikatoren wurden aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten nicht vorgenommen.

A3.3 Studien zur Depressionstherapie

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 36: Depressionstherapie - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Patient:innenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte[a]
Fischer 2015	RCT	90	45	45	Hamburg, Deutschland 07/2012-10/2013	9 Wochen Intervention + 6 Monate Follow-up	**primär:** Schwere der depressiven Symptome **sekundär:** Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MS-spezifisch) Fatigue Suizidgedanken/-verhalten
Cooper 2011	RCT (Pilot-studie)	24	12	12	Liverpool, Yorkshire UK 10/ 2008-07/ 2009	8 Wochen Intervention + 13 Wochen Follow-up	**primär:** Veränderung der selbstberichteten Depressionssymptome **sekundär:** Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MS-spezifisch) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch) Depression/ Angst Generalisierte Angststörung

[a] Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
MS: Multiple Sklerose; RCT: Randomized controlled trial; UK: United Kingdom

Tabelle 37: Depressionstherapie - Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Fischer 2015	▪ 9 Wochen-Online-Programm (deprexis®), basiert auf kognitiver Verhaltenstherapie ▪ zehn aufeinander folgende Module: Einführungsmodul, Psychoedukation, Verhaltensaktivierung, kognitive Veränderung, Achtsamkeit und Akzeptanz, zwischen-menschliche Fähigkeiten, Entspannung, körperliche Bewegung und Veränderung des Lebensstils, Problemlösung, ausdrucksstarkes Schreiben und Vergebung, positive Psychologie und emotionale Interventionen, Zusammenfassungsmodul. ▪ Format des simulierten Dialogs mit Multiple-Choice-Optionen - die Antworten des Nutzers bestimmen jeweils den Fortgang des Moduls. ▪ Dauer eines Moduls bis zu 60 Minuten	▪ Warteliste ▪ Zugang zu deprexis® nach Abschluss der Studie	k. A.
Cooper 2011	▪ 8 Wochen-Online-Programm (Beating the Blues®), basierend auf kognitiver Verhaltenstherapie. ▪ 1 Sitzung á 50 min./ Woche ▪ 15-minütigen Video "Einführung in die Therapie" ▪ Jede Sitzung besteht aus einer Mischung von kognitiven und Verhaltensstrategien, die die Benutzer:in an ihre individuellen Probleme anpasst ▪ Verhaltenstherapie umfasst: Identifizieren von Denkfehlern, negativer Gedanken, Attributionsstil modifizieren, Leitthemen identifizieren mit Hilfe abgestufter Exposition, Schlafmanagement, Problemlösung, Aufgabenverteilung und Aktivitätsplanung	▪ TAU (Treatment as Usual)	ohne Einschränkungen
k. A.: keine Angaben; TAU: Treatment As Usual			

Tabelle 38: Depressionstherapie - Ein-/Ausschlusskriterien für Patient:innen in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Fischer 2015	▪ Alter 18-65 Jahre ▪ Diagnose: MS ▪ Depression: selbst berichtete depressive Symptome ▪ Bereitschaft zur Selbstverabreichung von iCBT-Sitzungen für 9 Wochen	▪ Diagnose einer bipolaren oder Schizophrenie-Spektrum-Störung ▪ erhebliche neurokognitive Beeinträchtigung wie Demenz ▪ Suizidgedanken
Cooper 2011	▪ Alter > 18 Jahre ▪ Diagnose: MS (gestellt durch Neurologen) ▪ Depression: BDI-Score mind. 14 ▪ keine Behandlung durch einen Psychologen, Psychotherapeuten oder Psychiater innerhalb der letzten drei Monate	▪ kognitive Einschränkungen (< 24 Punkte Mini Mental Test) ▪ BDI > 29 ▪ Suizidgedanken ▪ aktuelle oder lebenslange Diagnose einer Psychose, organischer psychischer Störung oder Substanzabhängigkeit ▪ Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) > 8,5 ▪ CCBT-Paket aufgrund körperlicher oder kognitiver Beeinträchtigung nicht verwendbar ▪ Einschätzung des Studienpsychologen, dass der Einzelne von der Intervention nicht profitiert ▪ schlechte Englischkenntnisse
k. A.: keine Angabe; MS: Multiple Sklerose; iCBT: internetbased cognitive behavioural therapy; BDI: Beck's Depression Inventory EDSS: Expanded Expanded Disability Status Scale; CCBT: Computerized Cognitive Behavioural Therapy		

Tabelle 39: Depressionstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen - übergreifend

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	MS Verlaufsform n (%)	MS-Dauer [Jahre] MW (SD)	Beeinträchti-gung
Fischer 2015						
Intervention	45	45,4 (12,6)	34 / 11 (76%/24%)	Klinisch isoliertes Syndr. 3 (7) RRMS 21 (47) SPMS 9 (20) PPMS 7 (16) unklar 5 (11)	8,2 (7,3)	Gehfähigkeit <500m n (%) 23 (51)
Vergleich	45	45,2 (10,6)	36 / 9 (80%/20%)	Klinisch isoliertes Syndrom 3(7) RRMS 19 (42) SPMS 12 (27) PPMS 4 (9) unklar 7 (16)	8,4 (7,4)	Gehfähigkeit <500m n (%) 22 (49)
Cooper 2011						
Intervention	12	48 (7.7)	1 / 11 (8%/92%)	RRMS 7 (58) PPMS 5 (42)	k. A.	EDSS-Score MW (SD) 4.8 (1.7
Vergleich	12	42 (7.0)	5 / 7 (42%/58%)	RRMS 12 (100) PPMS 0 (0)	k. A.	EDSS-Score MW (SD) 3.6 (1.8)

EDSS: Expanded Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; PPMS Primary Progressive Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; w: weiblich; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis;

Tabelle 40: Depressionstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen - interventionszielspezifisch

Studie **Gruppe**	**N**	**Antidepressive Therapie**	**Schulbildung**	**Studien- / Therapie-abbrecher n (%)**
Fischer 2015				
Intervention	45	Medikamente n (%) 10 (22) Psychotherapie n (%) 14 (31)	k. A.	10 (22)
Vergleich	45	Medikamente n (%) 10 (22) Psychotherapie n (%) 5 (11)	k. A.	9 (20)
Cooper 2011				
Intervention	12	k. A.	k. A.	4 (33)[a]
Vergleich	12	k. A.	k. A.	2 (17)[a]

[a] % Angaben selbst berechnet; Daten nach 21 Wochen; Daten für 8 Wochen Follow-Up: Interventionssgruppe 0 (0%), Kontrollgruppe 3 (25%)

EDSS: Expanded Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; PPMS Primary Progressive Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis; w: weiblich

A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 41: Depressionstherapie - Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patient:in	Behandelnde Personen			
Fischer 2015	ja	ja	nein	ja	unklar[a]	ja	hoch
Cooper 2011	ja	unklar[b]	nein	nein	ja	nein[c]	hoch

[a] diskrepante Angaben zur Subgruppenanalyse zw. Studienprotokoll und Publikation
[b] keine Angaben zum Vorgehen der Verdeckung der Gruppenzuteilung
[c] diskrepante Angaben zur Endpunktmessung zw. Studienprotokoll und Publikation

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

In beiden Studien wurden Ergebnisse zur **Schwere der depressiven Symptomatik**, bestimmt mit dem BDI (Beck's Depressions Inventar), berichtet. Ergebnisse zu **Fatigue** (FSMC, Fatigue Skala für Motorik und Kognition) werden in der Studie Fischer 2015 [47] berichtet. Als **unerwünschte Wirkung** wurden in der Studie Fischer 2015 Ergebnisse zur Suizidalität, operationalisiert über den SBQ-R (Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised) und den BDI, berichtet. Fischer 2015 berichten weiterhin Ergebnisse zur **generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, gemessen mit dem WHO QoL-BREF (World Health Organisation Quality of Life Assessment-Bref). Zur Messung der **MS-spezifischen Lebenqualität** wurde in der Studie Fischer 2015 der HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis) Fragebogen, in der Studie Cooper 2011 [46] die MSIS (Multiple Sclerosis Impact Scale) verwendet.

A3.3.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nicht bestimmt, da alle eingeschlossenen Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufwiesen.

A3.3.2.2 Ergebnisse: Depression

Tabelle 42: Depressionstherapie - Ergebnisse Schwere der Depression

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
BDI Gesamtscore Baseline - 9 Wochen											
Fischer 2015											
Intervention	19,44	9,02	45/45	16,24	8,66	45/45	-	-	- 4,02[a]	-7,26 bis -0,79	0.01
Kontrolle	18,40	8,20	45/45	19,51	11,22	45/45	-	-			
BDI Gesamtscore Baseline - 8 Wochen											
Cooper 2011											
Intervention	21,0	4,0	12/12	14,8	7,5	9/12	-5,33	4,7			
Kontrolle	23,3	5,2	12/12	22,1	9,1	12/12	-1,17	8,1			
BDI Gesamtscore Baseline - 21 Wochen											
Cooper 2011											
Intervention	21.0	4.0	12/12	18,3	7,9	10/12	-2,00	5,1			
Kontrolle	23,3	5,2	12/12	24,4	11,4	8/12	0,25	8,8			

BDI: Becks Depressions Inventar; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus
a Mittlere Behandlungsdifferenz zwischen den Gruppen (mean between-group treatment difference)

A3.3.2.3 Ergebnisse: Fatigue

Nur von der Studie Fischer et al. 2015 [47] werden Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue berichtet.

Tabelle 43: Depressionstherapie - Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FSMC gesamt											
Fischer 2015											
Intervention	74,18	13,51	45/45	70,15	16,06	45/45	-	-	-2,96	-6,29 bis 0,36	0,08
TAU	71,84	16,06	45/45	70,87	15,22	45/45	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FSMC kognitiv											
Fischer 2015											
Intervention	36,67	7,84	45/45	33,98	8,80	45/45	-	-	-0,94	-2,92 bis 1,03	0,36
TAU	34,36	8,79	45/45	33,84	8,63	45/45	-	-			
FSMC motorisch											
Fischer 2015											
Intervention	38,51	6,82	45/45	36,17	8,45	45/45	-	-	-1,96	-3,76 bis -0,16	0,03
TAU	37,49	8,73	45/45	37,02	7,93	45/45	-	-			

FSMC: Fatigue Skala für Motorik und Kognition; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse

In der Studie von Fischer et al. 2015 [47] werden unerwünschte Ereignisse als Suizidalität operationalisiert und berichtet. Cooper et al. berichten keine Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 44: Depressionstherapie - Suizidalität als unerwünschtes Ereignis

Unerwünschtes Ereignis	Studie	Intervention			TAU		
		N	n	(%)	N	n	(%)
akute Suizidalität[b] Baseline	Fischer 2015	45	0	0	45	0	0
akute Suizidalität[b] 9 Wochen	Fischer 2015	45	0	0	45	0	0
latente Suizidalität (BDI)[c] Baseline	Fischer 2015	45	0	0	45	1	2,22 [a]
latente Suizidalität (BDI)[c] 9 Wochen	Fischer 2015	45	0	0	45	1	2,22 [a]
latente Suizidalität (SBQ-R)[d] Baseline	Fischer 2015	45	2	4,44 [a]	45	4	8,89 [a]
latente Suizidalität (SBQ-R)[d] 9 Wochen	Fischer 2015	45	0	0	45	4	8,89 [a]
„Caseness“[e]	Fischer 2015	45	0	0	45	3	6,67 [a]

[a] Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.
[b] Item 3a oder3b des SBQ-R erfüllt plus Score 5 oder 6 in SBQ-R item 4
[c] BDI item 9 positiv
[d] SBR-R item 4 Score >3
[e] "Caseness" - Veränderung des BDI Gesamtscores von ≤ 13 nach > 13
BDI: Beck's Depression Inventory; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; SBQ-R: Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised; TAU: Treatment as usual

A3.3.2.5 Ergebnisse: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 45: Depressionstherapie - Ergebnisse generische Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
WHO QoL BREF - somatisch											
Fischer 2015											
Intervention	53,02	17,41	45/45	55,43	20,63	45/45	-	-	3,88	-0,81 bis 8,57	0,10
Kontrolle	53,17	18,70	45/45	52,14	19,72	45/45	-	-			
WHO QoL BREF - psychisch											
Fischer 2015											
Intervention	47,13	18,84	45/45	52,22	20,39	45/45	-	-	5,71	0,15 bis 11,28	0,04
Kontrolle	45,19	17,38	45/45	44,44	18,72	45/45	-	-			
WHO QoL BREF - sozial											
Fischer 2015											
Intervention	46,85	23,66	45/45	49,27	26,17	45/45	-	-	3,86	-2,41 bis 10,12	0,22
Kontrolle	51,11	22,72	45/45	48,70	21,46	45/45	-	-			
WHO QoL BREF - Umwelt											
Fischer 2015											
Intervention	65,07	14,46	45/45	64,27	16,25	45/45	-	-	1,04	-2,80 bis 4,88	0,59
Kontrolle	67,22	13,42	45/45	64,93	15,47	45/45	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; WHO QoL BREF: World Health Organisation Quality of Life Assessment-BREF; vs.: versus

Cooper et al. [46] berichten keine Ergebnisse zur generischen Lebensqualität. Es handelt sich um eine Feasibility Pilotstudie, in der nur die Endpunkte berichtet werden, die die Autor:innen als primäre Endpunkte für eine spätere konfirmatorische Studie geeignet halten.

A3.3.2.6 Ergebnisse: MS-spezifische Lebensqualität

Tabelle 46: Depressionstherapie - Ergebnisse MS-spezifische Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
HAQUAMS (Denken/Fatigue) Baseline - 9 Wochen											
Fischer 2015											
Intervention	3,01	1,02	45/45	2,82	1,04	45/45	-	-	-0,21	-0,48 bis -0,06	0,13
Kontrolle	3,07	1,05	45/45	3,08	1,09	45/45	-	-			
HAQUAMS (unt. Extr.) Baseline - 9 Wochen											
Fischer 2015											
Intervention	2,39	1,17	45/45	2,34	1,17	45/45	-	-	-0,08	-0,21 bis -0,05	0,21
Kontrolle	2,41	1,17	45/45	2,41	1,19	45/45	-	-			
HAQUAMS (ob. Extr.) Baseline - 9 Wochen											
Fischer 2015											
Intervention	1,92	0,87	45/45	1,90	0,96	45/45	-	-	-0,05	0,31 bis -0,20	0,67
Kontrolle	2,08	0,87	45/45	2,05	0,88	45/45	-	-			
HAQUAMS (soziale Funktion) Baseline - 9 Wochen											
Fischer 2015											
Intervention	2,91	0,71	45/45	2,76	0,58	45/45	-	-	-0,30	-0,28 bis -0,09	0,32
Kontrolle	2,71	0,67	45/45	2,74	0,68	45/45	-	-			
HAQUAMS (Stimmung) Baseline - 9 Wochen											
Fischer 2015											
Intervention	2,81	0,57	45/45	2,78	0,40	45/45	-	-	0,002	-0,12 bis 0,12	0,98
Kontrolle	2,84	0,40	45/45	2,79	0,40	45/45	-	-			
MSIS-29 Subskala physisch Baseline - 8 Wochen											
Cooper 2011											
Intervention	62,8	14,2	12/12	58,8	19,0	8/12	-4,00[a]	-	-	-	-
Kontrolle	60,7	20,9	11/12	58,3	18,7	12/12	-1,82	7,8			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MSIS-29 Subskala psychisch Baseline - 8 Wochen											
Cooper 2011											
Intervention	28,8	6,2	12/12	23,4	10,3	8/12	-5,88	9,5	-	-	-
Kontrolle	27,3	8,2	11/12	26,89	18,7	12/12	0,18	5,1			
MSIS-29 Subskala physisch Baseline - 21 Wochen											
Cooper 2011											
Intervention	62,8	14,2	12/12	55,8	18,0	9/12	-7,89	12,3	-	-	-
Kontrolle	60,7	20,9	11/12	60,8	22,0	10/12	-2,20	11,0			
MSIS-29 Subskala psychisch Baseline - 21 Wochen											
Cooper 2011											
Intervention	28,8	6,2	12/12	24,4	6,6	9/12	-4,33	8,00	-	-	-
Kontrolle	27,3	8,2	11/12	25,7	9,5	10/12	-2,60	5,60			

[a] Wert selbst berechnet; Baseline und 8-Wochenwerte lt. Table 3 der Publikation; in Table 5 der Publikation Ergebnis berichtet als: MW -7,00 (SD 12,9)

HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis; KI: Konfidenzintervall; MSIS: Multiple Sclerosis Impact Scale; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.3.3 Metaanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage konnten keine Metaanalysen berechnet werden.

A3.3.4 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

A3.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen und Analyse von Effektmodifikatoren wurden aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten nicht vorgenommen.

A3.4 Studien zur Fatiguetherapie

A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 47: Fatiguetherapie - Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Patient:innenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte[a]
Pöttgen 2018	RCT	275	139	136	Studie lief über das Internet, koordiniert vom UKE Hamburg 07/2014-05/2016	24 Wochen	**primär:** Fatigue **sekundär:** Symptomskalen: Fatigue Fatigue Skala für Motorik und Kognition Depression/ Angst Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MS-spezifisch) Aktivität Kognitive Funktion

[a] Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
RCT: Randomized controlled trial; UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Tabelle 48: Fatiguetherapie - Charakterisierung der Intervention

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Pöttgen 2018	▪ 8 Wochen Web-basierte Intervention ▪ Psychotherapie-basiertes online Programm gegen Fatique (ELEVIDA®) ▪ Kognitive Verhaltenstherapie mit simulierten Dialogen	Warteliste	k. A.
k. A.: keine Angaben			

Tabelle 49: Fatiguetherapie - Ein- / Ausschlusskriterien für Patient:innen in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Pöttgen 2018	▪ MS nach McDonald-Kriterien (Polman et al., 2010), ▪ schubförmig-remittierend (RR), primär- und sekundär-progredienter (SP) MS-Verlauf ▪ Fähigkeit zur Beantwortung von gelesenen Texten und zur Beantwortung von Fragebögen über das Internet ▪ Ermüdungs-Skala-Motorik-Kognition (FSMC) Gesamt-Müdigkeitsscore >= 43 ▪ Internetausstattung zu Hause (PC mit Internetzugang) ▪ Interesse an der Teilnahme (Vereinbarung) ▪ keine größeren neurologischen oder psychiatrischen Komorbiditäten (Demenz, Srroke, Autismus oder Psychose, komorbide Depressionen erlaubt) ▪ kein MS-Schub in den letzten 4 Wochen	▪ Unklare Diagnose ▪ Neuromyelitis optica ▪ Schwere psychiatrische Erkrankung (z.B. psychotische Erkrankung, aber wir werden depressive Störungen)
MS: Multiple Sklerose; PC: Personal Computer		

Tabelle 50: Fatiguetherapie - Charakterisierung der Studienpopulation - übergreifend

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	MS Verlaufsform n (%)		MS-Dauer [Jahre] MW (SD)	Beeinträchtigung n (%)
Pöttgen 2018							
Intervention	139	40,8 (11,1)	114 / 25 (82%/18%)	RRMS SPMS PPMS unklar	98 (70,5) 21 (15,1) 8 (5,8) 12 (8,6)	8,91 (7,5)	Keine 13 (9) Milde 51 (37) Moderate 27 (19) Gehhilfe/ Rollstuhl 38 (28) Unklar 10 (7)
Vergleich	136	41,9 (9,4)	108 / 28 (79%/21%)	RRMS SPMS PPMS unklar	102 (75,0) 19 (14,0) 3 (2,2) 12 (8,8)	9,19(7,4)	Keine 14 (10) Milde 49 (37) Moderate 22 (16) Gehhilfe/ Rollstuhl 40 (29) Unklar 11 (8)

m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; PPMS Primary Progressive Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis; w: weiblich

Tabelle 51: Fatiguetherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen - interventionszielspezifisch

Studie Gruppe	N	Antidepressive Therapie	Schulbildung (Jahre) MW (SD)	Studien- / Therapie-abbrecher n (%)
Pöttgen 2018				
Intervention	139	k. A.	14,61 (2,3)	36 (26)[a]
Vergleich	136	k. A.	14,91 (2,0)	15 (11)[a]

[a] bis zum Zeitpunkt der Hauptanalysen (12 Wochen); 44 (32) in der Interventionsgruppe und 20 (15) in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Follow-Up nach 24 Wochen.

k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung

A3.4.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 52: Fatiguetherapie - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial[b]
			Patient:in	Behandelnde Personen			
Pöttgen 2018	ja	ja	nein	n.a.	unklar[a]	nein[b]	hoch

[a] drei explorative Endpunkte in Publikation nicht berichtet
[b] hohe Drop-out Rate, ungleich auf Gruppen verteilt (Interventionsgruppe 30%, Kontrollgruppe 15%)

A3.4.2 Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie Pöttgen 2018 [48] werden Ergebnisse zu **Angst und Depression**, gemessen mit der HADS-Skala (Hospital Anxiety and Depression Scale), berichtet. Ergebnisse zum Endpunkt **Fatigue** wurden mit der Chalder Fatigue Scale und der FSMC-Skala erhoben (Fatigue Scale for Motor and Cognitiv Functioning). Zur Erhebung von kognitiven **Symptomen** wurde das MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire) verwendet. Zur Beurteilung von **Aktivität** wurde der FAI (Frenchay Activity Index) verwendet. Als **unerwünschte Ereignisse** wurden post-hoc relevante Anstiege auf der Chalder-Fatigue Skala und der HADS-Subskala Depression definiert. Die **MS-spezifische Lebensqualität** wurde mit dem HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis) Fragebogen erfasst.

A3.4.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nicht bestimmt, da die Studie ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufwies.

A3.4.2.2 Ergebnisse: Depression

Tabelle 53: Fatiguetherapie - Ergebnisse Depression

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
HADS-Depression - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	6,82	4,02	139/139	-	-	103/139	-	-	-0,33	-0,96 bis 0,29	0,2961
Kontrolle	6,40	3,61	136/136	-	-	121/136	-	-			
HADS-Depression - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	6,82	4,02	139/139	-	-	95/139	-	-	-0,50	-1,18 bis 0,18	0,1507
Kontrolle	6,40	3,61	136/136	-	-	116/136	-	-			

[a] ITT Analyse mit multiplen Imputationen und Baseline Fatigue-Werten und Geschlecht als Prädiktoren.
HADS Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.4.2.3 Ergebnisse: Angst

Tabelle 54: Fatiguetherapie - Ergebnisse Angst

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
HADS-Angst - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	7,83	4,17	139/139	7,28[b]	4,03[b]	139/139	-	-	-0,64	-1,25 bis -0,03	0,0406
Kontrolle	7,33	3,86	136/136	7,45[b]	3,89[b]	136/136	-	-			
HADS-Angst - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	7,83	4,17	139/139	7,27[b]	4,12[b]	139/139	-	-	-0,71	-1,43 bis 0,01	0,0518
Kontrolle	7,33	3,86	136/136	7,57[b]	4,16[b]	136/136	-	-			

[a] ITT Analyse mit multiplen Imputationen und Baseline Fatigue-Werten und Geschlecht als Prädiktoren.
[b] Daten nach Autorenanfrage zur Verfügung gestellt; ITT-Analyse; last observation carried forward (locf)
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.4.2.4 Ergebnisse: Fatigue

Tabelle 55: Fatiguetherapie - Ergebnisse Schweregrad von Fatigue

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studien-beginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Chalder Skala Fatigue - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	21,58	5,32	139/139	17,08[b]	7,64[b]	139/139	-	-	-2,74	-1,16 bis -4,32	0,0007
Kontrolle	21,17	5,02	136/136	19,86[b]	5,94[b]	136/136	-	-			
Chalder Skala Fatigue - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	21,58	5,32	139/139	16,86[b]	7,40[b]	139/139	-	-	-2,19	-0,57 bis -3,82	0,008
Kontrolle	21,17	5,02	136/136	18,13[b]	6,21[b]	136/136	-	-			
FSMC Gesamtscore - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	76,18	12,55	139/139	72,03[b]	14,32[b]	139/139	-	-	-3,47	-5,79 bis -1,15	0,0034
Kontrolle	77,34	11,12	136/136	76,08[b]	12,49[b]	136/136	-	-			
FSMC Gesamtscore - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	76,18	12,55	139/139	71,60[b]	14,66[b]	139/139	-	-	-3,47	-5,89 bis -1,05	0,0049
Kontrolle	77,34	11,12	136/136	75,44[b]	11,80[b]	136/136	-	-			
FSMC kognitiv - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	36,78	7,89	139/139	34,80[b]	8,55[b]	139/139	-	-	-1,78	-3,12 bis -0,44	0,0092
Kontrolle	37,72	6,98	136/136	37,18[b]	7,47[b]	136/136	-	-			
FSMC kognitiv - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	36,78	7,89	139/139	34,47[b]	8,47[b]	139/139	-	-	-2,01	-3,38 bis -0,64	0,0041
Kontrolle	37,72	6,98	136/136	36,93[b]	7,03[b]	136/136	-	-			
FSMC motorisch - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	39,40	6,33	139/139	37,22[b]	7,47[b]	139/139	-	-	-1,71	-0,48 bis -2,94	0,0064
Kontrolle	39,62	5,83	136/136	38,90[b]	6,32[b]	136/136	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studien-beginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FSMC motorisch - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	39,40	6,33	139/139	37,14[b]	7,54[b]	139/139	-	-	-1,49	-2,74 bis -0,23	0,0204
Kontrolle	39,62	5,83	136/136	38,50[b]	6,03[b]	136/136	-	-			

[a] ITT Analyse mit multiplen Imputationen und Baseline Fatigue-Werten und Geschlecht als Prädiktoren.
[b] Daten nach Autorenanfrage zur Verfügung gestellt; ITT-Analyse; last observation carried forward (locf)
FSMC: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functioning; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.4.2.5 Ergebnisse: Symptome

Tabelle 56: Fatiguetherapie - Ergebnisse subjektive kognitive Beeinträchtigung

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MSNQ - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	25,03	10,62	139/139	-	-	103/139	-	-	-1,45	-3,13 bis 0,22	0,0891
Kontrolle	25,28	9,81	136/136	-	-	121/136	-	-			
MSNQ - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	25,03	10,62	139/139	-	-	95/239	-	-	-0,27	-2,21 bis 1,66	0,7837
Kontrolle	25,28	9,81	136/136	-	-	116/136	-	-			

[a] ITT Analyse mit multiplen Imputationen und Baseline Fatigue-Werten und Geschlecht als Prädiktoren.
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire; vs.: versus

A3.4.2.6 Ergebnisse: Aktivität

Tabelle 57: Fatiguetherapie - Ergebnisse Aktivitätsindex

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FAI - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	31,56	8,69	139/139	32,78[b]	9,11[b]	103/139	-	-	1,97	0,58 bis 3,35	0,0053
Kontrolle	31,81	9,09	136/136	31,09[b]	9,50[b]	121/136	-	-			
FAI - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	31,56	8,69	139/139	32,78[b]	8,85[b]	95/239	-	-	1,76	0,20 bis 3,33	0,0275
Kontrolle	31,81	9,09	136/136	31,29[b]	9,93[b]	116/136	-	-			

[a] ITT Analyse mit multiplen Imputationen und Baseline Fatigue-Werten und Geschlecht als Prädiktoren.
[b] Daten nach Autorenanfrage zur Verfügung gestellt; ITT-Analyse; last observation carried forward (locf)
FAI: Frenchay Activities Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.4.2.7 Ergebnisse: Unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse wurden post-hoc relevante Anstiege auf der Chalder-Fatigue Skala und der HADS-Subskala Depression definiert.

Tabelle 58: Fatiguetherapie - Ergebnisse unerwünschte Ereignisse

Unerwünschtes Ereignis	Studie	Intervention			Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)
Anstieg Fatigue[a]	Pöttgen 2018	103	8	7,7	121	23	
Anstieg Depression[b]	Pöttgen 2018	103	6	5,8	121	11	
Tod	Pöttgen 2018	103	0	0	121	1	0,8

[a] > 3 Punkte auf der Chalder Skala in 12 Wochen
[b] HADS-D > 8
HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale - Depressionsskala; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter und in der Studie verbliebener Patient:innen zum Auswertungszeitpunkt 12 Wochen; n= Anzahl Patient:innen mit Ereignis

A3.4.2.8 Ergebnisse: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 59: Fatiguetherapie - Ergebnisse MS spezifische Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
HAQUAMS (Fatigue) - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	3,56	0,88	139/139	3,14[b]	0,97[b]	139/139	-	-	-0,39	-0,57 bis -0,20	<0,0001
Kontrolle	3,70	0,76	136/136	3,60[b]	0,80[b]	136/136	-	-			
HAQUAMS (Fatigue) - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	3,56	0,88	139/139	3,21[b]	0,97[b]	139/139	-	-	-0,25	-0,44 bis -0,06	0,0111
Kontrolle	3,70	0,76	136/136	3,53[b]	0,80[b]	136/136	-	-			
HAQUAMS (Denken) - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	3,15	1,02	139/139	2,99[b]	1,07[b]	139/139	-	-	-0,17	-0,34 bis 0,00	0,0458
Kontrolle	3,33	0,99	136/136	3,30[b]	0,99[b]	136/136	-	-			
HAQUAMS (Denken) - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	3,15	1,02	139/139	2,98[b]	1,06[b]	139/139	-	-	-0,19	-0,39 bis 0,00	0,0495
Kontrolle	3,33	0,99	136/136	3,30[b]	0,97[b]	136/136	-	-			
HAQUAMS (ob. Extr.) - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	1,94	0,90	139/139	-	-	139/139	-	-	-0,10	-0,26 bis 0,06	0,2243
Kontrolle	1,89	0,88	136/136	-	-	136/136	-	-			
HAQUAMS (ob. Extr.) - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	1,94	0,90	139/139	-	-	139/139	-	-	-0,14	-0,29 bis 0,01	0,0715
Kontrolle	1,89	0,88	136/136	-	-	136/136	-	-			
HAQUAMS (unt. Extr.) - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	2,80	1,18	139/139	2,76[b]	1,16[b]	139/139	-	-	-0,13	-0,26 bis -0,01	0,0397
Kontrolle	2,71	1,10	136/136	2,78[b]	1,11[b]	136/136	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich[a]		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
HAQUAMS (unt. Extr.) - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	2,80	1,18	139/139	-	-	95/239	-	-	-0,07	-0,24 bis 0,09	0,3818
Kontrolle	2,71	1,10	136/136	-	-	116/136	-	-			
HAQUAMS (Stimmung) - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	2,59	0,91	139/139	-	-	103/139	-	-	-0,11	-0,27 bis 0,05	0,1848
Kontrolle	2,46	0,91	136/136	-	-	121/136	-	-			
HAQUAMS (Stimmung) - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	2,59	0,91	139/139	-	-	95/239	-	-	-0,11	-0,30 bis 0,08	0,2643
Kontrolle	2,46	0,91	136/136	-	-	116/136	-	-			
HAQUAMS (Kommunikation) - 12 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	2,42	0,96	139/139	-	-	103/139	-	-	-0,14	-0,30 bis 0,03	0,1074
Kontrolle	2,34	0,88	136/136	-	-	121/136	-	-			
HAQUAMS (Kommunikation) - 24 Wochen											
Pöttgen 2018											
Intervention	2,42	0,96	139/139	-	-	95/239	-	-	-0,12	-0,28 bis 0,05	0,1648
Kontrolle	2,34	0,88	136/136	-	-	116/136	-	-			

[a] ITT Analyse mit multiplen Imputationen und Baseline Fatigue-Werten und Geschlecht als Prädiktoren.
[b] Daten nach Autorenanfrage zur Verfügung gestellt; ITT-Analyse; last observation carried forward (locf)
HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.4.3 Metaanalysen

Es lag nur eine Studie vor, daher konnten keine Metaanalysen berechnet werden.

A3.4.4 Sensitivitätsanalysen

Es lag nur eine Studie vor, daher konnten keine Sensitivitätsanalysen berechnet werden.

A3.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen und Analyse von Effektmodifikatoren konnten auf der Grundlage einer Studie nicht umgesetzt werden.

A3.5 Studien zu Kognitionstraining

A3.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 60: Kognitionstraining - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Patient:innenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte[a]
Studien mit aktiver Intervention vs. TAU							
De Giglio 2015	RCT	35	18	17	Rom, Italien	8 Wochen	**ohne Spezifikation:** Neuropsychologische kognitive Funktionstests[b] Fatigue MS-spezifische Lebensqualität
Studien mit aktiver Intervention vs. aktiver Kontrollintervention							
Charvet 2015	RCT	20	11	9	Keine Angaben	12 Wochen	**primär:** Compliance mit der Intervention **sekundär:** Veränderung der kognitiven Funktionsfähigkeit bei Alltagstätigkeiten (ECog). Gesamteindruck der kognitiven Funktionsfähigkeit - Eigenurteil - Fremdurteil. Neuropsychologisches Composite: Kognition[c] Composite: Motorik[d]
Charvet 2017	RCT	135	74	61	New York 09/2013-09/2015	12 Wochen	**primär:** Neuropsychologisches Composite: Kognition[e] **sekundär:** Selbstberichtete Veränderung der kognitiven Funktionsfähigkeit zu Studienende: verbessert (1)

Studie	Studien-design	Patient:innenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte[a]
							gleich (0) verschlechtert (-1)
Campbell 2016	RCT	38	19	19	Nordirland 02/2014-02/2015	6 Wochen Intervention + 12 Wochen Follow-Up	**Primär:** Kognitive Leistung gemessen in neuropsychologischen Testverfahren[f] **sekundär:** generische Lebensqualität (EQ-5D) Aktivierung (PAM-13) Depression/Angst (HADS) Fatigue Severity (FSS) MS spezifische Lebensqualität (FAMS) Empowerment Selbstwirksamkeit subj. Kognition (MSNQ)

[a] Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
[b] Stroop Test (ST), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT).
[c] bestehend aus: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 2s); WAIS-IV letter-numbering sequencing; WAIS-IV Digit Span Backwards (WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale, fourth edition); SRT (Selective Reminding Test); BVMT-R: brief visuospatial memory test, revised; Delis-Kaplan Executive Function System Trails
[d] bestehend aus: DKEFS trail 5 (DKEFS: Delis Kaplan executive function system); Nine-hole pegs dominant hand (Nine-hole peg test); Nine-hole pegs non-dominant hand; Timed 25-foot walk
[e] bestehend aus: Paced Auditory Serial Addition Test, WAIS-IV Letter Number Sequencing and Digit Span, Selective Reminding Test, Brief Visuospatial Memory Test-Revised, Delis-Kaplan Executive Function System Trails
[f] California Verbal Learning Test (CVLT), Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R), Symbol Digits Modalities Test (SDMT)
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAMS: Functional Assessment of MS; FSS: Fatigue Severity Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire; PAM-13: Patient Activation Measure, 13 Items; RCT: Randomized controlled Trial; TAU: Treatment As Usual; vs.: versus

Tabelle 61: Kognitionstraining - Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU			
De Giglio 2015	▪ 30 min/Tag, 5 Tage / Woche für 8 aufeinanderfolgende Wochen Training an Spielkonsole (Dr. Kawashima`s Brain Training®, NINTENDO) – Training von: Gedächtnis – Aufmerksamkeit – visuell-räumlicher Informationsverarbeitung – Rechnen ▪ Einweisung und technische Unterstützung durch Psychologen (Baseline, 2 Wochen, b. Bed. 1 weitere) ▪ 1/ Woche telef. Kontakt zur Adhärenzförderung	Warteliste	k. A.
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention			
Charvet 2015	▪ Aktives adaptives kognitives Online-Trainingsprogramm (Lumosity Platform®) ▪ ein studienspezifisches Portal mit einer Reihe von Spielen, die sich auf die häufigsten Bereiche der Beeinträchtigung bei MS konzentrieren, darunter beschleunigte Informationsverarbeitung und Arbeitsgedächtnis ▪ ½ Stunde am Tag, 5 Tage die Woche, 12 Wochen lang (rund 60 Tage über 3 Monate)	▪ Computerspiele (Hoyle puzzles and board games®) ▪ kognitive Übungen im Zusammenhang mit kognitiven Nutzen, aber ohne die Schlüsselkomponenten des adaptiven kognitiven Trainingsprogrammes ▪ 2 Spiele je 15 Minuten täglich	Jede andere Rehabilitation, z. B. Ergotherapie oder Physiotherapie, wurde für alle Teilnehmer:-innen wie gewohnt fortgesetzt. Alle Medikamente, einschließlich MS-krankheitsmodi-fizierender Medikamente und Antidepressiva, wurden für alle Teilnehmer:-innen wie gewohnt fortgesetzt.
Charvet 2017	▪ ACR (Adaptive Cognitive Remediation) ist ein adaptives kognitives Online-Trainingsprogramm (Forschungsversion des Brain HQ-Programms) mit einem Satz von 15	▪ Ein Satz von Computerspielen diente als aktive Kontrolle, welches unspezifische Behandlungseffekte, einschließlich Interaktionen mit dem Forschungspersonal,	k. A.

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
	Übungen, die auf Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktion abzielen; unter Verwendung von visuellen und auditiven Stimuli. ▪ Die Adaptation basiert auf einem Bayes-Algorithmus, auf der Grundlage jedes Lösungsversuchs mit dem Ziel, die Herausforderung zu erhöhen bzw. zu verringern, in Abhängigkeit von der Leistung der Teilnehmer:innen. ▪ Die Übungen verwendeten reale Reize/ Stimuli, z.B. Hörübungen mit menschlicher erst langsamer dann schnellerer Sprache oder visuelle Übungen mit zunächst einfachen, kontrastreichen, später naturalistischen und kontrastarmen Stimuli. Teilnehmer:innen sollen auf Stimuli achten, neue Stimuli erkennen und erhielten eine Belohnung für korrekte Lösungsversuche. ▪ Jede tägliche Trainingseinheit bestand aus vier Übungen, die aus einem aktiven Satz von sechs Übungen ausgewählt wurden; wenn der gesamte Inhalt einer Übung abgeschlossen war (in der Regel im Verlauf von mehreren Tagen), wurde diese Übung aus dem Trainingsplan entfernt und eine weitere Übung zum aktiven Satz von sechs Übungen hinzugefügt.	und computergestütztes Spielen kontrollieren sollten. ▪ Die Spiele wurden ausgewählt, da sie augenscheinlich einen kognitiven Nutzen haben (z.B. Wortpuzzles), aber nicht die dafür entwickelt wurden, um das Lernen zu fördern oder die Herausforderung für die Benutzer:innen aufrechtzuerhalten. ▪ Teilnehmer:innen erhielten einen festgelegten Spielplan und wurden angewiesen, Spiele in einer Anordnung zu spielen, die der Intervention in der Interventionsgruppe entsprach, mit einem Zeitplan von vier Spielen pro Sitzung für jeweils 15 Minuten.	
Campbell 2016	▪ 6-wöchiges, computerbasiertes, zuhause durchzuführendes Rehabilitationsprogramm (RehaCom) ▪ 3 x 45min/ Woche Module: ▪ Ablenkbarkeitsmodul (Fahrsimulation) ▪ Arbeitsgedächtnismodul (Erinnern von gezeigten Karten) ▪ Topologisches Modul (Erinnern von gezeigten Gegenständen und deren Position)	Anschauen naturkundlicher DVDs, deren Dauer und Häufigkeit den sechswöchigen Rehabilitationssitzungen der Behandlungsgruppe entsprach.	k. A.
k. A.: keine Angaben; TAU: Treatment As Usual; vs.: versus			

Tabelle 62: Kognitionstraining - Ein- /Ausschlusskriterien für Patient:innen in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU		
De Giglio 2015	▪ schubförmige MS (RRMS) ▪ Alter zwischen 18 und 50 Jahren ▪ Mind. 8 Jahre Schulbildung ▪ Versagen in mind. einem der folgenden Tests: ▫ Stroop-Test (ST),(Score < 3) ▫ Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3-s Präsentationsrate (Score < 20. Perzentile italienische Normalbevölkerung) ▫ Symbol Digit Modalities Test (SDMT (Score < 20.Perzentile italienische Normalbevölkerung)	▪ Krankheitsschub in den letzten 3 Monaten ▪ jede motorische oder visuelle Beeinträchtigung, die die Umsetzung des Trainings beeinträchtigen könnte ▪ Krampfanfälle in der Anamnese ▪ Vorhandensein von Depressionen und / oder Angstzuständen (7 bzw. 9 Skalenpunkte HAM-D bzw. HAM-A) ▪ Mini Mental State Examination (MMSE) Werte < 24 ▪ Psychiatrischen Erkrankungen ▪ Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte ▪ Medikamente in der Vorgeschichte, die das Aufmerksamkeitsniveau beeinträchtigen könnten ▪ frühere Teilnahme an kognitivem Rehabilitationsprogramm oder Behandlung mit Cholinesterasehemmern linkshändige Patient:innen
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention		
Charvet 2015	▪ Diagnose schubförmige MS (RRMS) ▪ gleiche krankheitsmodifizierende Therapie (Fingolimod, kürzlich initiiert) ▪ englischsprachig ▪ Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einem ▪ keine andere schwere Erkrankung ▪ kein Schub in naher Vergangenheit ▪ keine Einnahme von Steroiden im letzten Monat	k. A.

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Charvet 2017	▪ diagnostischen Kriterien für MS ▪ Bewertung einer oder mehrerer Standardabweichungen unterhalb der normativen Werte der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ▪ Leseerkennungs-Standardscore > 85 (Wide Range Achievement Test Third Edition (WRAT-3) ▪ bis zum Alter von 12 Jahren Englisch gelernt haben ▪ ausreichend visuelle, auditive und motorische Fähigkeiten zur Bedienung von Computersoftware ▪ keine Änderungen der Medikation im Verlauf der Studienperiode ▪ keine Rückfälle oder Steroide in den vorangegangenen Monat	▪ Bedeutende psychiatrische Störungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vergangenheit, ▪ Sehschärfe weniger als 6/18 korrigiert, ▪ Oszillopsie oder Diplopie, die das Testen stören würde ▪ Patient:innen mit MS-Rückfall, ▪ Einnahme von Kortikosteroide oder im letzten Monat Veränderungen in den psychoaktiven Medikamenten vorgenommen wurde
Campbell 2016	▪ Alter zwischen 18 und 65 Jahren ▪ klinisch definierte MS nach den McDonald-Kriterien, ▪ erweiterte Behinderungsstatusskala (EDSS) ≤ 6,5 ▪ kognitive Beeinträchtigung definiert als Werte unter dem 5. Perzentil alters-, geschlechts- und bildungsadjustierter Normwerte auf einer oder mehreren BICAMS Subscalen	▪ bedeutende psychiatrische Störungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vergangenheit, ▪ Sehschärfe weniger als 6/18 korrigiert, ▪ Oszillopsie oder Diplopie, die das Testen stören würde ▪ Patient:innen mit MS-Rückfall, ▪ Einnahme von Kortikosteroide oder im letzten Monat Veränderungen in den psychoaktiven Medikamenten vorgenommen wurde
BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for MS; EDSS: Expanded Expanded Disability Status Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Scale; HAM-D: Hamilton Depression Scale; k. A.: keine Angabe; MS: Multiple Sklerose; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus		

Tabelle 63: Kognitionstraining - Charakterisierung der Studienpopulation - übergreifend

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	MS Verlaufsform n (%)	MS-Dauer [Jahre] MW (SD)	Beeinträchtigung
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU						
De Giglio 2015						
Intervention	18	44,64 (7,63)	14 / 4 (78% / 22%)	k. A.	13,28 (8,28)	EDSS Median (Range) 3,25 (2-6)
Vergleich	17	42,99 (9,42)	12 / 5 (71% / 29%)	k. A.	11,4 (7,45)	EDSS Median (Range) 2 (2-4)
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention						
Charvet 2015						
Intervention	11	38 (10,58)	7 / 4 (64% / 36%)	k. A.	k. A.	EDSS Median (Range) 2 (0-3) ECog MW (SD) 67,73 (18,55)
Vergleich	9	42 (12,53)	7 / 2 (78% / 22%)	k. A.	k. A.	EDSS Median (Range) 2,5 (0-3,5) ECog MW (SD) 63,14 (18,97)
Charvet 2017						
Intervention	74	48 (13)	50 / 24 (68% / 32%)	RRMS 51 (69) PPMS 3 (< 1) SPMS 20 (27)	11,9 (10,9)	EDSS Median (IQR) 3,50 (4,00)
Vergleich	61	52 (11)	54 / 7 (89% / 11%)	RRMS 39 (64) PPMS 4 (< 1) SPMS 15 (23)	13,9 (10,0)	EDSS Median (IQR) 3,50 (4,00)
Campbell 2016						
Intervention	19	46,21 (6,59)	13 / 6 (68% / 32%)	RRMS 14 (73,6) SPMS 5 (26,3)	10,53 (6,13)	EDSS MW (SD) 4,42 (1,75) SDMT MW (SD) 43,39 (7,39)
Vergleich	19	48,53 (9,63)	14 / 5 74% / 26%)	RRMS 13 (68,4) SPMS 6 (31,6)	12,68 (9,87)	EDSS MW (SD) 4,45 (1,77) SDMT MW (SD) 38,21 (11,39)

ECog: Everyday Cognition Scale; EDSS: Expanded Expanded Disability Status Scale; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; w: weiblich; k. A.: keine Angabe; PPMS Primary Progressive Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digits Modalities Test; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

Tabelle 64: Kognitionstraining - Charakterisierung der Studienpopulationen - interventionszielspezifisch

Studie Gruppe	N	Antidepressive Therapie	Schulbildung	Studien- / Therapie-abbrecher n (%)
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU				
De Giglio 2015				
Intervention	18	k. A.	13,94 (2,90)	0 (0)[a]
Vergleich	17	k. A.	14,06 (3,57)	1 (6)[a]
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention				
Charvet 2015				
Intervention	11	k. A.	15,27 (2,57)	0 (0)[a]
Vergleich	9	k. A.	13,88 (1,90)	0 (0)[a]
Charvet 2017				
Intervention	74	k. A.	14,82 (2,37)	4 (5,4)[a]
Vergleich	61	k. A.	15,05 (2,55)	1 (1,6)[a]
Campbell 2016				
Intervention	19	keine	14,05 (2,76)	2 (10,5)[a]
Vergleich	19	keine	13,63 (2,89)	5 (21,1)[a]

[a] % Angabe selbst berechnet

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.5.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 65: Kognitionstraining - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patient:in	Behandelnde Personen			
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU							
De Giglio 2015	ja	unklar[a]	nein	nein	unklar[b]	nein[c]	hoch
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention							
Charvet 2015	unklar[d]	unklar[a]	ja	ja	unklar[b]	nein[c]	hoch
Charvet 2017	ja	unklar[a]	ja	ja	unklar[e]	ja	hoch
Campbell 2016	ja	ja	nein	nein	unklar[e]	nein[f]	hoch

[a] keine Angaben zum Vorgehen der Verdeckung der Gruppenzuteilung
[b] kein Protokoll
[c] Pilotstudie, kleine Teilnehmerzahl
[d] keine Angaben zum Vorgehen bei Randomisierung
[e] Diskrepanzen zwischen Protokoll und berichteten Outcomes; ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen
[f] kleine Teilnehmerzahl, keine Fallzahlberechnung
TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.5.2 Patientenrelevante Endpunkte

Eine Studie (Campbell 2016) [65] berichtet Ergebnisse zu den Endpunkten **Depression und Angst**, gemessen mit der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Für die Messung von **Fatigue** wird von De Giglio 2015 [49] der MFIS (Gesamt und Subskalen) und von Campbell 2016 der FSS (Fatigue Severity Score) verwendet. Zur Messung der als **Symptome** eingeordneten selbstberichteten kognitiven Leistungsfähigkeit verwendet Campbell 2016 das MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire), Charvet 2017 [51] lässt die Proband:innen ihre kognitive Funktionsfähigkeit im Vergleich zu vor der Intervention auf ein dreistufigen Skala als gebessert (+1), unverändert (0), verschlechtert (-1) einschätzen. Charvet 2015 [50] berichtet ebenfalls die Selbst- und Fremdeinschätzung auf einer zwei-stufigen Skala (1 = gebessert, 0 = nicht gebessert). Zur Bewertung der **objektiven kognitiven Leistungsfähigkeit** verwenden De Giglio 2015 die Veränderung der Performance in drei neuropsychologischen Testverfahren nach Beendigung der Studienphase: den Stroop Test (ST), den PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) und den SDTM (Symbol Digit Modalities

Test). Charvet 2015 und Charvet 2017 berichten die Ergebnisse für neuropsychologische Kompositmaße. Bei Charvet 2015 besteht das Komposit aus vier validierten Instrumenten für unterschiedliche kognitive Funktionen (WAIS-IV letter-numbering sequencing (WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale, fourth edition.) Visual span (Corsi blocks) (Corsi block tapping task), SRT learning trials (SRT: selective reminding test) BVMT-R learning trials (BVMT-R: brief visuospatial memory test, revised). Das von Charvet 2017 verwendete Komposit besteht aus sechs validierten Tests: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 2s), WAIS-IV letter-numbering sequencing, WAIS-IV Digit Span Backwards (WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale, fourth edition), SRT (Selective Reminding Test), BVMT-R: brief visuospatial memory test, revised, Delis-Kaplan Executive Function System Trails. Die Ergebnisse für die Komposits werden in beiden Studien als Z-Scores angegeben. Campbell 2016 verwenden das BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) (BICAMS), bestehend aus den ersten fünf Einheiten des California Verbal Learning Test II (CVLT-II), dem Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) und dem Symbol Digits Modalities Test (SDMT). Die Ergebnisse werden einzeln für die Subdimensionen des BICAMS zur Bewertung der objektiven kognitiven Leistungsfähigkeit. Zur Messung der **motorischen Funktionen** wird von Charvet 2105 ebenfalls ein Kompositendpunkt, bestehend aus vier Einzelfunktionen verwendet (DKEFS trail 5 (DKEFS: Delis Kaplan executive function system); Nine-hole pegs dominant hand (Nine-hole peg test); Nine-hole pegs non-dominant hand; Timed 25-foot walk). Ergebnisse zu **Selbstwirksamkeit** wird von Campbell 2016 mittels der USE-MS Skala (Unidimensional Self-Efficacy Scale for MS) gemessen, Aktivierung und Empowerment mit dem PAM-13 (Patient Activation Measure). Ergebnisse zur **generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität** werden von Campbell 2016 mit dem EQ-5D erhoben. Zur Messung der **MS-spezifischen Lebensqualität** kommen bei De Giglio 2015 der MS-QoL (einschließlich Subskalen und Einzelitems), bei Campbell 2016 das FAMS (Functional Assessment of MS) zum Einsatz.

A3.5.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nicht bestimmt, da alle eingeschlossenen Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufwiesen.

A3.5.2.2 Ergebnisse: Depression

Tabelle 66: Kognitionstraining - Ergebnisse Depression

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression)											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	9,82	3,38	17/19	9,82	3,34	17/19	-	-	-	-	-
Kontrolle	9,21	3,38	14/19	9,50	4,35	14/19	-	-			
12 Wochen											0,921[a]
Intervention	9,82	3,38	17/19	9,35	2,85	17/19	-	-	-	-	-
Kontrolle	9,21	3,38	14/19	8,79	4,21	14/19	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen und Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.5.2.3 Ergebnisse: Angst

Tabelle 67: Kognitionstraining - Ergebnisse Angst

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety)											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	9,18	3,80	17/19	9,29	4,47	17/19	-	-	-	-	-
Kontrolle	9,86	5,74	14/19	8,21	5,06	14/19	-	-			
12 Wochen											0,334[a]
Intervention	9,18	3,80	17/19	8,53	4,38	17/19	-	-	-	-	-
Kontrolle	9,86	5,74	14/19	6,86	4,93	14/19	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen und Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.5.2.4 Ergebnisse: Fatigue

Tabelle 68: Kognitionstraining - Ergebnisse Fatigue

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU											
MFIS Gesamtscore											
De Giglio 2015											
Intervention	36.47	13.80	18/18	28.50	14.56	18/18	-	-	-	-	0,075
Kontrolle	32.69	14.95	17/17	32.69	14.91	16/17	-	-			
Ph MFIS											
De Giglio 2015											
Intervention	17,24	7,95	18/18	14,61	7,69	18/18	-	-	-	-	0,108
Kontrolle	14,44	6,57	17/17	12,81	7,02	16/17	-	-			
Cg MFIS											
De Giglio 2015											
Intervention	16,41	8,36	18/18	11,06	7,17	18/18	-	-	-	-	0,054
Kontrolle	19,00	7,84	17/17	18,06	8,86	16/17	-	-			
Ps MFIS											
De Giglio 2015											
Intervention	3,18	2,51	18/18	2,83	2,550	18/18	-	-	-	-	0,124
Kontrolle	2,13	1,93	17/17	1,81	1,721	16/17	-	-			
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
FSS											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	52,12	10,89	17/19	52,53	10,89	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	49,43	14,18	14/19	48,57	15,64	14/19	-	-			
12 Wochen											0,996[a]
Intervention	52,12	10,89	17/19	52,53	11,47	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	49,43	14,18	14/19	49,29	15,50	14/19	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte

Cg-MFIS: cognitive subscale of Modified Fatigue Impact Scale; FSS: Fatigue Severity Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale total score; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; Ph-MFIS: physical subscale of Modified Fatigue Impact Scale; Ps-MFIS: psychosocial functioning subscale of Modified Fatigue Impact Scale; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.5.2.5 Ergebnisse: Symptome

Tabelle 69: Kognitionstraining - Selbstwahrgenommene kognitive Funktionsfähigkeit

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	35,65	13,56	17/19	32,79	13,81	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	34,79	12,34	14/19	31,36	15,83	14/19	-	-			
12 Wochen											0,892[a]
Intervention	35,65	13,56	17/19	29,18	15,14	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	34,79	12,34	14/19	28,93	13,13	14/19	-	-			
Selbsteingeschätzte kognitive Leistungsfähigkeit[b]											
Charvet 2017											
Intervention	-	-	-	0,52	0,59	k. A./74	-	-	-	-	0,007
Kontrolle	-	-	-	0,28	0,52	k. A./61	-	-			
Charvet 2015											
Intervention	-	-	-	0,73	0,47	-	-	-	-	-	0,003
Kontrolle	-	-	-	0,11	0,33	-	-	-			
Fremdeingeschätzte kognitive Leistungsfähigkeit[c]											
Charvet 2015											
Intervention	-	-	-	0,71	0,49	-	-	-	-	-	0,20
Kontrolle	-	-	-	0,33	0,52	-	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte

[b] Charvet 2017: Mittelwert (SD) auf einer Skala von: 1 = gebessert, 0 = gleich -1 = verschlechtert; IG: 56,7% gebessert vs. KG 31% gebessert. Charvet 2015: Mittelwert (SD) aus Selbsteinschätzungen im Vergleich zu Studienbeginn 0 = nicht verbessert, 1 = verbessert

[c] Fremdeinschätzungen im Vergleich zu Studienbeginn 0 = nicht verbessert, 1 = verbessert

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.5.2.6 Ergebnisse: Kognitive Funktionen

Tabelle 70: Kognitionstraining - Objektive kognitive Funktionen, Composite-Scores

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
Veränderung der gemessenen Kognition (General Cognitive Composite[a])											
Charvet 2015											
Intervention	-0,54	0,80	10/11	-0,08	0,81	11/11	0,46	0,59	-	-	0,02
Kontrolle	-0,12	0,92	9/9	-0,26	0,65	9/9	-0,14	0,48	-	-	
Veränderung der gemessenen Kognition (Neuropsychological Composite[b])											
Charvet 2017											
Intervention	-0,86	0,77	74/74	-0,60	0,76	70/74	0,25	0,45	0,16	0,02 bis 0,30	
Kontrolle	-0,77	0,73	61/61	-0,68	0,85	60/61	0,09	0,37			

[a] In das Composite fließen 4 Tests ein: WAIS-IV letter-numbering sequencing (WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale, fourth edition.) Visual span (Corsi blocks) (Corsi block tapping task), SRT learning trials (SRT: selective reminding test) BVMT-R learning trials (BVMT-R: brief visuospatial memory test, revised); Z-Scores

[b] In das Composite fließen 6 Tests ein: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 2s); WAIS-IV letter-numbering sequencing; WAIS-IV Digit Span Backwards (WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale, fourth edition); SRT (Selective Reminding Test); BVMT-R: brief visuospatial memory test, revised; Delis-Kaplan Executive Function System Trails. Z-Scores

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 71: Kognitionstraining - Objektive kognitive Funktionen, Einzeltests

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU											
Stroop Test (ST)											
De Giglio 2015											
Intervention	22,05	7,19	18/18	27,54	7,44	18/18	-	-	-	-	0,034
Kontrolle	24,5	7,09	17/17	23,38	8,64	16/17	-	-	-	-	
PASAT 3s											
De Giglio 2015											
Intervention	24,83	6,35	18/18	27,54	7,44	18/18	-	-	-	-	0,054
Kontrolle	32,12	9,82	17/17	31,69	9,06	16/17	-	-	-	-	
SDMT											
De Giglio 2015											
Intervention	39,22	9,68	18/18	47,44	11,46	18/18	-	-	-	-	0,049
Kontrolle	34,56	8,03	17/17	38,59	8,6	16/17	-	-	-	-	
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
BICAMS - SDMT Anstieg, 6 Wochen											
Campbell 2016											
Intervention	-	-	-	-	-	17/19	3,94	5,08	4,56	1,47 bis 7,66	0,005
Kontrolle	-	-	-	-	-	18/19	-0,63	3,30			
BICAMS - SDMT Anstieg, 12 Wochen											
Campbell 2016											
Intervention	-	-	-	-	-	17/19	3,35	4,17	-1,28	-5,45 bis 3,01	0,582
Kontrolle	-	-	-	-	-	14/19	4,57	7,21			
BICAMS - CVLT Anstieg, 6 Wochen											
Campbell 2016											
Intervention	-	-	-	-	-	17/19	6,67	7,56	2,71	-3.45 bis 8,87	0,377
Kontrolle	-	-	-	-	-	18/19	4,06	10,10			
BICAMS - CVLT Anstieg, 12 Wochen											
Campbell 2016											
Intervention	-	-	-	-	-	17/19	6,94	7,01	-0,56		0,849

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Kontrolle	-	-	-	-	-	14/19	7,50	8,83		-6.38 bis 5,26	
BICAMS - BVMT Anstieg, 6 Wochen											
Campbell 2016											
Intervention	-	-	-	-	-	17/19	4,65	5,18	2,70	-0,52 bis 5,93	0,098
Kontrolle	-	-	-	-	-	18/19	1,94	4,17			
BICAMS - BVMT Anstieg, 12 Wochen											
Campbell 2016											
Intervention	-	-	-	-	-	17/19	7,29	5,07	3.15	-0,68 bis 6,98	0,105
Kontrolle	-	-	-	-	-	14/19	4,14	5,32			

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for MS; BVMT: Brief Visiospatial Memory Test; CVLT: California Verbal Learning Test; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT: Symbol Digits Modalities Test; SD: Standardabweichung; ST: Stroop Test; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.5.2.7 Ergebnisse körperliche Funktionen

Tabelle 72: Kognitionstraining - Ergebnisse körperliche Funktion

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[SD]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
Motorische Funktionen (Motor Composite)[a]											
Charvet 2015											
Intervention	-1,54	1,39	10/11	-1,14	0,98	11/11	0,40	0,71	-	-	0,01
Kontrolle	-2,07	0,86	9/9	-2,72	1,08	9/9	-0,64	0,73			

[a]Composite beinhaltet 4 Tests: DKEFS trail 5 (DKEFS: Delis Kaplan executive function system); Nine-hole pegs dominant hand (Nine-hole peg test); Nine-hole pegs non-dominant hand; Timed 25-foot walk

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.5.2.8 Ergebnisse Selbstwirksamkeit

Tabelle 73: Kognitionstraining - Ergebnisse Selbstwirksamkeit

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
USE-MS: Unidimensional Self-Efficacy Scale for MS (Eindimensionale Selbstwirksamkeitsskala für Patient:innen mit MS)[a]											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	16,00	5,85	17/19	15,76	5,62	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	19,00	6,72	14/19	18,69	6,60	14/19	-	-			
12 Wochen											0,996 [a]
Intervention	16,00	5,85	17/19	16,47	5,70	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	19,00	6,72	14/19	19,31	8,70	14/19	-	-			
PAM-13: Patient Activation Measure											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	54,62	17,13	17/19	59,15	13,65	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	65,58	14,66	14/19	64,15	13,81	14/19	-	-			
12 Wochen											0,158 [a]
Intervention	54,62	17,13	17/19	58,79	15,52	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	65,58	14,66	14/19	62,10	15,90	14/19	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.5.2.9 Ergebnisse: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 74: Kognitionstraining - Ergebnisse generische Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
EQ-5D: EuroQOL five dimension questionnaire											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	0,49	0,13	17/19	0,49	0,23	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	0,61	0,22	14/19	0,53	0,26	14/19	-	-			
12 Wochen											0,388 [a]
Intervention	0,49	0,13	17/19	0,53	0,20	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	0,61	0,22	14/19	0,57	0,27	14/19	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.5.2.10 Ergebnisse: MS-spezifische Lebensqualität

Tabelle 75: Kognitionstraining - Ergebnisse MS-spezifische Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. TAU											
MSQoL-54 Gesamtscore, körperliche Gesundheit (Composite)											
De Giglio 2015											
Intervention	60,09	11,33	18/18	62,7	11,84	18/18	-	-	-	-	0,296
Kontrolle	57,04	14,67	17/17	62,72	14,84	16/17	-	-			
MSQoL-54 Gesamtscore, mentale Gesundheit (Composite)											
De Giglio 2015											
Intervention	55,79	20,2	18/18	61,5	12,9	18/18	-	-	-	-	0,002
Kontrolle	54,31	15,4	17/17	54,03	16	16/17	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MSQoL-54 Subskala, körperliche Gesundheit											
De Giglio 2015											
Intervention	62,5	30,37	18/18	56,94	30,59	18/18	-	-	-	-	0,191
Kontrolle	70,93	21,15	17/17	73,13	22,57	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Rollenbeschränkung aufgrund körperlicher Probleme											
De Giglio 2015											
Intervention	50	33,07	18/18	66,67	32,08	18/18	-	-	-	-	0,073
Kontrolle	48,43	33,50	17/17	50	35,36	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Rollenbeschränkung aufgrund emotionaler Probleme											
De Giglio 2015											
Intervention	52,94	45,73	18/18	70,37	35,95	18/18	-	-	-	-	0,018
Kontrolle	52,08	38,43	17/17	52,08	38,43	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Schmerzen											
De Giglio 2015											
Intervention	68,53	24,71	18/18	68,7	24,8	18/18	-	-	-	-	0,425
Kontrolle	72,82	21,7	17/17	71,35	21,7	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Emotionales Wohlbefinden											
De Giglio 2015											
Intervention	60	20,2	18/18	57,78	12,06	18/18	-	-	-	-	0,031
Kontrolle	55,25	15,05	17/17	54,25	15,25	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Energie											
De Giglio 2015											
Intervention	56,47	16,18	18/18	60	14,78	18/18	-	-	-	-	0,405
Kontrolle	51,25	16,54	17/17	52,25	14,57	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Gesundheitswahrnehmung											
De Giglio 2015											
Intervention	47,94	16,4	18/18	50,83	13,85	18/18	-	-			0,554
Kontrolle	50	13,42	17/17	51,25	12,97	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, soziale Funktion											
De Giglio 2015											
Intervention	69,02	25,13	18/18	74,07	21,18	18/18	-	-	-	-	0,068
Kontrolle	72,4	18,93	17/17	72,27	20,97	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, kognitive Funktion											
De Giglio 2015							-	-	-	-	0,015
Intervention	50,29	25,4	18/18	57,5	21,5	18/18	-	-			

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Kontrolle	55,31	22,47	17/17	53,25	22,25	16/17					
MSQoL-54 Subskala, gesundheitliche Not											
De Giglio 2015											
Intervention	65,29	18,33	18/18	66,67	13,72	18/18	-	-	-	-	0,040
Kontrolle	64,04	20,51	17/17	59,06	19,17	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Sexualfunktion											
De Giglio 2015											
Intervention	78,43	23,95	18/18	72,22	25,73	18/18	-	-	-	-	0,555
Kontrolle	72,39	31,88	17/17	72,39	31,44	16/17	-	-			
MSQoL-54 Subskala, Gesamt QoL											
De Giglio 2015											
Intervention	50	12,64	18/18	55,23	11,26	18/18	-	-	-	-	0,760
Kontrolle	47,34	12,73	17/17	52,6	12,97	16/17	-	-			
MSQoL-54 Messung Einzelitems, Veränderung der Gesundheit											
De Giglio 2015											
Intervention	44,12	24,25	18/18	43,05	25,45	18/18	-	-	-	-	0,604
Kontrolle	42,12	29,89	17/17	45,31	30,58	16/17	-	-			
MSQoL-54 Messung Einzelitems, Zufriedenheit mit der Sexualfunktion											
De Giglio 2015											
Intervention	54,41	30,92	18/18	56,94	30,69	18/18	-	-	-	-	0,194
Kontrolle	68,95	25	17/17	70,31	26,17	16/17	-	-			
Studien mit aktivem Kognitionstraining vs. aktiver Kontrollintervention											
FAMS: Functional Assessment of MS											
Campbell 2016											
6 Wochen											
Intervention	85,24	22,61	17/19	82,18	25,09	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	102,79	35,06	14/19	99,14	36,89	14/19	-	-			
12 Wochen											0,719 [a]
Intervention	85,24	22,61	17/19	89,00	30,99	17/19	-	-	-	-	
Kontrolle	102,79	35,06	14/19	10,00	32,40	14/19	-	-			

[a] Daten aus Supplementary Material; Auswertung für Patient:innen mit Daten zu allen drei Messzeitpunkten über alle drei Messzeitpunkte.

FAMS: Functional Assessment of MS (MS-spezifischen Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MS-QoL-54: 54-Item MS Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.5.3 Metaanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage konnten keine Metaanalysen berechnet werden.

A3.5.4 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

A3.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen und Analyse von Effektmodifikatoren wurden aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten nicht vorgenommen.

A3.6 Studien zur Bewegungstherapie

A3.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 76: Bewegungstherapie - Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Patient:innenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte[a]
Nasseri 2020	RCT	38	18	20	MS Tagesklinik des UKE Hamburg, Deutschland Rekrutierung zw. 04/2016-12/2016	3 Monate	**primär:** Responder-Rate (Gehtest) **sekundär:** klinische Funktionstests: Gehtests, Funktionstests obere Extremität EDSS Patient:innenberichtete Endpunkte: körperliche Aktivität MS-spezifische Lebensqualität Aktivitäten des täglichen Lebens Freizeitaktivitäten Patient:innenzufriedenheit
Ehling 2017	RCT	20	10	10	Münster, Österreich 05/2013-08/2015	12 Wochen Monate (+ weitere 12 Wochen Nachbeobachtungsphase, in der beide Gruppen Intervention erhalten)	**primär:** Spastik (0-10 NRS) **sekundär:** Beweglichkeit untere Extremitäten generische gesundheitsbezogene Lebensqualität Schmerz Angst und Depression Fatigue

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sklerose; NRS: Numerische Rating Skala; RCT: Randomized controlled Trial; UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Tabelle 77: Bewegungstherapie - Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Nasseri 2020	▪ Mobile App mit evidenzbasierten Patient:inneninformationen (EBPI) und Basisfeedback zur körperlichen Aktivität	▪ Sehr einfaches zweiseitiges Faltblatt mit allgemeinen Informationen über die gesundheitlichen Auswirkungen von körperlicher Aktivität ohne EBPI-Inhalte ▪ (TAU)	k. A.
Ehling 2017	▪ App gesteuerte Umsetzung eines Therapieprogramms im Nachgang zur stationären Rehabilitation mit Übungen für Beweglichkeit, Kraft und Koordination der unteren Extremität ▪ App gibt Instruktionen und Reminder ▪ 2x 15 min/ Tag an 6 Tagen/Woche für 12 Wochen ▪ Follow-Up Phase: Woche 13-24 Anwendung der App	▪ papierbasierte Instruktionen für Übungen ▪ Anweisung über 12 Wochen 30 min/Tag zu trainieren ▪ (von den Autoren als TAU definiert.) ▪ Follow-Up Phase: Woche 13-24 Anwendung der App	k. A.
App: Application; EBPI: Evidence-based Patient Information; k. A.: keine Angaben; min: Minuten; TAU: Treatment As Usual			

Tabelle 78: Bewegungstherapie - Ein- /Ausschlusskriterien für Patient:innenin den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Nasseri 2020	▪ Personen mit primär oder sekundär chronisch progressiver MS ▪ EDSS < 6,5 ▪ Alter 18-60 Jahre	▪ schwere Erkrankungen (außer MS) ▪ schwere kognitive Einschränkungen (SDMT < -2,5 SD - oder in der Lage Zielsetzung und Zeitplan der Studie zu verstehen) ▪ schwere Funktionsbeeinträchtigungen der oberen Extremität (Smartphone Bedienung nicht möglich)
Ehling 2017	▪ MS Diagnose, alle Subtypen ▪ 6-monatige Vorgeschichte von Spastik der unteren Extremitäten aufgrund von MS: Schweregrad der Spastik von Patient:innen auf numerischer Ratingskala (NRS) 0-10 eingeschätzt: auf einer numerischen Ratingskala (NRS). ein ▪ täglicher NRS Score von ≥ 4 (entspricht moderater Spastizität) auf 3 aufeinanderfolgenden Tagen ▪ neurologische stationäre Reha für mindestens 29 Tage ▪ 38 individuelle Physiotherapiesitzungen ▪ Ergo- und/oder Sprachtherapie (anhand des primären Rehabilitationsziels) ▪ Mindestens 38 Gruppensitzungen, 25 Minuten Dauer ▪ Änderungen der spasmolytischen Therapie nur innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der stationären Rehabilitation zulässig	▪ Punktzahl auf der erweiterten Behinderungsstatusskala (EDSS)> 6,5 ▪ Rückfall 30 Tage vor Studieneinschluss ▪ Therapie mit Botulinumtoxin an den unteren Extremitäten 90 Tage vor Studieneinschluss ▪ Begleiterkrankungen im Zusammenhang mit Spastik oder ▪ schwere kognitive Beeinträchtigung (Mini-Mental-Status-Untersuchung <27)
EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; MS: Multiple Sklerose; SDMT: Symbol Digit Modalities Test		

Tabelle 79: Bewegungstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen, übergreifend

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	MS Verlaufsform n (%)	MS-Dauer [Jahre] MW (SD)	Beeinträchtigung
Nasseri 2020						
Intervention	18	49,6 (8,5)	9/10 (50%/56%)	k. A.	13,1 (5,6)	EDSS Median (Range) 3,5 (2,5-6,0)
Vergleich	20	52,5 (7,3)	11/9 (55%/45%)	k. A.	20,1 (13,0)	EDSS Median (Range) 3,5 (3,0-6,0)
Ehling 2017						
Intervention	10	46.6 (43.2-50.1)[a]	5 / 5 (50%/50%)	schubförmig 2 (20) progressiv 8 (80)	12.6 (8.8-16.5)[a]	EDSS-Score MW (95% KI) 4.2 (3.1-5.3)
Vergleich	10	50.5 (44.6-56.5) [a]	4 / 6 (40%/60%)	schubförmig 1 (10) progressiv 9 (90)	16.3 (10.6-22.0)[a]	EDSS-Score MW (95% KI) 5.4 (4.2-6.5)

[a] Jahre: Mittelwert (95% KI)
EDSS: Expanded Disability Status Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 80: Bewegungstherapie - Charakterisierung der Studienpopulationen, interventionszielspezifisch

Studie Gruppe	N	Antispastik Medikamente (inkl. Baclofen und Tizanidin)	Schulbildung	Studien- / Therapie-abbrecher n (%)
Nasseri 2020				
Intervention	18	k. A.	k. A.	0 (0)
Vergleich	20	k. A.	k. A.	2 (10)
Ehling 2017				
Intervention	10	7	k. A.	1 (10)
Vergleich	10	9	k. A.	1 (10)

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis

A3.6.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 81: Bewegungstherapie - Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patient:in	Behandelnde Personen			
Nasseri 2020	unklar[a]	ja	nein	nein	ja	nein[b]	hoch
Ehling 2017	ja	unklar[c]	unklar[d]	unklar[d]	unklar[e]	nein[f]	hoch

[a] Keine Angaben zur Methode der Randomisierung
[b] Imbalancen in Baselinecharakteristika (bes. Krankheitsdauer)
[c] keine Angaben zum Vorgehen bei Gruppenzuteilung
[d] unklar, ob Proband:innen und Behandler über Verum/Kontrollcharakter der jeweiligen Intervention informiert waren
[e] kein Studienprotokoll, ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen
[f] Pilotstudie mit kleiner Teilnehmerzahl

A3.6.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Messung von **Depression und Angst** wurde bei Ehling 2017 [54] die HADS-Skala (Hospital Anxiety and Depression Scale) verwendet. Zur Messung von **Fatigue** kam - ebenfalls bei Ehling 2017 das Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS zum Einsatz. In der Kategorie **Symptome** wurden von Ehling 2017 Schmerzen wurden mit einer VAS (1-10) erfasst. **Körperliche Funktionen** wurden bei Nasseri 2020 [53] mit der EDSS-Skala (Expanded Disability Status Scale) gemessen. Die Gehfähigkeit wurde bei Nasseri 2020 mit der MSWS-Skala (MS Walking Scale) beurteilt. Ehling 2017 verwendete die benötigte Zeit für den 25-foot walk. Die subjektiv empfundene Spastik wurde in der Arbeit Ehling 2017 mit einer VAS (1-10) durch die Proband:innen beurteilt, Spastik bei passiver Bewegung wurde anhand einer modifizierten Ashworth-Skala für die untere Extremität bewertet. Als Maß für Beweglichkeit der unteren Extremität kam bei Ehling 2017 der Motricity Index für die untere Extremität zum Einsatz. Zur Erfassung von **Aktivität** verwendeten Nasseri 2020 das GLTEQ (Godin Leisure Time Exercise Questionnaire) und den FAI (Frenchay Activity Index). Die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von Ehling 2017 mithilfe von VAS-Skalen (0-100) getrennt für körperliche Gesundheit und mentale Gesundheit erfasst, die MS-spezifische **Lebensqualität** wurde von Nasseri 2020 mithilfe des HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis) gemessen.

A3.6.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nicht bestimmt, da alle eingeschlossenen Studien ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufwiesen.

A3.6.2.2 Ergebnisse: Depression

Tabelle 82: Bewegungstherapie - Ergebnisse Depression

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Depression (HADS)											
Ehling 2017											
Intervention	2,5	3,5	10/10	4,8	4,4	10/10	-	-	-	-	0,474
Kontrolle	4,5	3,8	10/10	4,9	4,4	9/10	-	-			

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.2.3 Ergebnisse: Angst

Tabelle 83: Bewegungstherapie - Ergebnisse Angst

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Angst (HADS)											
Ehling 2017											
Intervention	2,4	3,4	10/10	2,3	2,9	10/10	-	-	-	-	0,442
Kontrolle	2,9	2,4	10/10	2,4	2,1	9/10	-	-			

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.2.4 Ergebnisse: Fatigue

Tabelle 84: Bewegungstherapie - Ergebnisse Fatigue

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Fatigue (körperlich) (Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS)											
Ehling 2017											
Intervention	12,0	4,9	10/10	13,3	4,9	10/10	-	-	-	-	0,690
Kontrolle	13,5	6,8	10/10	16,3	6,3	9/10	-	-			
Fatigue (kognitiv) (Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS)											
Ehling 2017											
Intervention	8,2	6,2	10/10	10,3	5,1	10/10	-	-	-	-	0,312
Kontrolle	7,3	8,7	10/10	4,9	6,7	9/10	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MS: Multiple Sklerose; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.2.5 Ergebnisse: Symptome

Tabelle 85: Bewegungstherapie - Ergebnisse Schmerzen

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schmerzen VAS (0-100)											
Ehling 2017											
Intervention	1,6	1,3	10/10	2,8	1,7	10/10	-	-	-	-	0,219
Kontrolle	0,8	0,8	10/10	3,4	2,6	9/10	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.2.6 Ergebnisse: Körperliche Funktionen

Tabelle 86: Bewegungstherapie - Ergebnisse EDSS

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Expanded Disability Status Scale score (EDSS) Median (Range) - 12 Wochen											
Nasseri 2020											
Intervention	3,5	2,5-6,0	18/18	3,5	2,5-6,0	18/18	0,2	0,4	0,3	-0,29 bis 0,89	0,28
Kontrolle	3,5	3,0-6,0	20/20	4,5	2,5-6,5	20/20	0,3	1,1			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

Tabelle 87: Bewegungstherapie - Ergebnisse Gehfähigkeit

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MS Walking Scale (MSWS) - 12 Wochen											
Nasseri 2020											
Intervention	30,6	10,9	18/18	31,9	12,4	18/18	1,8	6,6	0,09	-0,42 bis 0,60	0,82
Kontrolle	36,6	13,3	20/20	38,2	11,0	20/20	-0,3	8,3			
25-foot walk (Sekunden)											
Ehling 2017											
Intervention	6,7	2,7	10/10	6,5	1,5	10/10	-	-	-	-	0,529
Kontrolle	8,9	3,6	10/10	10,0	4,3	9/10	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

Tabelle 88: Bewegungstherapie - Ergebnisse Spastik

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Numeric Rating Scale Spasticity (0-10)											
Ehling 2017											
Intervention	2,9	1,3	10/10	3,0	0,9	10/10	-	-	-	-	0,094
Kontrolle	2,8	1,3	10/10	4,2	1,2	10/10	-	-			
Modified Ashworth scale lower extremities (MAS) - links											
Ehling 2017											
Intervention	1,8	1,2	10/10	1,3	0,9	10/10	-	-	-	-	0,443
Kontrolle	1,5	0,8	10/10	1,5	1,0	9/10	-	-			
Modified Ashworth scale lower extremities (MAS) - rechts											
Ehling 2017											
Intervention	1,9	1,4	10/10	1,0	1,3	10/10	-	-	-	-	0,127
Kontrolle	1,7	0,9	10/10	2,0	1,0	9/10	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

Tabelle 89: Bewegungstherapie - Ergebnisse Beweglichkeit

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Motricity Index untere Extremitäten (0-100) - links											
Ehling 2017											
Intervention	78,8	21,1	10/10	85,1	20,1	10/10	-	-	-	-	0,524
Kontrolle	78,0	9,5	10/10	76,5	20,8	9/10	-	-			
Motricity Index untere Extremitäten (0-100) - rechts											
Ehling 2017											
Intervention	78,7	20,8	10/10	83,8	14,0	10/10	-	-	-	-	0,438
Kontrolle	83,6	17,9	10/10	80,2	12,4	9/10	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.2.7 Ergebnisse: Aktivitäten

Tabelle 90: Bewegungstherapie - Ergebnisse Aktivitäten

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Godin-Leisure Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) - 12 Wochen											
Nasseri 2020											
Intervention	27,3	16,9	18/18	25,4	20,1	18/18	-2,3	11,0	3,04	-6,81 bis 12,90	0,51
Kontrolle	13,1	18,4	20/20	19,7	13,7	20/20	4,4	15,3			
Aktivitäten des täglichen Lebens (FAI) - 12 Wochen											
Nasseri 2020											
Intervention	39,1	9,0	18/18	36,1	12,4	18/18	-2,9	6,9	-0,58	-6,17 bis 5,00	0,50
Kontrolle	36,3	6,8	20/20	34,5	7,2	20/20	-1,1	6,3			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.2.8 Ergebnisse: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 91: Bewegungstherapie - Ergebnisse generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Lebensqualität - körperliche Gesundheit VAS (0-100)											
Ehling 2017											
Intervention	37,8	8,5	10/10	36,4	8,0	10/10	-	-	-	-	0,825
Kontrolle	37,8	4,3	10/10	37,4	5,6	9/10	-	-			
Lebensqualität mentale Gesundheit VAS (0-100)											
Ehling 2017											
Intervention	51,6	9,1	10/10	48,1	12,7	10/10	-	-	-	-	0,966
Kontrolle	52,6	10,4	10/10	48,8	10,8	9/10	-	-			

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

A3.6.2.9 Ergebnisse: MS-spezifische Lebensqualität

Tabelle 92: Bewegungstherapie - Ergebnisse MS-spezifische Lebensqualität

Studie vs. TAU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Lebensqualität (HAQUAMS) motorische Skala - 12 Wochen											
Nasseri 2020											
Intervention	2,4	0,7	18/18	2,5	1,0	18/18	0,2	0,7	1,73	-3,56 bis 7,01	0,71
Kontrolle	2,7	0,7	20/20	2,9	0,7	20/20	0,1	0,7			

HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patient:innen; N: Anzahl randomisierter Patient:innen; SD: Standardabweichung; TAU: Treatment as Usual; vs.: versus

A3.6.3 Metaanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage konnten keine Metaanalysen berechnet werden.

A3.6.4 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

A3.6.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen und Analyse von Effektmodifikatoren wurden aufgrund der Heterogenität der Studienlage und des geringen Umfangs der verfügbaren Daten nicht vorgenommen.

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

In Tabelle 93 werden die Kosten von E-Interventionen für Depression dargestellt. Die Analyse der Kosten von vergleichbaren Interventionen bei Depression ergab, dass die in den Studien genutzten Interventionen grob drei Kostengruppen zugeordnet werden können: Kostengruppe 1: 52,19€-76,50€, Kostengruppe 2: 253,68-411,69€ und circa 610,23-643,99€. Lediglich für eine Intervention (MoodGym) wurden in einer Version ohne zusätzliche telefonische Unterstützung Interventionskosten von 0 € angegeben. Bei den Interventionen in der ersten Preisgruppe handelte es sich entweder um reine Online-Angebote oder Online-Angebote mit zusätzlicher telefonischer Unterstützung. Die Interventionen in der zweiten Kostengruppe verfügten stets über eine E-Mail-basierte Unterstützung, die für die Anbieter:innen mit einem Arbeitsaufwand zwischen 100 und 150 Minuten Dauer verbunden war. Interventionen in der dritten Kostengruppe beinhalteten entweder eine E-Mail-basierte Unterstützung im Umfang von 180 Minuten oder eine Online-Therapie mit direkter Therapeut:inneninteraktion. Alle Angebote waren zeitlich begrenzt und erstreckten sich über einen Zeitraum von maximal 10 Wochen.

Bei einer Betrachtung der Kosten pro konsumierter „Einheit“ ergibt sich keine Änderungen für Kostengruppe 1. Interventionen dieser Kostengruppe sind mit Kosten von 6,53€ bis 16,00€ (zuzüglich Moodgym in der Basisversion ohne zusätzliche Unterstützung für 0 €) immer noch am günstigsten. Die Unterschiede zwischen den Kostengruppen 2 und 3 verschwimmen jedoch. Die Kosten der verbleibenden Interventionen reichen von 36,24€ bis 82,34€ pro konsumierter Einheit, wobei die insgesamt teuerste Intervention pro Einheit ursprünglich aus Kostengruppe 2 stammt.

Tabelle 93: Kosten von E-Interventionen gegen Depression

Studie	Intervention	Zusätzliche Unterstützung	Umfang der Intervention	Kosten pro Intervention (2019 Preise)	Kosten pro Einheit (2019 Preise)[b]
Brabyn et al. 2016[a] [71]	"MoodGym" online-KVT	Nein	5 Bausteine Dauer unbestimmt	0€	0€
Brabyn et al. 2016 [71]	"MoodGym" online KVT mit Unterstützung	Telefonkontakt	5 Bausteine Dauer unbestimmt, zusätzlich telefonische Unterstützungsanrufe	52,19€	10,44€
Gerhards et al. 2010 [72]	"Colour your life" online-KVT	Nein	8 wöchentliche Einheiten + 1 Boostereinheit	58,75€	6,53€
Bolier et al. 2014 [73]	"Psyfit" online-Selbsthilfe	Nein	4 Stunden verteilt über 4 Wochen	64,00€	16,00€

Studie	Intervention	Zusätzliche Unterstützung	Umfang der Intervention	Kosten pro Intervention (2019 Preise)	Kosten pro Einheit (2019 Preise)[b]
Littlewood et al. 2015[a] [74]	"Beating the Blues " online-KVT	Telefonkontakt	8 Einheiten á 50 Minuten	76,50€	9,56€
Geraedts et al. 2015 [75]	Guided Online-Selbsthilfe	E-Mail-Kontakt (~150 Min. insg.)	6 wöchentliche Einheiten + 1 optionale Zusatzeinheit	253,68€	36,24€
Kolovos et al. 2016 [76]	Guided Online-Selbsthilfe	E-Mail-Kontakt (~100 Min. insg.)	5 wöchentliche Einheiten	267,40€	53,48€
Warmerdam et al. 2010 [77]	Online Problem-Lösungs-Therapie	E-Mail-Kontakt (~100 Min. insg.)	5 wöchentliche Einheiten	411,69€	82,34€
Hollinghurst et al. 2010[a] [78]	Therapeutengestützte Online-KVT	Therapeuten-interaktion	Bis zu 10 Einheiten á 55 Minuten	643,99€	64,40€
Warmerdam et al. 2010 [77]	Therapeutengestützte Online-KVT	E-Mail-Kontakt (~180 Min. insg.)	8 wöchentliche Einheiten + 1 Boostereinheit	610,23€	67,80€

[a] Kosten pro Nutzer:in umgerechnet aus britischen Pfund
[b] "Bausteine" und „Stunden" wurden jeweils als eine Einheit gerechnet und Boostereinheiten wurden mit berücksichtigt

Zusätzlich zu den oben dargestellten Interventionen wurden auch die Kosten für beiden Interventionen deprexis® (gegen Depression) und elevida® (gegen Fatigue) aus dem DiGA-Verzeichnis (https://diga.bfarm.de) entnommen, die bei MS geprüft wurden. Beide sind reine Online-Angebote ohne zusätzliche Unterstützung und kosten 297,50€, bzw. 753,75€.

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.2. Die letzte Suche fand am 05.05.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.2.

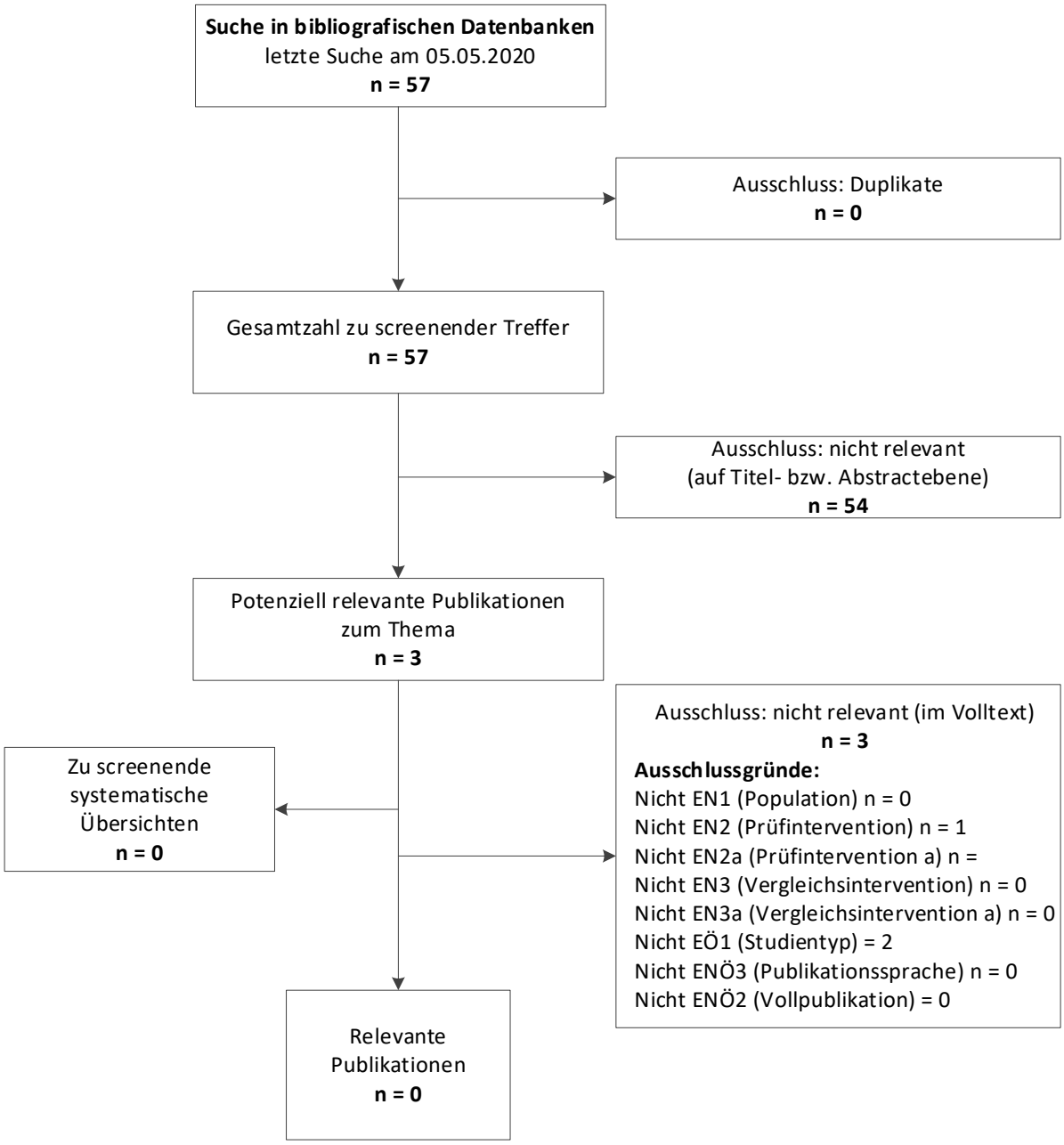

Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

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

A5.1 Ethische Aspekte

A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Als Informationsquelle diente primär die orientierende Recherche nach Fachliteratur (Suche mit einschlägigen Suchbegriffen in den Datenbanken PubMed und PhilPapers). Hierdurch konnten 21 relevante Treffer identifiziert werden. Die Artikel wurden zwischen 2013 und 2020 veröffentlicht, wobei 81% der Artikel ab 2017 veröffentlicht wurden. Die Liste der eingeschlossenen Literatur findet sich in Abschnitt A9.3.1. Zusätzlich wurden die vier Betroffenenbefragungen, die im Rahmen der Domäne „Soziales“ durchgeführt wurden, ausgewertet.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

Es wurden 83 konkrete ethische Aspekte identifiziert, die in Tabelle 94 dargestellt sind. Dazu wurden diese anhand der 7 ethischen Prinzipien/Werte des Rahmengerüstes und mit induktiv aus dem Material hergeleiteten Unterkategorien geordnet: Sozialer Wert/ gesellschaftliches Nutzenpotential (4 Aspekte, 3 Unterkategorien), Fürsorge/individuelle Nutzenpotentiale (18 Aspekte, 5 Unterkategorien), Sicherheit/Schadenspotentiale (16 Aspekte, 3 Unterkategorien), Strukturelle Änderungen mit negativen Effekten (6 Aspekte, 1 Unterkategorie), Selbstbestimmung (16 Aspekte, 4 Unterkategorien), Gerechtigkeit (13 Aspekte, 4 Unterkategorien) und Privatheit (10 Aspekte, 2 Unterkategorien).

Zu den paraphrasierten ethischen Aspekten sind die korrespondierenden Textstellen aus der orientierenden Recherche angegeben. In der letzten Spalte ist dokumentiert, ob der Aspekt in der Literatur (orientierende Recherche, OR), durch theoretische Reflektion (TR) oder der Betroffenenbefragung (BF) identifiziert wurden.

Tabelle 94: Ethische Aspekte bei mhealth-Lösungen bei MS

Konkreter ethischer Aspekt	**Belegstelle/Zitat/Referenz**	**Quelle (OR/TR/BF)**
Sozialer Wert/ gesellschaftliches Nutzenpotential		
Sozialer Nutzen		
1.1 Risiko, den Nutzen von mhealth in Form von reduzierten Wartezeiten und weniger teuren und belastenden Reisewegen unzureichend zu verwirklichen	"Life expectancy is projected to increase dramatically in the ensuing decades demanding careful reallocation of healthcare resources. Telemedicine may offer a model by which to defray these expenditures for diseases related to aging, including dementia and other neurodegenerative disorders. Specifically, video-based telmhealth visits may mitigate burdensome and costly transportation needs and also reduce waiting times for all stakeholders." (Chirra et al. 2019, p. 2) [131]; "As an example, if a client were unable to come to weekly treatment sessions due to military duties or work schedule, then a mobile app could be used as an adjunct to treatment, facilitating assignments or assessments to increase engagement." (Edwards-Stewart et al. 2019, p. 282) [132]	OR
1.2 Chance, eine effektive und kostengünstige Behandlung zu realisieren	"Similarly, the remote application of tDCS showed beneficial effects in the treatment of MS-associated depression. Kasschau et al. demonstrated the feasibility, safety, and reliability of remotely supervised tDCS and reported a high adherence rate that exceeded rates of adherence of clinic-based tDCS." (Chirra et al. 2018, p. 5) [131]; "The use of mhealth for behavioral interventions has many potential advantages because of their ubiquity, cost-effectiveness, less invasive nature to participants, ability to provide immediate feedback, and track activities." (Giunti et al. 2018, p. 2) [82]; "Virtual reality has been also used to administer physiotherapy and in-home rehabilitation with results comparable to in-person physical therapy" / "The use of virtual reality to effectively administer physiotherapy and rehabilitation to individuals living with MS" (Chirra et al. 2019, p. 5 / table 1, p. 3) [131]; "Moreover, the implementation of telemetry with objective clinical measurements through wearable sensors and selfreported electronic questionnaires will increase the possibility of monitoring the health status of patients, ameliorating neurological symptoms." (Chirra et al. 2019, p. 6)	OR
Interoperabilität		
2.1 Risiko, durch unzureichende Berücksichtigung von mehreren Stakeholdern eine interoperable Software mit Nutzen (Zugang zur Gesundheitsversorgung, Kosteneffektivität etc.) entwickeln und einsetzen zu können	"While widespread access to the internet and portable technologies offer the opportunity for managing complications associated with chronic conditions in a homebased patient-centered model of care, combined efforts from multiple stakeholders are required to develop an interoperable software platform capable of providing not only a holistic approach to care but also one that reduces disparities in the access to care in an easy-to-use, secure, and cost-effective ecosystem." (Chirra et al. 2019, p. 7) [131]	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
Forschung & Entwicklung		
3.1 Chance, durch gegenwärtige Technologie Erfahrungen/Erkenntnisse für zukünftige, bessere Technologie zu gewinnen	„Damit sie z.B. sehen wie sehr Fatigue die Lebensqualität einschränkt und nicht immer nur an Schubkontrolle geforscht wird“	TR/ BF
Fürsorge/individuelle Nutzenpotentiale		
Förderung von Gesundheit/Wohlbefinden		
4.1 Chance, eine Steigerung der körperlichen Aktivität und Verbesserung der Fatigue zu verwirklichen	„Telephone-based, teleconference or web-based interventions are effective means to increase physical activity and improve fatigue in MS” / “A small RCT showed the feasibility and effectiveness of telephone-based, teleconference, or web-based interventions in increasing physical activity and reducing MS-related fatigue.” / “Smartphone-based telerehabilitation has favorable effects on fatigue in MS” (Chirra et al 2018, p. 3 / p. 4 / table 1, p. 3) [131]; “If you ask them, “how do you feel,” they will always say, “I don't feel good.” Interestingly, this feeling doesn’t change, they may train over 3, 4, or 5 weeks and they will feel the same. However, if you look at the parameters that you normally assess, you will see that they have improved. VO2, oxygen uptake, or maximum heart rate will have gone up. They objectively improve but subjectively still feel bad. [HP11] The important thing is that we have to show [them] clear goals. These goals have to be realistic, measurable, and achievable. [...] you have to work toward that step by step. [HP10]” (Giunti et al. 2018, p.4) [82]; “The apps were considered important for their motivation since they made activity performance visible and thereby participants became more aware of their level of physically activity.” (Winberg et al. 2017, p. 4) [85]	OR
4.2 Chance, das Potential von mhealth, Patient:innen zu „aktiven Partner:innen“ ihrer Gesundheitsförderung zu machen, zu verwirklichen	“mhealth technologies also allow a more patient-centered experience. Fitness trackers and apps, for example, place patients in the role of co-investigators, watching as their step counts grow or blood pressure lowers. A union between smartphones and healthcare means that patients can use mhealth technology not merely to monitor their health, but to improve it.” / “One of the benefits of mhealth is that it can provide an opportunity for patients and subjects to become more active partners in their own health. Considering the benefits of pro health behaviors and lifestyle choices, this is certainly an attractive feature.” (Cvrkel 2018, p. S16) [133]; “A major part of mhealth applications include educational items which in turn results in a specific emphasis on the user’s requisite capabilities. Health literacy here refers to ‘people’s knowledge, motivation and competences to access, understand, appraise, and apply health information in order to make judgments and take	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	decisions in everyday life concerning healthcare, disease prevention and health promotion'." (Schmietow & Marckmann 2019, p. 626)[134]	
4.3 Chance, (logistische) Erleichterungen im Alltag der Patient:innen zu verwirklichen	"[…] freeing patients from making extra visits to a clinic or lab and letting them just go about their days. This leads to both more data and better data." (Cvrkel 2018, p.16) [133]; "The number of video-guided visits directly correlated to the distance between home and the DBS referral center, allowing a significant reduction in the logistical burden associated with travel time and costs." (Chirra et al. 2019, p. 5) [131]; "Traditional models require patients to travel from their homes to cancer centers for face-to-face evaluations. Innovative models suggest that routine follow-up visits can be conducted via telemedicine without undermining the patient satisfaction or compromising the clinical outcomes." (Chirra et al. 2019, p. 3) [131]; "It would be an enormous burden on patients to collect and report their blood glucose every five minutes, for example, but a wearable blood glucose monitor can provide such frequent data collection in an unobtrusive way, freeing patients from making extra visits to a clinic or lab and letting them just go about their days." (Cvrkel 2018, p. S16) [133]; "Another advantage of mobile apps supporting SDM is that because they can be accessed using smartphones, patients' decisions can be supported without having to travel to a healthcare centre. For patients living in hard to-access areas or developing countries this might be the only decision support they can receive." (Rahimi et al. 2017, p. 38)[135]	OR
4.4 Chance, die allgemeine Fähigkeit der körperlichen und psychischen Selbstbeobachtung zu verbessern.	---	TR
Verbesserte klinische Behandlung		
5.1 Chance, eine Verringerung von Notaufnahmen-Besuchen zu realisieren	"The telmhealth model included daily acquisition of symptoms, body weight, sessions of problem-solving treatment for comorbid depression, and consultations with primary care physicians for changes in the treatment plan for chronic diseases. This study demonstrated that integrated telmhealth service improved symptoms and reduced the number of emergency department visits in elderly patients with chronic diseases and depression." (Chirra et al. 2019, p. 2) [131]	OR
5.2 Chance, unzuverlässige Selbstberichterstattung der Patient:innen über ihre	"Whether through lapses in memory, shame-based information withholding, or intentional deception, patients and subjects are often unreliable narrators of their own behavior. Whether the self-reporting concerns behavior such as drug use [...], smoking [...], compliance in medication use [...], or flossing one's teeth [...], relying on patient report often yields inaccurate results. The consequences of this gap in reliability	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
Verhaltensweisen durch zuverlässige Daten zu ersetzen	can be significant. Formulating maximally effective treatment plans requires understanding how patient behavior may be contributing to the situation at hand, and inaccurate data can lead to expensive or unnecessary interventions. [...] The use of mhealth technology can alleviate these problems by removing the patient or subject from the role of narrator." (Crvkel 2018, p. 16) [133];	
5.3 Chance, kognitive Beeinträchtigungen und Depressionen mittels mhealth Interventionen zu diagnostizieren	"Remote diagnosis and management of cognitive difficulties and depression in patients with MS." (Chirra et al. 2019, table 1, p. 3) [131]	OR
5.4 Chance, eine umfassende Betrachtung und Beobachtung des Zustandes von Patient:innen und darauf bezogene Interventionen zu verwirklichen	"The ultimate goal is to provide a holistic view of the patient status that might assist in the monitoring of disease progression and the appropriate management of treatments." (Cirra et al. 2018, p. 6) [131]	OR
5.5 Chance, durch größere und differenziertere Datensets ein umfassenderes Wissen über die Patient:innen und ihre Behandlung zu erlangen	"Collecting passive data from patients and subjects allows for a fuller and more nuanced picture of the data in context. […] / […] Should mhealth technology be used in this context, the clinician would have access to a very different kind of dataset. Instead of using a time-limited and potentially inaccurate lab result, the clinician would have access to an enormous amount of situationally-relevant information." (Cvrkel 2018, p. S15) [133]; "The inclusion of patient-centered care in routine MS assessments through a tool such as MSdialog provides physicians with information that they might not otherwise have access to, which may optimize HRQoL and overall outcomes." (Greiner et al. 2015, p. 548) [90]	OR
5.6 Chance, durch Echtzeit-Dokumentation Symptome umfassender und akkurater mitteilen zu können und auch bei späterer Konsultation der Ärztin/des Arztes keine wichtigen Informationen zu vergessen	"Patients with busy lives or cognitive decline can particularly benefit, as they may recall their symptoms, activities, and other information incorrectly […], especially when there is a significant time lapse between noticing the symptoms and consulting a physician." (Ho & Quick 2018, p. 2); "Considering that the usability pilot study found that 60 % of patients forget to tell their physician something regarding their health during consultations, there is a clear need for systems that facilitate the sharing of information between patients and their HCPs." (Greiner et al. 2015, p. 548) [90]; "Tracking symptoms using an app instead of relying on retrospective recollections of symptoms at clinic visits has several advantages, the most important of which is increased accuracy. Retrospective recall is especially problematic when clinic visits occur infrequently, and considerable time may have passed before the patient has the opportunity to provide updates to their clinician about their progress or health changes." (Kwan et al. 2017, p. 617) [136]	OR
5.7 Chance, das Symptommanagement durch die	"Of importance, tracking health status through apps may provide a clearer understanding of how changes in symptoms relate to contextual factors by enabling clinicians and patients to more closely analyze patterns of	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
Erfassung kontextueller Faktoren (Tageszeit, soziales Umfeld) zu verbessern	symptoms as they are related to activities, the social environment, and time of day. Thus a health-monitoring app may lead to a better understanding of factors that trigger symptoms, and thereby make a useful contribution to rehabilitation and symptom management." (Kwan et al. 2017, p. 617) [136]	
Verbesserung/ Unterstützung der gesundheitlichen Entscheidungsfindung		
6.1 Chance, mehr Selbstbestimmung und Wahlmöglichkeiten bei der Behandlung zu realisieren	"All participants with MS wanted to, in some degree, be able to influence their condition treatment. They wanted to be able to set their own goals or decide what activity to do at a given time. They wanted to feel that they have a choice in the matter. For example, PWMS04 said he needs to find a way in which doing the task is his decision." (Giunti et al. 2018, p. 12) [82]	OR
6.2 Chance, durch mhealth-generierte Daten von der behandelnden Ärzt:in ernster genommen zu werden	"The utilization of smart monitoring technologies, especially if coupled with target counselling and education by healthcare professionals […], may increase health literacy, empower patients to take a more active and informed role in the management of their own health, and bestow on patients more testimonial credibility." (Ho & Quick 2018, p.3) [137]	OR
6.3 Chance, Patient:innen am Entscheidungsprozess stärker zu beteiligen	"Second, the democratization of health information may allow consumers to access information for disease and illness prevention. More importantly, the direct availability of health information to patients has the potential of facilitating a more mutual therapeutic relationship, where informed patients can be actively involved in their care and treatment decisions." (Ho & Quick 2018, p. 3) [137]; "The utilization of smart monitoring technologies, especially if coupled with target counselling and education by healthcare professionals […], may increase health literacy, empower patients to take a more active and informed role in the management of their own health, and bestow on patients more testimonial credibility." (Ho & Quick 2018, p.3) [137]	OR
Weitere positive Merkmale der Gesundheitstechnologie		
7.1 Chance, die Adhärenz von Patientinnen und Patienten Patient:innen zu verbessern	"The successful management of patients with multiple sclerosis (MS) requires adherence to disease modifying therapies (DMTs), individualized approach for patient-reported symptoms, and adequate control of disease comorbidities such as fatigue, depression, and cognitive impairment. Telemedicine has the potential to improve adherence to DMTs and management of debilitating symptoms such as fatigue." / "Telephone counseling and web-based home telmhealth monitoring improves DMT adherence in patients living with MS" (Chirra et al. 2019, p. 4 / table 1, p. 3) [131]; „Da der Nutzer auf die beschriebenen Weisen in die präventive, diagnostische bzw. therapeutische Planung und das betreffende Monitoring eingebunden ist, sind zugleich positive Effekte auf die Adhärenz des Nutzers bzw. Patienten zu erwarten." (Groß & Schmidt 2018, p. 354)	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
7.2 Chance, Patient:innen über die Anonymität einer App das Sprechen über schambehaftete Fragen und Probleme zu erleichtern	„Auch kann die (vermeintliche) Anonymität bewirken, dass Nutzer sich trauen, Fragen über die App zu stellen, was ihnen im direkten Face-to-Face-Kontakt mit Fachpersonal schwer fallen würde.“ (Groß & Schmidt 2018, p. 355); „Die Anonymität kann dazu führen, dass Nutzerinnen und Nutzer von Health Apps eher bereit sind, heikle Fragen über die App zu kommunizieren/zu stellen, als wenn sie ärztlichem Personal gegenüber sitzen würden“ (Fangerau et al. 2016, p. 200) [138]	OR
Faktoren, die die Verwendung der Technologie positiv beeinflussen		
8.1 Risiko, die Akzeptanz der mhealth-Lösung durch mangelnden Einbezug von erfahrenen Expert:innen bei der Entwicklung zu verringern	“Items that increased the intent of downloading and using mhealth solutions were knowing that experienced professionals were involved in the design and having endorsements from recognized MS institutions.” / “Persons with MS in this study valued their lead physician’s opinion above information found online. Official ‘professional endorsement’ was high on their list of priorities for accepting online health information or mhealth solutions.” (Giunti et al. 2018, p. 10 / p. 16) [82]	OR
8.2 Risiko, beim Design der mhealth-Lösung spezifische Einschränkungen der Anwender:innen (z.B. motorische, visuelle) unzureichend zu berücksichtigen	“Designers of mhealth solutions for MS should also take into account condition-specific disabilities, such as reduced fine motor skills or blurry vision, to increase the chances of adoption. Besides having solid scientific content, these apps need to be designed to consider individual needs.” (Giunti et al. 2018, p. 16) [82]	OR
Sicherheit/Schadenspotentiale		
Risiko-Nutzenabwägung		
9.1 Risiko, die Qualität von mhealth Interventionen und die Validität von deren Datensammlung aufgrund fehlender, etablierter Qualitätssicherungsprozesse falsch einzuschätzen	“Limited studies exist regarding the accuracy or validity of various ‘symptom checker’ apps, which are mostly developed by lay entrepreneurs rather than healthcare professionals [...]. There is currently no process of peer review beyond a simple anonymous user rating scale […], even though these products may still present psychological and even physical risks to consumers and patients if they do not work as intended.” (Ho & Quick 2018, p. 3)) [137]; “However, most apps are made available to patients directly via publicly available app stores, without passing through regulatory gatekeepers to ensure their safety and effectiveness.” (Carter 2015, p. 4) [139]; „Ein großes Defizit bei Gesundheits-Apps, für zum Beispiel die Wahrung psychischer Gesundheit, sei die fehlende Standardisierung, Einheitlichkeit und Vergleichbarkeit der existierenden Apps. Der derzeit unregulierte, freie Markt stelle speziell für die Nutzung von Gesundheits-Apps eine Herausforderung dar, da viele Apps mit unklarer Qualität und Wirksamkeit entwickelt würden.“ (Fangerau et al. 2016, p. 198) [138]; “Some individuals may mistakenly believe that the quality of health apps is regulated	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	before they are made available to the public, although no such regulations exist today." (Kwan et al 2017, p. 619) [136]	
9.2 Risiko, dass Patient:innen aufgrund unzureichenden Verständnisses der Daten, die eine mhealth Intervention sammelt, unnötig psychisch belastet werden und öfter als nötig die Ärzt:in aufsuchen.	"Second, while meaningful data that can confirm one's healthy status can reassure most patients, for the "worried well," the device data may ironically exacerbate their health anxiety and compromise patient safety rather than promote productive engagement. […] However, in the absence of comprehensive patient and consumer education, healthy but anxious individuals may flock to their physicians and seek additional testing upon ambiguous results […]." (Ho & Quick 2018, p. 4) [137]; „Ein offensichtliches Schadenspotenzial ergibt sich daraus, dass die Qualität wie auch die Präzision der genutzten Apps für den Nutzer nicht beurteilbar ist […]. Dies kann z. B. beim Selbstmonitoring von Parametern von (vermeintlichen) Krankheitswerten zu Fehleinschätzungen führen, indem falsch positive Werte zu voreiligen, falschen bzw. schädlichen Reaktionen (unnötige psychische Belastung, entbehrliche Arztbesuche, nicht indizierte Selbstmedikation) führen oder Krankheitssymptome verkannt bzw. in ihrer Relevanz unterschätzt werden können." (Groß & Schmidt 2018, p. 354); "Another important consideration is that symptom monitoring may promote maladaptive somatic hypervigilance and preoccupation. Heightened attention to the body has previously been shown to increase symptom reports, even in healthy individuals." (Kwan et al. 2017, p. 620) [136]	OR
9.3 Risiko, dass die Entwicklung, Prüfung und Bereitstellung von mhealth mit unzureichender medizinischer Expertise erfolgt	"Results showed that, of the 111 pain apps reviewed, 86% did not involve health care professionals as the creator of the app, as a source of information, or as an evaluator of app content. Of the apps that did not report involvement by a health care professional, 95% also did not report references or sources for the app content." (Kwan et al. 2017, p. 619) [136]	OR
Schutz von Leben, Gesundheit und Wohlbefinden		
10.1 Risiko, dass Patient:innen beim Zugang nicht-interpretierter Daten eigenmächtig schädliche Änderungen an ihrem Behandlungsplan vornehmen	"[…] This benefit, however, depends on one condition being met: patients and subjects having access to their own data. […] Thus, there is a risk to allowing patients access to raw data. Without training and experience interpreting data, patients often turn to internet search engines and anecdotal evidence, at times requesting or demanding treatment from clinicians that sounds attractive but goes against the best current models of practice. Patients might also take matters into their own hands, adjusting treatment plans without the advice or participation of healthcare teams. At minimum, exposure to uninterpreted data might cause the patient to experience unnecessary levels of anxiety or concern. […] / […] When it comes to larger applications of mhealth, the question remains: how much (if any) raw data should patients have access to, given that exposure to raw data might result in sub-optimal choices by patients? How should we weigh the fact that the data being collected does, in significant ways, belong to the patient, and that the access and	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	benefit we might receive from the collection of this data depends on the consent and beneficence of patients themselves?" (Cvrkel 2018, p. S16 / S17) [133]	
10.2 Risiko, dass das medizinische Urteil von Ärzt:innen aufgrund von Interessenkonflikten bei Beteiligung an der Entwicklung einer mhealth Intervention beeinflusst wird	"A conflict of interest may arise if a psychologist who has vested business interests in a particular health app recommends the app to their patients for purchase and use. A conflict of interest is problematic because it can lead to distorted judgment and can motivate psychologists to act in ways that meet their own personal, political, financial or business interests." (Kwan et al. 2017, p. 627) [136]	OR
10.3 Risiko, dass Patient:innen bei manchen mhealth Interventionen unzureichend verstehen, dass diese nur Unterhaltungszwecken dienen und keinen medizinischen Anspruch erheben können	"In fact, some apps are intended as novelties, labeled by developers as breathalyzers, thermometers, and the like. In each of these cases, the apps contain disclaimers stating that they are for entertainment purposes, and that they are not reliable measures or indicators of health-related information. Sadly, despite these indicators, a quick read of these apps' comment sections shows that many app purchasers do not understand the warnings, as many complain that the apps do not work, despite repeated attempts to get accurate readings. However, other apps claim to provide real data (such as heart rate), and still others make medical claims, such as an app that uses the light from the iPhone camera, claiming that it will clear up acne." (Krieger 2013, p. 264)	OR
10.4 Risiko, dass die Nutzung von mhealth zu anderen schädlichen Verhaltensweisen (z.B. zunehmende Fixierung auf Computer, Handy, Wearable etc., belastender Zwang zur Selbstoptimierung durch „digital self-measurement") führen kann	„ständige Selbstkontrolle und Beschäftigung mit MS"	TR/ BF
Weitere negative Merkmale der Gesundheitstechnologie (z.B. sehr aufwändig zu verwenden)		
11.1 Risiko, in manchen Kontexten durch die Verwendung von mhealth diagnostische Zuverlässigkeit einzubüßen	"In MS, the expanded disability status scale (EDSS) is the primary clinical tool currently used to assess disability. The scale is time-consuming and requires a dedicated neurological examination, but also provides valuable information about disease progression. Researchers attempted to remotely perform the EDSS neurological examination using a webcam-based approach with the patient in their home environment. The ability to detect cerebellar and brainstem and sensory abnormalities was inferior to hands-on EDSS" (Chirra et al. 2019, p. 6-7) [131]	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
11.2 Risiko, dass Behandlerinnen und Behandler:innen/Ärzt:innen von der Datenmenge zeitlich und interpretativ überfordert werden und nicht angemessen darauf reagieren können	"One group of providers indicated that their primary liability concerns related to mobile health were the potential inability to respond in a timely manner to data generated on a mobile application, the inability to review the large amount of unstructured data generated by some mobile apps, and potential errors when relying on client-generated data that may be inaccurate." (Edwards-Stewart et al. 2019, p. 282f) [132]	OR
11.3 Risiko, die Wirksamkeit von mhealth-Interventionen aufgrund unzureichender Evidenz falsch einzuschätzen	"However, given the dearth of empirical evidence, especially for mhealth apps, it can be difficult for psychologists to discern which mhealth interventions have empirical support for their effectiveness." (Karcher & Presser 2016, p. 5) [140]	OR
11.4 Herausforderung, dass Patient:innen nicht mehr aus Scham zu einem gewissen Grad unehrlich sein können hinsichtlich Symptome oder Therapietreue	---	TR
Strukturelle Änderungen mit negativen Effekten		
12.1 Risiko, die Arzt-Patient:innen-Beziehung zu schwächen	"Finally, the increasing ability to deliver care remotely could undermine one of the most cardinal principle of medicine, namely the therapeutic alliance between patients and physicians." (Chirra et al. 2019, p. 7) [131]; "It may be true that we [health care professionals] are not likely to recommend or suggest technology-based solutions. I've never thought about it. Maybe because there is still no clear answer as to how apps can help. Perhaps, we feel that the personal relationship that we form with our patients is not something we can replace with technology. [HP05]." (Giunti et al. 2018, p.10); "Third, by marketing directly to consumers, device companies are shifting the delicate but important balance in provider-patient relationships. If device users are primarily consumers rather than patients, a 'buyer-beware' attitude may result, diminishing the importance of the therapeutic relationship." (Ho & Quick 2018, p. 4) [137]; „Sie können zwar u. U. diagnostische oder therapeutische Maßnahmen unterstützen, machen aber die ärztliche Konsultation nicht entbehrlich. Unterbleibt diese, können Apps die wichtige Kommunikation mit dem Arzt, die Arzt-Patient-Beziehung und damit auch das ‚therapeutische Bündnis' schwächen, gerade dann, wenn die Potenziale und die Qualitätsstandards der Apps überschätzt und der Bedarf an ärztlicher Kontrolle unterschätzt werden." (Groß & Schmidt 2018, p. 355); "First, overuse of mhealth apps in the SDM context may undermine the quality of the patient-physician relationship if healthcare providers use them to replace spending time with patients. In addition, in cultures or subcultures where a strong hierarchy of authority makes SDM less likely	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	to take hold in the clinic, a mobile app that challenges the traditional doctor/ patient roles is unlikely to change the situation.“ (Rahimi et al. 2017, p. 38) [135]; “Routinised data collection and ‘datafacation’ are expected to impact especially the relationship between patients and physicians or other health professionals as well as the selfconceptions of the involved individuals.” (Schmietow &Marckmann 2019, p. 625) [134]	
12.2 Herausforderung, dass mhealth die Rolle der Ärztin/des Arztes neu definieren kann	„Offen bleibt dabei, ob nicht eventuell Sorgen vor einem sich ändernden Rollenbild der Ärzte deren Haltung zu Gesundheits-Apps mitbedingten. Diese scheint in etwa durch, wenn von Seiten der Standesvertretung der deutschen Ärzte vor der diagnostischen Unfähigkeit von Apps mit den Worten gewarnt wird: ‚Vorsicht ist bei Apps geboten, die vorgeben, eine Diagnose oder gar Behandlungsvorschläge liefern zu können. So zeigen Hautkrebs-Apps nach einer Studie häufig falsche Befunde - für den User ein nicht zu unterschätzendes Risiko. Hier sind die Möglichkeiten von Apps überschritten: Nur ein Arzt kann eine korrekte Diagnose stellen.‘ […] Apps könnten folglich keinen Arztbesuch ersetzen, allerdings als Werkzeuge in der Hand von Ärzten durchaus sinnvoll sein. In ähnlicher Richtung argumentiert auch Lupton 2015 [102]. Ihrer Ansicht nach habe die Ärztin oder der Arzt – auch wenn die Diagnose durch Apps zukünftig abgelöst oder initiiert werden sollte – immer noch eine ‚klassische‘ Gatekeeper Funktion inne.“ (Fangerau et al. 2016, p. 198 [138] By shifting tasks and responsibilities, proposing specific roles and offering tools to understand health and its correlation with lifestyle, these systems introduce new interactions between care providers and patients. This raises questions on how these relationships will take shape, whether valuable features of traditional relationships will get lost, whether medical training needs to be rethought or patient expectations redirected.” (Lucivero & Jongsma 2018, p. 687) [141]; “Furthermore, as patients are more well-informed, they become more involved in their health, which changes the patient role (…). A patient’s autonomy increases when this greater involvement occurs and he or she can ask questions about care and treatment, but this also places higher demands on healthcare professionals who must consider the patient’s questions and perspectives (…). Healthcare personnel have thus been given a new role as advisers, consultants, or coaches.” (Skä &Söderberg 2018, p. 1045)	OR
12.3 Risiko, dass die erforderliche Standardversorgung aufgrund von mhealth Interventionen verändert oder eingeschränkt werden könnte	“A shared view among HPs was that these solutions should not get in the way of standard care, rather they should act as additional support tools that could let professionals guide patients from the distance” (Giunti et al. 2018, p. 11) [82]	OR
12.4 Herausforderung, Nutzen durch technologische Lösungen mit dem möglichen Verlust sozialer Beziehungen und damit	“For instance, if these chatbot or video-based consultation services do little more than provide paid-for access to someone to talk to, it can be argued that they end up commercialising (and perhaps replacing) an important social function that has typically been provided by friends and families. This could result in the commodification and diminishment of social relationships by reducing the opportunity for an actual friend to	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
verbundener Tugenden (Empathie, Fürsorge) zu vereinbaren	cultivate virtues such as empathy, or compassionate listening." (Burr & Morley 2020, p. 14) [142];; "However, research points out that mhealth services cannot replace the human relationship but considered a supplement to the health care (…). In health care, an ethical approach where face-to-face encounters are important provides the basis for trust and that cannot be systematized or objectified (…)." (Skä & Söderberg 2018, p. 1045)	
12.5 Risiko, Patient:innenAufgaben oder Verantwortlichkeiten zu übertragen, die ihrer Rolle als Patient:in oder Patient:in nicht entsprechen (sondern z.B. mehr am Konzept von Techniknutzer:innen oder medizinischen Expert:innen orientiert sind)	"In fact, these apps and wearables delegate some tasks to patients that are traditionally carried out by healthcare professionals (eg, monitoring vital signals, updating symptoms) and continuously demand patients to perform tasks within a certain time frame. This shift of tasks is the flip side of having direct access to health data and falls into the general neoliberal trend of shifting responsibilities from the state (or healthcare providers/experts) to citizens (or individual patients), a trend often referred to as 'responsibilisation'." (Lucivero & Jongsma 2018, p. 687) [141]; "However, as McLaughlin (2016) states, different labels conjure up different identities, and whilst a patient identifies with Parson's sick role, i.e. a passive individual devoid of responsibility (…), a user is pressurized to identify as an active and engaged individual (…), capable of being held responsible for their health." (Morley & Floridi 2020, p. 8) [143]	OR
Faktoren, die die Verwendung der Technologie negativ beeinflussen		
13.1 Risiko, dass mhealth-Lösungen aufgrund falscher Informationen und schlechter Erfahrungen von Bekannten oder in den Medien nicht/zu wenig eingesetzt werden	"The main deterrents for installing, and most influential factors preventing HP recommendation of an mhealth solution, were the presence of false information and negative experiences from acquaintances or read on the news." (Giunti et al. 2018, p. 10) [82]	OR
Selbstbestimmung		
Kompetenz		
14.1 Risiko, durch (zusätzliche) Informationsflut aus mhealth Interventionen Patient:innen zu verwirren/sie zu überfordern statt ihnen zu helfen	"HPs were reticent on directing their Patients to any online sources: They can find information online, so there's no need for a special app for that I think. However, you can get lost in the sea of the Internet and you may need an expert to guide you." (Giunti et al. 2018, p. 11-12) [82]; "Patients might also take matters into their own hands, adjusting treatment plans without the advice or participation of health care teams. At minimum, exposure to uninterpreted data might cause the patient to experience unnecessary levels of anxiety or concern." (Crvkel, 2018, p.16)	OR
14.2 Risiko, Patient:innendurch eine zu komplizierte mhealth-Lösung zu überfordern	"Persons with MS held pleasant user experience in high regard to their engagement with mobile apps; apps should be simple and intuitive to use, which aligns with Nielsen's findings on usability." (Giunti et al. 2018, p. 16) [82]; "Moreover, our participants were most concerned with challenges such as the complexity of the	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	application of the technology on the elderly in particular." Abbasi et al. 2020, p. 141); "The participants agreed that apps need to be easy and intuitive to use." (Winberg et al. 2017, p. 4) [85]	
14.3 Risiko, dass Patient:innenihre eigene Kompetenz (im Umgang mit den erhobenen Daten) überschätzen	"Thus, there is a risk to allowing patients access to raw data. Without, patients often turn to internet search engines and anecdotal evidence, at times requesting or demanding treatment from clinicians that sounds attractive but goes against the current models of practice." (Cvrkel, 2018, p.16) [133]	OR
Informiertheit		
15.1 Risiko, dass der Prozess der informierten Einwilligung nicht alle relevanten Aspekte (wie insbesondere nicht-medizinische Risiken) bei mhealth abdeckt	"A sufficient mhealth informed consent process might minimally require the following features: diversity in delivery methods (at least two of the following: written, video or live conversation), plain language explanation of the technology involved in data collection and storage methods, neutrally-phrased specificity of risk (including risks that might come about should data become public), discussion of unexpected consequences or findings, the potential (including whether or not such potential exists) of withdrawing consent or retrieving personal data, and pre-determined information about data ownership, access, and profits." (Cvrkel 2018, p. S18) [133]; "Understanding the risks posed by third-party access to their personal health data can be difficult to communicate given the complexity of mhealth technologies. Meeting these ethical challenges will require technology developers to create apps that assist participants in understanding their participation and give them as much say as possible in what is shared and with whom." (Carter 2015, p. 3) [139]	OR
15.2 Risiko, dass Patient:innen der Nutzen einer mhealth Intervention zu wenig offensichtlich wird	"When confronted with the question of whether they would use a mobile solution for MS, many were intrigued but unsure about how an app would benefit them: The effectiveness isn't clear to me. […]" (Giunti et al. 2018, p. 10) [82]	OR
15.3 Risiko, dass die Informationen, die mhealth Interventionen zur Verfügung stellen, nicht ausreichend auf die Nutzer:innen zugeschnitten sind	"A common concern was not about finding information on the Web, but rather making sure that it was right for them. There are a lot of types of MS and what may help one person might harm another one [PWMS06] HPs were reticent on directing their patients to any online sources: They can find information online, so there's no need for a special app for that I think However, you can get lost in the sea of the Internet and you may need an expert to guide you. [HP10]." (Giunti et al. 2018, p. 11) [82]	OR
15.4 Risiko, dass die Informationen, die durch die mhealth Interventionen bereit gestellt werden, nicht dem höchsten	"A point where all HPs agreed on was that mhealth solutions for MS should be based on solid scientific information and theory." (Giunti et al. 2018, p. 10) [82]; "There was an uncertainty among the participants regarding the quality of knowledge gained from using apps and that some information could be irrelevant and outdated." (Winberg et al. 2017, p. 4) [85]	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
wissenschaftlichen Qualitätsstandard entsprechen		
15.5 Risiko, dass Patient:innenneue Aktivitäten, die durch mhealth Interventionen angeregt werden, aufgrund unklarem Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht umsetzen	"There was a lot of uncertainty about which activities would be beneficial and not harmful to them. Because of their condition, participants with MS feared engaging in new activities as these are "untested waters." (Giunti et al. 2018, p. 12) [82]	OR
15.6 Risiko, dass durch das Erfordernis des Lesens und Einwilligens unterschiedlicher Nutzerbedingungen (terms of use) die (eigentliche) informierte Einwilligung in eine diagnostische/therapeutische Maßnahme nicht mehr explizit wahrgenommen wird	"For example, a study led by the senior author (CSB) required participants to agree to up to 5 different terms of use documents in addition to an IRB-approved informed consent. Requiring participants to review such a large number of agreements makes it less likely that they will be able to devote the necessary energy to understand the content before consenting, rendering such consent 'uninformed' rather than informed." (Schairer et al. 2018, p. 866) [144]	OR
15.7 Risiko, minimale Bedingungen einer Aufklärung im Rahmen informierter Einwilligung bei mhealth Interventionen zu vernachlässigen	"A sufficient mhealth informed consent process might minimally require the following features: diversity in delivery methods(at least two of the following: written, video or live conversation), plain language explanation of the technology involved in data collection and storage methods, neutrally-phrased specificity of risk (including risks that might come about should data become public), discussion of unexpected consequences or findings, the potential (including whether or not such potential exists) of withdrawing consent or retrieving personal data, and pre-determined information about data ownership, access, and profits." (Crvkel 2018, p. 18); "Many apps assume user consent once the app is downloaded to their phone. Some apps may not include a formal consenting procedure, and users may not be informed about the terms and conditions for use or privacy/security policies prior to use." (Kwan et al. 2017, p. 621) [136]	OR
Wahlmöglichkeit		
16.1 Risiko, bei einer mhealth Interventionen die Möglichkeiten der Personalisierung und individueller Einstellungen zu vernachlässigen	"Personalization and customization was regarded highly in both groups, [...]" (Giunti et al. 2018, p. 11) [82]	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
16.2 Chance, durch Wahlmöglichkeiten unangenehme Behandlungen attraktiver für Patient:innen zu gestalten	"Accommodating for preferences, allowing persons with MS to select from a variety of activities may help foster autonomy and increase their enjoyment of PA. Several studies suggest that providing participants with opportunities to set priorities in choosing which health behaviors to focus on result in better outcomes. The general lack of enjoyment of PA was a big demotivator for persons with MS. Including game elements or a game-like feel to PA was seen as positive and a desirable feature." (Giunti et al, 2018, p. 15) [82]	OR
16.3 Risiko, Patient:innen durch die schiere Menge an mhealth-Angeboten zu überfordern und die Wahl einer geeigneten Anwendung zu erschweren	„Demgegenüber fällt es vielen Nutzern schwer, die Qualität der verfügbaren Gesundheitsapps (vergleichend) einzuschätzen - zum einen aufgrund der Fülle konkurrierender Apps und zum anderen aufgrund fehlender (objektivierbarer) Beurteilungskriterien." (Gross & Schmidt 2018, p. 354) [145]	OR
Freiwilligkeit		
17.1 Risiko, Komfort/Akzeptanz von Patient:innen bei der Bewertung von mhealth-Lösungen zu vernachlässigen	"Regarding body-worn sensors, patient acceptability is a critical aspect. Without both physician's and patient's cooperation, these systems will not be able to provide the holistic view needed to increase patient monitoring. Many studies examined the accuracy of these sensor systems without addressing aspects related to the comfort and acceptance of these systems. Fisher et al. focused on the patient feedback found a negative correlation between prolonged wearing and comfort. Still, patients wore the sensors as requested for the majority of their active day." (Chirra et al. 2019, p. 7) [131]	OR
17.2 Risiko, dass mhealth Interventionen auch bei Patient:innen zur Anwendung kommt, die keinen Nutzen davon haben oder nicht zugestimmt haben	"All of this is to say that mhealth technology may present a meaningful risk to people who get no benefit from its use and have offered no consent." (Cvrkel 2018, p. S18) [133]	OR
17.3 Risiko, dass Patient:inneneher diszipliniert statt unterstützt (empowerment) werden.	"The underlying idea of self-management of such apps induces patients to comply to a strict (medical) regimen rather than enhancing their self-determination. As these devices influence or direct the behaviour of the users, concerns have been uttered that these technologies may be disciplining the users to perform specific medical tasks, rather than truly empowering them. Moreover, as described in the context of governmental surveillance of internet use, the so-called 'chilling effects' can make users of mhealth adapt their behaviours when using wearables and apps because of the feeling they are being monitored, rather than because they are themselves motivated to behave in a certain way" (Lucivero & Jongsma 2018, p. 686) [141]; "Unless tackled before open personal health records that combine all these data become a reality, this	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	denial and over confidence (…) in the imagined affordances (…) of P4 medicine, will trap people in a quasi-contract where they will be expected to achieve unrealistic expectations of 'wellness' (…), and labelled as irresponsible citizens (bad users) when they fail (…). This creates a scenario in which responsible users who are unsuccessfully empowered are considered bad users (…) or cyberchondriacs (…)" (Morley & Floridi 2020, p. 9) [143]	
Gerechtigkeit		
Schutz geistigen Eigentums		
18.1 Herausforderung, den Beitrag der Patient:innen/Nutzer:innen (Daten, Feedback) bei Entwicklung und Implementierung einer mhealth Intervention zu würdigen	"An enormous amount of intellectual property goes into the development and implementation of these technologies, and final products typically involve large amounts of interdisciplinary collaboration. That said, it is unclear how to regard the labor of the patient/subject. There is no question that labor is the correct way to understand this role. Although mhealth technologies are far less intrusive than clinic visits or manual behavior logs, the use of this technology still requires time and effort on the part of the patient, and it requires patients to expose parts of their lives that we might consider quite intimate. […] / […] No valuable datasets would exist without the participation of users. It is not clear why we should think that patients or subjects forfeit the right to profit from this jointly created project just because their participation is different in form." (Cvrkel 2018, p. S17) [133]	OR
Fragen des Besitzes von Daten		
19.1 Herausforderung, den Zugang von Patient:innen zu den (eigenen) Daten angemessen zu regulieren	"As early adopters of mhealth technology, CPAP users reveal the ethical struggle that comes between wanting to limit patient exposure only to analyzed (and not raw) data and acknowledging that the data does in meaningful ways belong to patients. On community forums, sleep apnea patients express the idea that they have a right to their own data, and health care providers who try to limit their access as gatekeepers are treating them in unacceptably paternalistic ways." (Cvrkel 2018, p. S17) [133]	OR
19.2 Risiko, dass die Beteiligung von Privatfirmen (z.B. Pharma-Industrie, Versicherungen) bei mhealth Interventionen bei Patient:innen Skepsis hinsichtlich der Verwendung der Daten auslöst	"Participants with MS and HPs had negative perceptions of third party involvement in mhealth projects. For the patient side, the main objection was in terms of pharmaceutical or insurance companies taking advantage of their medical and personal data. They saw their participation in mhealth projects as some sort of a warning sign and expected their involvement to be explicitly clear upfront […]" (Giunti et al. 2018, p. 12) [82]	OR
19.3 Herausforderung, eine angemessene Kompensation für die	"The question then is this: Should appropriate compensation involve an acknowledgement of co-ownership of the resulting datasets? No one could reasonably argue that patients have singular ownership of these data; the data would not be collectable (or usable) without the intellectual property of the designers and	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
Daten der Patient:innen zu bestimmen	developers that create this technology. But the reverse is also true. No valuable datasets would exist without the participation of users." (Cvrkel 2018, p. 17) [133]	
Gleichheit und Fairness		
20.1 Risiko, dass eine mhealth Intervention bestehende Ungleichheiten im Gesundheitswesen nicht reduziert	"While widespread access to the internet and portable technologies offer the opportunity for managing complications associated with chronic conditions in a homebased patient-centered model of care, combined efforts from multiple stakeholders are required to develop an interoperable software platform capable of providing not only a holistic approach to care but also one that reduces disparities in the access to care in an easy-to-use, secure, and cost-effective ecosystem." (Chirra et al. 2019, p. 7) [131]; "Mobile applications could also increase health disparities if members of vulnerable populations lack the health literacy skills to take full advantage of the risk/ benefit information they offer, lack knowledge of how to use the app, or simply lack access to them."(Rahimi et al. 2017, p. 39) [135]; "In fact, it has been pointed out that 'mhealth use currently is skewed toward those who need the least help: the young, the fit, and the educated'." (Schmietow und Marckmann 2019, p. 626) [134]	OR
20.2 Chance, möglichst viele potentielle Nutzer:innen mit mhealth zu erreichen (u.a. aufgrund der Verbreitung von Smartphones)	"The ability to use a platform that people have already integrated into their lives lowers the burden of accessing healthcare. This is especially important for populations like the homeless […] or people fighting addiction […], where there are high social, financial, and structural costs to seeking care." (Crvkel, 2018, p. 16) [133]	OR
20.3 Chance, durch mhealth die Versorgung vulnerabler und unterversorgter Gruppen zu verbessern	"Our ethical obligation to pursue this technology is made most clear by the following potential benefit: mhealth allows us to deliver care and services to the most vulnerable and underserved populations. Research is underway to use this technology to serve resource-poor populations […] around the globe […], where smartphone use is growing more and more common […]. With increased saturation of mobile devices, clinicians and researchers can work on conquering shortages of care providers and last mile health care challenges." (Crvkel, 2018, p. 16) [133]	OR
20.4 Risiko, mit mhealth-Interventionen nur technikaffine Gruppen anzusprechen	"It may marginalize patients who have no affordable or reliable access to internet or mobile technologies, such as people who live in rural or isolated areas, and affect others who feel uncomfortable with these technologies (e.g., elderly patients)." (Ho & Quick 2018, p. 4)) [137]	OR
20.5 Risiko, für weniger technikaffine Gruppen zusätzliche Schadenspotentiale zu erzeugen	„[…] Sicherheitsrisiko für Personen, die nicht vertraut sind mit technischen Dingen und die eventuell Apps downloaden, die Malware enthalten oder die dubiose medizinische Ratschläge und Informationen bereithalten." (Fangerau et al. 2016, p. 201); [138]"For instance, there could be economic inequalities [e.g. those who have to rely on free-apps are far more likely to experience privacy harms due to the exploitative monetisation of their data (…)] or epistemic inequalities (e.g. those with higher levels of health and media	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	literacy who are better placed to make use of developments).” (Burr & Morley 2020, p. 13) [142]; “Mobile applications could also increase health disparities if members of vulnerable populations lack the health literacy skills to take full advantage of the risk/ benefit information they offer, lack knowledge of how to use the app, or simply lack access to them.”(Rahimi et al. 2017, p. 39) [135]	
20.6 Risiko, den Zugang zu Smartphones zu überschätzen und Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status zu übergehen	“While there has been a rapid growth in mobile phone coverage in recent years, some segments of the population lack access. People from lower socioeconomic groups may not be able to afford a phone capable of supporting the app or connecting with mobile or Internet networks required to transmit potentially large volumes of data.” (Carter 2015, p. 4) [139]; „Grundsätzlich können Apps dazu dienen, Personen in ärztlich schlechter versorgten Regionen bzw. mit eingeschränkter Mobilität besser zu versorgen und so Unterschiede im Zugang zur Gesundheitsversorgung auszugleichen. Andererseits ist zu unterstellen, dass bestimmte Nutzergruppen aufgrund einer geringen Technikaffinität (z. B. betagte Menschen) oder geringem Technikverständnis benachteiligt bleiben. Zudem gibt es Personen, die sich die benötigten Smartphones bzw. Internetverbindungen nicht leisten können, sodass Zugangsbarrieren verbleiben bzw. neuartige Hindernisse entstehen.“ (Gross & Schmidt 2018, p. 356)[145]	OR
Vermeidung von Diskriminierung		
21.1 Risiko, den Nutzen von mhealth aufgrund der damit verbundenen Kosten und der schwierigen Integration in Umgebungen mit wenig/keiner technologischen Durchdringung unzureichend zu verwirklichen	“Another challenge for the widespread diffusion of telemedicine is the cost of technologies, and the difficulty of integrating them into challenging environments such as in the home of elderly patients, communities with low educational status, low-middle income countries, and rural areas with incomplete or absent technology penetration.” (Chirra et al. 2019, p. 7) [131]	OR
21.2 Risiko, die akkurate Erfassung des Gesundheitszustands vulnerabler Personen durch mhealth und damit verbesserte Outcomes der Gesundheitsfürsorge nicht zu verwirklichen	“mhealth allows us to deliver care and services to the most vulnerable and underserved populations. Research is underway to use this technology to serve resource-poor populations around the globe, where smartphone use is growing more and more common. With increased saturation of mobile devices, clinicians and researchers can work on conquering shortages of care providers and last mile health care challenges.” (Cvrkel 2018, p. S16) [133]	OR
21.3 Risiko, dass mhealth über die erhobenen sensible/private Daten	“We worry about security concerns in this context because health information is private in special ways. Being exposed as someone diagnosed with a mental illness, or as someone who uses illicit drugs, for example, comes with real risk. Having that information revealed makes one vulnerable to shame and stigma at best, discrimination and legal consequences at worst. […] Most individuals do not wish to keep health	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
auch zu Stigma und Diskriminierung führen könnte	information private for privacy's sake. Most individuals wish to keep their health information private from the people who might have an impact on their lives in some way, people who have the capacity to influence the social or legal standing of the subject." (Cvrkel, 2018, p. 17) [133]	
Privatheit		
Respekt und Schutz von Privatheit		
22.1 Risiko, dass sensible/private Daten, die im Rahmen von mhealth Interventionen erhoben werden, in ungewünschten Kreisen bekannt werden	"We worry about security concerns in this context because health information is private in special ways. Being exposed as someone diagnosed with a mental illness, or as someone who uses illicit drugs, for example, comes with real risk. Having that information revealed makes one vulnerable to shame and stigma at best, discrimination and legal consequences at worst. […] Most individuals do not wish to keep health information private for privacy's sake. Most individuals wish to keep their health information private from the people who might have an impact on their lives in some way, people who have the capacity to influence the social or legal standing of the subject. " (Cvrkel 2018, p. S17) [133]	OR
22.2 Risiko, dass bei der Datenerhebung auch Daten von Drittpersonen (ohne Zustimmung) erhoben werden	"The collection of mhealth data may also involve the collection of data regarding third-parties who did not consent to having any of their information collected or stored. We can refer to these parties as bystanders. […] Devices that capture visual recordings may capture bystanders' locations or conversations, even in places where there is an expectation of privacy, such as a private home. This information might be potentially compromising to the bystander, and it might put her at legal or personal risk." (Cvrkel 2018, p. S18) [133]	OR
22.3 Risiko, die Verantwortung für das Einwilligungsverfahren für die Aufnahme von Daten Dritter auf die Patient:in zu übertragen	"Researchers may therefore need to develop methods for ensuring that bystanders are able to consent to having their conversations recorded. One option would be to provide an alert on the mobile phone indicating to the participant that a recent conversation has been audio recorded so that they can ask third parties to consent to the recording. An opt-in approach could be applied where the conversation is only sent to researchers or clinicians if the third-party individuals agree. This would further burden the participant who would have to disclose their mhealth participation and, therefore, possibly their clinical condition to obtain the third party's consent." (Carter 2015, p. 3) [139]	OR
22.4 Risiko, dass Patient:innen das Interesse von Firmen/privaten Anbieter:innen an ihren Daten unterschätzen und dadurch zu übersehen, dass ihre Daten auch anderweitig verwendet werden könnten	"They are not necessarily ignorant or careless, but often, they like to think that datasets recorded by the mhealth applications they use are deleted as soon as they are no longer needed or that only they themselves can gain access to their data because they do not suspect anything else. However, there are divergent interests involved that may lead some providers of mhealth apps to collect data and use them for purposes that the users are not aware of." (Fangerau et al. 2016, p. 73) [138]; "Third parties' access to health-related data can be harmful for app users who could, for example, be profiled by marketing agencies	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
	and receive targeted unwanted or upsetting advertisements or incur in discriminatory policies by insurance companies or employers." (Lucivero & Jongsma 2018, p. 687) [141]	
22.5 Risiko, dass eine mhealth Intervention undifferenziert sensible Daten sammelt, auch in einem an sich privaten Kontext	"But with the collection of huge sets of data comes data that are beyond the scope of our original target. A mhealth device that records information about a participant using illicit drugs might capture information about other people using illicit drugs at the same time and place. Devices that capture visual recordings may capture bystanders' locations or conversations, even in places where there is an expectation of privacy, such as a private home." (Crvkel 2018, p. 18) [133]; "[…] 1,200 mobile apps and found that nearly one third required access to personal information beyond what should be required relative to their functionality and purpose and that basic privacy information was not always available." (Kwen et al. 2017, p. 621) [136]	OR
Schutz der Vertraulichkeit		
23.1 Risiko, dass eine Anonymisierung von Daten (sowohl von Nut zer:innen, aber auch Drittenpersonen) nicht gewährleistet werden kann	"The sheer volume of data collected means it is not practically (or sometimes, technically) possible to go through all of the relevant data to "scrub" or de-identify these bystanders, and there are some who argue that even if we tried, the anonymization processes at our disposal are far from satisfactory" (Cvrkel 2018, p. S18) [133]	OR
23.2 Risiko, dass Angehörige sich Zugang zur mhealth Intervention verschaffen oder mit anderen Methoden auf vertrauliche Daten zugreifen	"It is also possible that parents or a significant other could install an app, such as TextGuard, on a client's phone that allows the third party to monitor all text messages received by the client. Furthermore, there is no practical way to verify the client's identify when engaging in these interventions, except when using a video-calling application, such as FaceTime." (Karcher & Presser 2016, p. 6) [140]	OR
Sicherstellen der Datensicherheit		
24.1 Risiko, dass die Sicherheit sensibler Daten auf Serverebene nicht gewährleistet werden kann	"Issues around unauthorized or malicious access to sensitive data have received the lion's share of attention in discussions of the ethics of mhealth, and for good reason. Even when health data is stored on HIPAA-compliant servers, common high-profile hacks reveal that the information is still vulnerable to compromise. The data collected by mhealth applications may be more vulnerable still, as the portable sensor or local data storage is typically worn or carried by the patient or subject. […] Unlike conventional storage of health care data, mhealth technology requires that potentially sensitive health information is also collected or stored at the device-level. " (Cvrkel 2018, p. S17) [133]	OR
24.2 Risiko, mit mhealth neue Gefahren für die Datensicherheit	"The use of mhealth creates this additional risk in two ways. First, it allows people to collect and store personal health information in a way that wasn't possible before. If data isn't collected, it cannot be vulnerable to release. By collecting new kinds and qualities of data, mhealth creates a vulnerability where	OR

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle (OR/TR/BF)
und von Datenlecks sensibler Daten einzuführen	one did not before exist." (Cvrkel 2018, p. S17) [133]; "The greatest threat to privacy is third-party use of data recorded, collected, and transmitted by a mobile phone. Data may come into the hands of a third party via hacking of information sent over the Internet or via Bluetooth (commonly referred to as 'sniffing'); legal interception by government agencies (eg, subpoena); incidental discovery by someone accessing the phone; or by telecommunication companies and cloud storage providers, for example, Internet service provider (ISP), Google, Amazon, who may claim ownership of the data recorded by or transmitted through their networks." (Carter 2015, p. 2) [139]	
24.3 Risiko, dass die Sicherheit sensibler Daten auf der Gerätebene nicht gewährleistet werden kann	"Easy to guess passcodes (or no passcodes at all), sloppy settings, or misplaced devices all present new opportunities for sensitive health information to be compromised, and the risk of a user-secured device being compromised is greater than the risk of a HIPAA-compliant server being compromised (though both are certainly still risks)." (Cvrkel 2018, p. S17) [133]	OR
OR: Orientierende Recherche; TR: Theoretische Reflektion; BF: Betroffenenbefragung		

A5.1.3 Ethische Bewertung von mhealth: weitere (Minimal-)Bedingungen

Aus den 83 ethischen Aspekten (vgl. A5.1.2) wurden 19 ethische Bedingungen formuliert, die von mhealth-Lösungen erfüllt sein sollten. Dabei wurden 14 als besonders wichtige „Minimalbedingungen“ identifiziert, von denen allerdings nur acht auf die in diesem Bericht betrachteten Interventionen zutreffen (vgl. Tabelle 14, 6.1). Die weiteren sechs gelten z.B. für mhealth-Lösungen mit stärker therapeutischen bzw. interaktiven Ansätzen (Tabelle 95).

Die weiteren fünf Bedingungen wurden nicht als vergleichsweise zentral eingeschätzt. Sie basieren jedoch ebenfalls auf den derzeit in der Literatur diskutierten ethischen Aspekten und wurden als grundsätzlich relevant befunden (Tabelle 96).

Tabelle 95: Anwendbare Minimalkriterien für mhealth-Lösungen bei MS (Ergänzung zu den acht in Tabelle 14 (6.1) dargestellten Minimalbedingungen)

Prüffrage	**Erläuterung**	**Situation**
Wird sichergestellt, dass individuelle Patient:innendie Effekte von mhealth-Lösungen als Nutzen empfinden (Ziele)?	Mhealth-Lösungen sind verbunden mit der Chance, Patient:innen stärker am Entscheidungsprozess zu beteiligen, aber auch durch die unmittelbarere Übermittlung von Daten zum aktuellen Zustand besser zu überwachen. mhealth-Lösungen können beispielsweise darauf abzielen, dass sich Patient:innen streng an das medizinische Regime halten. Ob dies positiv oder negativ wahrgenommen wird, hängt auch damit zusammen, ob die Wirkung der mhealth-Lösung einen für die Patient:in/den Patienten relevante Zielgröße (Outcome-Parameter) betrifft. Die Ziele müssen von Patient:innengeteilt werden, damit mögliche gesundheitliche Effekte auch von den Betroffenen als Nutzen wahrgenommen werden. (vgl. Aspekte 5.5, 5.6, 5.7, 6.1, 6.2, 6.3, 17.2, 17.3 in Tabelle 94).	Informieren der Patient:innen und Entscheidungs-findung
Wird sichergestellt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Einsatz der mhealth-Lösung und bei der Interpretation der Daten nicht überfordert werden?	mhealth-Lösungen können unterschiedliche Mengen an Daten in unterschiedlichen Verarbeitungsgraden zur Verfügung stellen. Beim Umfang der übermittelten Daten an die behandelnde Person sollte der zeitliche Aufwand bei der Bewältigung der Sichtung, Verarbeitung und der Reaktion berücksichtigt werden, weshalb ausschließlich relevante Daten übermittelt werden sollen (vgl. Aspekt 11.2 in Tabelle 94).	Entwicklung und An-wendung durch Akteure im Gesundheits-wesen.
Wird die Qualität und die Validität der erhobenen Daten bei der mhealth-Lösung ausreichend geprüft, und wird der Prozess einer routinemäßigen Kontrolle ausreichend klar beschrieben/transparent gemacht?	Wenn mhealth-Lösungen über einschlägige App-Stores bezogen werden, kann fälschlicherweise der Eindruck entstehen, dass diese geprüft oder zertifiziert sind. Das ist nicht der Fall. Auch müssen die Entwicklerinnen und Entwickler von mhealth nicht zwingend eine medizinische Expertise besitzen oder diese einbeziehen. Neben Aspekten der Sicherheit ist die Qualität und die Validität der Daten entscheidend für eine hochwertige mhealth-Lösung, die Daten mittels Sensoren erhebt (vgl. Aspekte 9.1 und 9.3 in Tabelle 94).	Qualität, Evaluation und Sicherheit von Interventionen
Wird der Beitrag von Patient:innen (v.a. Bereitstellung ihrer Daten) für die (interne) Qualitätskontrolle und Weiterentwicklung etc. der mhealth-Lösung angemessen gewürdigt?	Intelligente mhealth-Lösungen können aus Daten lernen und diese Erkenntnisse für die Entwicklung und Verbesserung nutzen. Die Datensätze sind nur so gut, wie sie von den Patient:innen„gefüttert“ wurden. Dieser Betrag sollte in angemessener Form wertgeschätzt werden, z.B. durch eine prominente Danksagung. Zudem ist zu überlegen, ob und wie Patient:innen angemessen (finanziell) kompensiert werden können (vgl. Aspekte 18.1, 19.3 und 22.5 in Tabelle 94).	Qualität, Evaluation und Sicherheit von Interventionen
Wird sichergestellt, dass Patient:innen bei einem eigenständigen Zugriff auf	Für die Interpretation von Gesundheitsdaten bedarf es teilweise klinischer Erfahrung/Expertise, die Patient:innen i.d.R. nicht haben. Um das Risiko von Fehlinterpretationen zu verhindern, ist sorgfältig zu prüfen, auf welche Informationen	Patient:innenals Anwendende

Prüffrage	Erläuterung	Situation
interpretationsanfällige Daten nicht falsche Schlüsse für ihre Behandlung ziehen?	Patient:innen ungehindert Zugriff haben und auf welche nicht, oder wie allfällige Fehlinterpretationen aufgefangen werden können. Umgekehrt muss darauf geachtet werden, dass nicht zu paternalistisch entschieden wird, über welche Informationen Patient:innen verfügen können. (vgl. Aspekt 10.1, 19.1 in Tabelle 94).	
Wird sichergestellt, dass Akteure mit berechtigen Interessen auf die Software/Daten zugreifen können, u. a. dadurch, dass die Daten in gängigen lesbaren Formaten ausgegeben werden und z. B. mit einer elektronischen Patientenakte kompatibel sind? (Interoperabilität der Software)?	Erst wenn alle Akteure mit berechtigten Interessen Zugriff auf die mhealth-Lösung haben, Daten abrufen und beisteuern können (dies setzt auch die Interoperabilität der Systeme voraus), lassen sich die Nutzenpotentiale vollständig realisieren. Berechtigte Interessen dienen in erster Linie der Verbesserung medizinischer Versorgung, grundsätzlich können aber auch andere Zwecke, wie z.B. Forschung, einen legitimes Interesse darstellen. Im Rahmen der informieren Einwilligung müssen Patient:innen und Patient:in über (geplante) Verwendungszwecke informiert werden und diesem zustimmen. (vgl. Aspekt 2.1 in Tabelle 94).	Entwicklung und Anwendung durch Akteure im Gesundheitswesen

Tabelle 96: Weitere anwendbare Kriterien für die ethische Bewertung von mhealth-Lösungen bei MS

Prüffrage	Erläuterung	Situation
Wird sichergestellt, dass der Entwicklungsprozess und die Entstehung der mhealth-Lösung für Patient:innen ausreichend beschrieben sind?	Wer eine Technologie wann zu welchen Zwecken entwickelt hat, kann beeinflussen, wie diese Technologie gesehen wird. So kann sich die Nennung von im Prozess involvierten Expert:innen positiv auf die Einstellungen von Patient:innen gegenüber der Technologie auswirken. Zudem sollte vermittelt werden, welche wissenschaftlichen Erkenntnisse oder Theorien bei der Entwicklung berücksichtigt wurden. (vgl. Aspekt 8.1 in Tabelle 94).	Entwicklung und Anwendung durch Akteure im Gesundheitswesen
Wird sichergestellt, dass Patient:innen die Chancen und Grenzen der mhealth-Lösung, aber auch die Art und den Umfang der gesammelten Daten, korrekt verstehen und damit nicht überfordert werden?	Wenn Patient:innen die Technologie nicht ausreichend erklärt wird und z.B. unklar bleibt, welche Daten warum, wie gesammelt werden und was sie bedeuten, kann dies die Nutzenpotentiale konterkarieren, weil verunsicherte Patient:innen häufiger den Kontakt zu Ärztinnen und Ärzten suchen könnten. Eine Besonderheit ist zudem, dass Patient:innen durch die mhealth-Lösung zu „totaler Transparenz“ gezwungen werden könnten. Auch können Mythen oder Halbwahrheiten über die mhealth-Lösung kursieren, die dazu führen könnten, dass Patient:innen von mhealth-Lösungen abgeschreckt sind; dem muss mit entsprechenden Informationen entgegengewirkt werden. Schließlich können aber zusätzliche Informationen die Patient:innena uch überfordern (selbst wenn diese dies	Informieren der Patient:innen und Entscheidungs-findung

Prüffrage	Erläuterung	Situation
	selber nicht so empfinden sollten) (vgl. Aspekte 9.2, 11.4, 13.1, 14.1, 14.2, 14.3 und 16.3 in Tabelle 94).	
Wird sichergestellt, dass der Einsatz der mhealth-Lösung nicht negative Auswirkungen auf die Beziehung zwischen Ärzt:in und Patient:in hat?	Der Einsatz von mhealth-Lösungen kann zu einer Veränderung der Rolle von Ärztinnen und Ärzten führen. Beeinflusst wird dies von der Frage, ob die App auch Diagnosen stellen und Therapievorschläge machen soll. Mit wachsenden Funktionen von mhealth steigt die Gefahr, dass die Bedeutung einer vertrauensvollen Beziehung zwischen Ärzt:in und Patient:in unterschätzt wird. Die Einschränkung oder sogar der Verlust sozialer Beziehungen durch den Gebrauch von mhealth kann über dies hinaus zu einem Verlust an damit verbundenen Tugenden (Empathie, Fürsorge) führen. (vgl. Aspekte 12.2, 12.4 und 21.3 in Tabelle 94und Domäne Soziales A2.3.2.3.1)	Patient:innen als Anwendende
Wird sichergestellt, dass Patient:innen nicht über ihre Fähigkeiten hinaus für die medizinische Versorgung verantwortlich gemacht werden?	In mhealth-Lösungen werden z.T. Aufgaben, wie z.B. Messen oder Protokollieren, die traditionell von medizinischem Fachpersonal ausgeführt werden, an Patient:innen übertragen. Dies kann Patient:innen eine zusätzliche Verantwortung für ihre Versorgung aufbürden, die sie aufgrund mangelnder medizinischer Expertise nicht tragen sollten. (vgl. Aspekt 12.5 und 22.3 in Tabelle 94).	Patient:innen als Anwendende
Sind die Daten sicher auf bestimmten Servern abgelegt und kann deren Sicherheit gewährleistet werden?	Selbst wenn Gesundheitsdaten auf vermeintlich sicheren Servern gespeichert sind, zeigen gängige hochkarätige Hacks, dass die Informationen immer noch anfällig für eine Kompromittierung sind. Die von mhealth-Lösungen gesammelten Daten sind möglicherweise noch anfälliger, da der tragbare Sensor oder die lokale Datenspeicherung i.d.R. von Patient:innen getragen oder mitgeführt wird. Eine möglichst solide Sicherstellung der Daten sowohl auf der Geräte- als auch auf der Server-Ebene sollte daher einen hohen Stellenwert einnehmen (vgl. Aspekte 18.1, 19.3 und 24.1 in Tabelle 94)	Qualität, Evaluation und Sicherheit von Interventionen

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurden im April 2020 von zwei Personen unabhängig voneinander orientierende Recherchen in PubMed und im Internet (Google Scholar) durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Kombinationen angewendet: multiple sclerosis, mhealth, expectations, experiences, wishes, apps, perceptions, health experience, telemedicine, mobile health, barriers, facilitators, communication, patients, dcotors, health care professional, data safety, data protection. Die Suche ergab insgesamt 73 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten und Screening auf Relevanz wurden 30 Treffer in die Volltextauswertung übernommen. Zusätzlich wurde eine Befragung von 4 MS-Betroffenen durchgeführt, darunter zwei Vertreter:innen von Selbsthilfegruppen. Zusätzlich wurden die für die Nutzenbewertung inkludierten Studien nach sozialen Aspekten durchsucht.

Eine Person sichtete die Informationen aus allen 30 Volltextquellen der orientierenden Recherchen auf soziale Aspekte der Nutzung von mhealth Anwendungen. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Einen Beitrag zu den vorher festgelegten Fragestellungen (siehe Abschnitt 3.4.1) lieferten 13 Volltexte, die dementsprechend zur Aufarbeitung sozialer Aspekte herangezogen wurden. Es handelte sich dabei überwiegend um Studien aus Nordamerika oder Europa, eine Studie kam aus dem Iran. Die qualitativen Studien wurden in Form von Interviews, Fokusgruppen und Mixed-Methods Studien durchgeführt, überwiegend mit einer Teilnehmerzahl unter 20. Die Surveys umfassten Daten aus verschiedenen Ländern (z.B. Deutschland, Iran, Irland, Großbritannien und USA) und wiesen Teilnehmerzahlen von 47 bis mehreren Tausend auf. Die Liste aller eingeschlossenen Publikationen findet sich in Abschnitt A9.3.2.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an den konzeptionellen Überlegungen des HTA Core Model 3.0, Abschnitt „Patients and Social aspects (SOC)“ [41]. In die Aufarbeitung wurden Fragestellungen zu drei Komplexen aufgenommen: 1. Patient:innen-perspektive, 2. Soziales Umfeld, 3. Kommunikationsaspekte. Die Fragestellungen wurden vorab in Form einer Checkliste konkretisiert (vergleiche Abschnitt 3.4.1). Die Ergebnisse der Aufarbeitung sozialer Aspekte von mhealth Anwendungen für das Selbstmanagement von Menschen mit MS sind in Tabelle 97 zusammengefasst. Die Befragung der vier MS-Betroffenen gab keine über die in der Literaturrecherche identifizierten Aspekte hinausgehenden Ergebnisse.

Zu den Kommunikationsaspekten wurden keine Ergebnisse gefunden.

Tabelle 97: Informationsaufbereitung und Ergebnisse sozialer Aspekte

Soziale Aspekte		**Erläuterungen und Quellenangaben**
Patient:innenperspektive: Erwartungen, Wünsche und erwartete Vorteile Datenbasis: 4 qualitative Studien, 3 Surveys, 1 Mixed Methods Studie	Erwartungen/erhoffte Vorteile	MS-Betroffene erwarten von mhealth Apps eine Erleichterung und Verbesserung des eigenen Selbstmanagements in Bezug auf verschiedene krankheitsbezogenen Herausforderungen wie Medikamenten-Adhärenz, körperliche Aktivität oder Rauchstopp [81,83,84] [85]. Hiermit eng verbunden ist die Erwartung der Betroffenen, dass Apps verlässliche Informationen zu einem großen Themenspektrum anbieten sollten [81,82,86]. Außerdem erhoffen sich Betroffene durch Apps eine verbesserte Kommunikation und Interaktion mit dem Gesundheitspersonal, insbesondere mit der behandelnden Ärzt:in [83-87]. Durch erleichterten Informationsaustausch über Apps versprechen sie sich eine schnellere Anpassung der Therapie an Veränderungen[87], einen besseren Überblick und die erleichterte Dokumentation des Krankheitsverlaufs[81,85,86] und einen erleichterten Zugang zu Gesundheitsleistungen[86]. Insgesamt ist mit der Nutzung von Apps die Erwartung verbunden, eine größere Unabhängigkeit sowie Zeitersparnis beim Selbstmanagement der Erkrankung sowie Hilfe bei der Entscheidungsfindung zu erreichen [83,86].
	Gewünschte Themengebiete	MS-Betroffene erwarten von mhealth APPs Informationen über ein breites Themenspektrum. Dazu gehören Informationen über verschiedene Behandlungsoptionen, über Medikamente, über Hilfsangebote und barrierefreie Orte aber auch andere gesundheitsbezogene Themen [81]. Bereiche, in denen sich MS-Betroffene eine Unterstützung durch mhealth APPS wünschen sind die Verbesserung der Kognition [81], die Steigerung der körperlichen Aktivität und das Fatigue Management [82] sowie die Gewichtskontrolle [83]. Dabei besteht die Erwartung, dass die Apps so flexibel programmiert sein sollen, dass sie an die individuellen Bedürfnisse und Fähigkeiten der Patient:innen anpassbar sind. Dasselbe trifft auf das Thema „soziale Kontakte“ über Apps zu. Die Funktion wird zwar gewünscht, sollte aber optional sein. [82]
	Gewünschte App Features	Drei qualitative Studien erfragten die von Betroffenen gewünschten Features im Detail [82,84,146]. Dabei zeigte sich der Wunsch, nach einer umfassenden „MS App“, die verschiedene Funktionen vereint. Eine Recherche von Ruzic & Sanford im Jahr 2018 [84] ergab demgegenüber, dass von neun gefundenen MS Apps nur drei diesem Anspruch genügten und mehrere Funktionalitäten kombinierten. Zu den gewünschten Funktionen gehörten das Tracking verschiedener Parameter (z.B. Blutdruck, körperliche Aktivität, Ernährung, Schlaf) verbunden mit positiven Rückmeldungen/Belohnungen nach Erledigung von Aufgaben oder Erreichen von Zielen. Tracking wird gegenüber dem Erstellen von Notizen bevorzugt, auch wegen der motorischen Einschränkungen unter denen viele leiden. Neben Tracking waren ein Teil der befragten Patient:innen auch bereit, Berichte mit dem behandelnden Therapeuten über die APP zu teilen und einschließlich der Krankenakte [84]. Allerdings wurden in diesem Zusammenhang auch Datenschutzbedenken von Betroffenen geäußert.

Soziale Aspekte		Erläuterungen und Quellenangaben
		Weitere mhealth Features, die die Attraktivität von Apps steigern könnten und von Betroffenen gewünscht wurden, waren individuell skalierbare Ziele für Verhaltensänderungen, spielerische Elemente, die Anpassung der Features an spezifische Bedürfnisse von MS-Betroffenen und die optionale Vernetzung mit anderen Betroffenen [82].
Patient:innenperspektive: Wahrnehmung MS-spezifischer mhealth Anwendungen Datenbasis: 3 Feldtests, 1 Survey	Feldtests	Zur Wahrnehmung von MS-spezifischen mhealth Anwendungen liegen nur sehr wenige Erkenntnisse vor. Die orientierende Recherche ermittelte 3 Studien[89,90], die erhebliche methodische Schwächen aufwiesen: Sehr wenige Teilnehmer:innen [89,90] oder Selektiver Response [91] erschwerten Schlussfolgerungen, was die Wahrnehmung von mhealth Anwendungen durch MS-Betroffene angeht. Hier besteht definitiv noch großer Forschungsbedarf, zumal eine systematische Recherche von MS-spezifischen Apps in kommerziellen App-Stores unter 104 MS-Apps auch 26 zum MS Selbstmanagement identifizierte, aber keine Studien zu Nützlichkeit oder Effektivität finden konnte [112].
	Survey	Der einzige Survey, der zur Wahrnehmung von MS-spezifischen mhealth Anwendungen identifiziert wurde, stammt aus dem Iran [87]. Dort wurden 47 Patient:innen in Arztpraxen mit Hilfe eines selbst erstellten Fragebogens zu ihrer allgemeinen Einstellung zu MS-Apps befragt. Die Daten ergeben ein hohes Interesse, ein großes Vertrauen in Vertraulichkeit und Datensicherheit und ein gutes Gefühl dafür, dass die Ärzt:in den Gesundheitszustand durch Apps monitoriert. Neben der kleinen Teilnehmerzahl, dem Befragungssetting und methodischen Problemen, limitieren auch kulturelle Unterschiede und der Verdacht, dass es sich möglicherweise um sozial erwünschte Antworten handeln könnte, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Einstellung von MS-Betroffenen in Deutschland.
~~Soziales Umfeld:~~ Faktoren, die Zugang unterstützen oder behindern Datenbasis: 2 qualitative Studien, 3 Surveys, 2 Mixed Methods Studies, 1 Narrativer Review	Gesundheitsbezogene Barrieren	Betroffene äußerten, dass die Nutzung von mhealth Apps mit zunehmender Beeinträchtigung schwieriger sein könnte. Dies legt auch ein Survey innerhalb des NARCOMS Registers nahe, in dem geringere Beeinträchtigung mit häufigerer App-Nutzung assoziiert war [83]. Als spezifische gesundheitsbezogene Barrieren der App-Nutzung wurden genannt: 1. Eingeschränkte körperliche Fähigkeiten wie Sehstörungen, abnehmende Geschicklichkeit und eingeschränkte Mobilität. 2. Eingeschränkte kognitive Fähigkeiten wie Gedächtnisprobleme, 3. Eingeschränkte emotionale Ressourcen wie Mangel an Motivation und Depressivität [22,85,86,92].
	Nutzerspezifische Barrieren	Unter den allgemeinen nutzerspezifischen Barrieren wurde ein höheres Alter und ein niedriger sozioökonomischer Status genannt [83] sowie fehlende Akzeptanz neuer Technologien [92]. MS Betroffene aus mehreren Studien äußerten zudem Datenschutzbedenken [22,86], die MS-Betroffene von der Nutzung von mhealth Apps abhalten könnten. Zudem äußerten MS-Betroffene Zweifel an dem Nutzen der Apps und der Neutralität der Inhalte und waren unsicher, inwiefern Gesundheits-Apps rechtlich reguliert sind [85]. Weitere nutzerspezifischen Barrieren, die genannt wurden, waren die

Soziale Aspekte		Erläuterungen und Quellenangaben
		Befürchtung vor abnehmendem direkten Kontakt zum Gesundheitspersonal [82,86] und befürchtete negative Effekte auf Stimmung und Ängstlichkeit durch ständige Selbstbeobachtung [92].
	Technologie-spezifische Barrieren	Als häufigste technologiespezifische Barriere bei der Nutzung von mhealth Apps wurde von MS Betroffenen die mangelnde Benutzerfreundlichkeit der Apps genannt. Darunter fiel beispielsweise eine komplizierte Installation oder ein kompliziertes Login [81], zu große Komplexität der Anwendungen [87] oder einfach auch zu großer Batterieverbrauch [92]. Auch fehlende Bequemlichkeit (z.B. Wearables, die nicht unter der Dusche oder bei der Arbeit getragen werden können) oder mangelnde Funktionalität (z.B. Apps können nicht das Notizbuch ersetzen) wurden als Hürden benannt [92]. Als Barrieren wurden weiterhin eine zu große Aufdringlichkeit der Apps genannt (z.B. durch zu häufig notwendige Dateneingabe, zu viele Erinnerungen) oder auch die Befürchtung, durch das Tragen von Wearables stigmatisiert zu werden [22,92].
	Implementierungshürden	Die Auto:innen des narrativen Reviews [22] benennen das weitgehende Fehlen von Daten zu Wirksamkeit und klinischem Nutzen von mhealth und mhealth Anwendungen als größte Barriere, die die Implementierung von MS-spezifischen mhealth Apps in die Gesundheitsversorgung insgesamt behindert.
	Förderfaktoren	Förderfaktoren, die die Nutzung von mhealth Anwendungen bei MS unterstützen könnten, sind nach Auffassung der Betroffenen vor allem technologie-spezifisch. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine einfache, intuitive Bedienbarkeit und leichte Zugänglichkeit, die Berücksichtigung MS-spezifischer Hürden, und Motivationsstrategien (belohnendes Feedback, Wettkampfatmosphäre) nach Auffassung der Betroffenen die Nutzung fördern könnte [85,92]. In einer Regressionsanalyse erwiesen sich darüber hinaus ein hoher erwarteter Nutzen und die soziale Akzeptanz der App-Nutzung z.B. durch die Familie und die Ärzt:in als förderlich für die Absicht, mhealth Apps zu nutzen [81].

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Bei der Analyse der rechtlichen Fragestellungen wurden die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den Einzelfall angewendet. Dies betrifft - unter anderem mit Blick auf die in dem von Brönneke 2016 [43] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte - hier zum einen die Regulierungen mit Blick auf die technische Methode, zum anderen die Bestimmungen bezüglich der konkreten Verhaltensweisen Forschung, Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie. Dazu wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (aus dem BGB, StGB, MDR/MPG, DSGVO) untersucht, anschließend die entsprechenden Kommentierungen analysiert. Dort finden sich relevante Urteile und weiterführende Literatur. Zudem wurden einschlägige Fachzeitschriften nach den relevanten Stichworten wie z.B. „Gesundheits-App“; „Medizinprodukt“; „Datenschutz“; „Haftung“ durchsucht. Überdies wurden auch medizinische Publikationen wie etwa das Bundesärzteblatt auf aktuelle juristische Hinweise hin analysiert. Die Literatur wurde daraufhin bewertet, ob sie von anerkannten Autoren, d.h. Expert:innen mit entsprechendem Fachwissen, verfasst wurde oder die Publikation für die Fragestellung inhaltlich zielführend ist. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

A5.3.2.1 Regulatorien mit Blick auf den Hersteller einer Gesundheits-App

Gesundheits-Apps dienen vorwiegend dem medizinischen Personal oder den Patient:innen selbst zur Diagnose, Anamnese und Überwachung von Krankheiten oder Verletzungen. Sie berechnen beispielsweise Blutzucker- oder Blutdruckwerte, messen Herzsequenzen oder erinnern die Patient:innen an die Einnahme von Medikamenten.

Wenn eine neue Gesundheits-App auf den Markt gebracht wird, sind von der Hersteller:in verschiedene rechtliche Aspekte zu berücksichtigten:

1) Wenn es sich um ein Medizinprodukt handelt, sind die Vorgaben des Medizinproduktegesetzes und ab 2021 der (neuen) europäischen Medizinprodukte Verordnung VO - Medical Device Regulation (MDR) zu beachten.
2) Es gelten die datenschutzrechtlichen Vorgaben der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO).

A5.3.2.1.1 Gesundheits-Apps als Medizinprodukte

Ab dem 26.05.2021 gilt in allen Mitgliedsstaaten der EU die Medical Device Regulation (MDR). Diese trat bereits am 25.5.2017 in Kraft und sollte eigentlich zum 26.05.2020 alle nationalen Regelungen zu Medizinprodukten außer Kraft setzen. Dann würde sich für die Qualifizierung, wann eine Gesundheits-App ein Medizinprodukt ist, nicht mehr nach dem MPG richten,

sondern nach der MDR. Die europäische Medizinprodukteverordnung hat sich in vielen Bereichen dem deutschen MPG angenähert. Es ist zu beachten, dass wegen der Corona-Pandemie dieses Außer-Kraft-Setzen auf den 26.05.2021 verschoben wurde, sodass zurzeit doch noch das MPG wirksam ist. Somit wird hier zunächst die Rechtslage nach dem MPG dargestellt und wo relevant mögliche Änderungen nach der MDR aufgezeigt.

Kategorisierung als Medizinprodukt

Nach dem MPG gilt Software als Medizinprodukt, wenn die von der Hersteller:in zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zweck der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, von Verletzungen oder Behinderungen zu dienen bestimmt ist und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird. Die Voraussetzungen müssen kumulativ vorliegen. Nicht erforderlich für die Einstufung als Medizinprodukt ist ein unmittelbarer Kontakt der Software mit dem menschlichen Körper. Als sogenannte Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) werden solche digitalen Anwendungen als Medizinprodukt der Risikoklasse I und IIa erfasst, deren Hauptfunktionen auf digitalen Technologien beruhen und deren medizinischer Zweck wesentlich durch die digitale Hauptfunktionen erreicht wird. DiGAs unterstützen die Erkennung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten und werden von Patient:innen und von Leistungserbringer:innen gemeinsam genutzt.

Nach der MDR liegt die Kategorisierung der App entweder als „Gesundheit und Fitness“ oder als „Medizin“ ebenfalls primär im Ermessen der Anbieter:in, da sie sich nach der subjektiven Zweckbestimmung des Herstellers für die App richtet, Art. 2 I MDR. Gemäß einer unverbindlichen Leitlinie der EU-Kommission ist hierfür der bestimmungsgemäße Gebrauch entsprechend der Herstellerbeschreibung (nicht die Produktbeschreibung) für die Qualifizierung als Medizinprodukt relevant. Demnach ist Software (und damit auch eine App) also nur dann ein Medizinprodukt, wenn sie von der Hersteller:in speziell für einen oder mehrere der in der Definition von Medizinprodukten genannten medizinischen Zwecke bestimmt ist, während Software für allgemeine Zwecke, nicht als Medizinprodukt zu qualifizieren sind, auch wenn sie im Gesundheitswesen eingesetzt werden. Dies muss individuell geprüft werden.

Nach beiden Gesetzen kann eine Hersteller:in die Verwendung und Kategorisierung als Medizinprodukt ausdrücklich ausschließen, wenn sie dabei nicht willkürlich handelt. Willkürlich handelt die Händler:in dann, wenn die subjektive Zweckbestimmung wissenschaftlich unhaltbar oder widersprüchlich ist. Wenn sich jedoch ein Produkt diagnostisch oder für therapeutische Zwecke objektiv nicht eignet oder für einen diagnostischen Einsatz zumindest zusätzliche Leistungen Dritter notwendig ist, ist ein solcher

Ausschluss durchaus zulässig. Keine Medizinprodukte sind zudem Apps, die allein der Datenspeicherung, Archivierung, Kommunikation oder einfachen Suche dienen. Dasselbe gilt für Software, die medizinische Atlanten oder Therapieansätze/Behandlungspläne lediglich zur Verfügung stellt.

Rechtsfolge der Einstufung als Medizinprodukt

Nach dem MPG folgt aus der Kategorisierung die Anwendbarkeit der Normen (§§ 5 ff. MPG), die sich an den Verantwortlichen richten, etwa die Notwendigkeit einer CE-Kennzeichnung (§ 6 I S. 1 MPG). Die Voraussetzungen dieser Kennung richten sich danach, in welche Risikoklasse die Software eingestuft wird. Ab einer höheren Risikoklasse bedarf es einer externen Prüfung durch sogenannte ‚Benannte Stellen'. Nach dem MPG wurden Apps aber bisher in Risikoklasse I eingestuft, es bedarf deshalb nach der noch geltenden Regelung keiner Prüfung durch externe Stellen.

Nach der MDR ändert sich ab (nach derzeitigem Stand) 2021 das Folgende: Apps können nun auch, je nach Risiko und Verwendung, in Stufen II-III eingeordnet werden, das heißt es würde dann die externe Prüfung erforderlich. Die Hersteller:in muss nachweisen, dass das Produkt sicher ist und die technischen und medizinischen Leistungen so erfüllt, wie sie beschrieben werden. Hier besteht das Problem, dass eine zu schnelle Einstufung von Gesundheits-Apps in höhere Risikoklassen zu einem vermehrten Bedarf solcher Konformitätsprüfungen durch externe Stellen, die dann möglicherweise überlastet sind, so dass es zu einem „Stau" von den Prüfungen und Marktzulassungen kommt.

Zudem muss die Hersteller:in nach der MDR mindestens eine Person als Verantwortliche benennen, (es können demnach auch mehrere Verantwortliche für das Medizinprodukt benannt werden). Diese Verantwortliche muss erforderliches Fachwissen auf dem Gebiet der Medizinprodukte vorweisen. Ihn treffen insbesondere folgende Verpflichtungen:

- Prüfung des Produkts auf Konformität mittels eines Qualitätsmanagementsystems vor Freigabe
- Erstellung und Aktualisierung der technischen Dokumentation
- Überwachung des Medizinprodukts nach dem Inverkehrbringen
- Erfüllung der Berichtspflichten
- Erklärung zur Unbedenklichkeit (Art. 15 Abs. 3 MDR)

Zudem gibt es eine neue Risikoklassifizierung für Gesundheits-Apps. Nach diesen neuen Klassifizierungsregeln der MDR werden Gesundheits-Apps als aktives Produkt eingestuft. Unter der Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung und der damit verbundenen Risiken können sie in die Risikoklassen I, IIa, IIb und III eingestuft werden. Ab Risikostufe IIa bleibt die

CE-Kennzeichnung erforderlich, auch weiterhin ist dafür das Durchlaufen eines Konformitätsbewertungsverfahren notwendig. Die sog. Benannten Stellen sind weiterhin für den Prozess zuständig, jedoch muss die Stelle nun der Expert:innenkommission die Bewertung einer von der Hersteller:in durchgeführte klinische Studie weiterleiten. Die Kommission konsultiert ein Expert:innengremium, dass die Studie und die Bewertung der Benannten Stelle prüft. Fällt das Gutachten positiv aus, kann die Benannte Stelle die Konformitätserklärung abgeben.

Weiterhin bedarf es bei Aktualisierung der Software jeweils einer neuen CE-Zertifizierung, soweit die Funktion ergänzt wurde oder wesentliche Änderungen vorgenommen wurden.

Schließlich treffen die Hersteller:in nach Markteinführung Vigilanz[2]- und Beobachtungspflichten. In Art. 87-91 MDR werden diese Pflichten konkretisiert. Die Hersteller:in muss überdies einen Bevollmächtigen ernennen, falls ihr Hauptsitz nicht in einem der Mitgliedsstaaten ist.[3]

Verstoß gegen die gesetzlichen Vorgaben

Nach dem MPG wird die Hersteller:in, der ein Medizinprodukt ohne die erforderliche CE-Kennzeichnung auf dem Markt bringt, bei Fahrlässigkeit wegen einer Ordnungswidrigkeit und bei Vorsatz wegen einer Straftat sanktioniert, vgl. §§ 41 Nr. 2, 42 I MPG. Für eine weitergehende Haftung finden sich im MPG keine Regelungen; insofern greifen die dargestellten allgemeinen Grundlagen.

Nach der MDR sind die Sanktionen bei Verstößen gegen die Vorgaben von den Mitgliedstaaten selbst zu regeln. In dem ergänzenden Gesetz zum MDR (MDG) sind die Sanktionen in Abschnitt 8 (§§ 59 ff.) geregelt und dort weiterhin als Straf- und Ordnungswidrigkeitsvorschriften ausgestaltet.

[2] In der Unterscheidung zu den Beobachtungspflichten, wonach das Produkt nach dem Inverkehrbringen überwacht werden muss, sind hiermit Möglichkeiten der Reaktion auf Zwischenfälle gemeint. Die Leitlinie nennt auch die **Ziele eines Vigilanz-Systems**, nämlich den Schutz der Gesundheit und die Sicherheit von Patient:innen, Anwender:innen und Dritten dadurch zu verbessern, dass man die Wahrscheinlichkeit verringert, dass ein (negatives) Ereignis noch einmal auftritt. Anforderungen sind z.B.: Meldung von schwerwiegenden Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen oder die Analyse solcher Situationen. Ein elektronisches System wird von der Kommission in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten erstellt und dient der Erfassung und Verarbeitung der entsprechenden Daten.

[3] Wenn die Hersteller:in gegen ihre Pflicht aus Art. 10 MDR verstößt, insbesondere durch eine fehlerhafte Konzeption oder Herstellung des Produkts, und ein fehlerhaftes Produkt in Verkehr bringt, haftet der Bevollmächtigte gem. Art. 11 V MDR. Auch wenn der Bevollmächtigte typischerweise nur administrative Aufgaben wahrnimmt, trifft ihn also die volle Haftung für den Produktfehler.

A5.3.2.1.2 Datenschutzrechtliche Aspekte

Jede Gesundheits-App muss den datenschutzrechtlichen Bestimmungen der DSGVO entsprechen.[4]

Bei den von einer Gesundheits-App verwendeten Daten handelt es sich um personenbezogene Daten (unabhängig davon, ob die App als Medizinprodukt zu kategorisieren ist oder nicht). Es handelt sich überdies um Gesundheitsdaten (Art. 4 Nr. 15 DSGVO), die einen besonderen Schutz genießen, vgl. Art. 9 Abs. 1 DSGVO. Grundsätzlich unterliegen solche Daten einem Verbot der Verarbeitung. Davon gibt es nur zwei Ausnahmen, Art. 9 Abs. 2 DSGVO:

1) Der Betroffene willigt freiwillig und informiert in die Verarbeitung ein.

2) Die Verarbeitung ist für eine medizinische Diagnostik notwendig.

Eine wirksame Einwilligung nach 1) erfordert eine verständliche und transparente Information des Betroffenen. Insbesondere ist eine Pauschaleinwilligung in die Verarbeitung unwirksam.

Der Betroffene muss ebenfalls immer dann besonders informiert werden, wenn die Daten zur Verarbeitung an einen externen Dritten weitergereicht werden; hier sind nach Art. 13f DSGVO die Anforderungen an die datenschutzrechtliche Aufklärung erhöht.

Bei Apps liest die Nutzer:in die Datenschutzbestimmungen häufig nicht, da sie zu detailliert und schwer verständlich sind. Häufig werden die Bestimmungen ohne Weiteres akzeptiert und unwissentlich in die Weitergabe der Daten an Dritte eingewilligt, also gibt die Nutzer:in den Schutz ihrer Daten möglicherweise zu schnell und zu nachlässig auf. Ein weiteres Problem ist, dass bei Apps eine Vervielfältigung der Zugriffsebenen entsteht (Server, Netzwerk, Gerät, Betriebssystem, Software). Somit entsteht für die Nutzer:innen ein weiteres Sicherheitsrisiko aufgrund der Vervielfältigung der Angriffsflächen.

Nach Art. 5 i lit c DSGVO gilt der Grundsatz der Datenminimierung: Die Daten sind auf den konkreten Verarbeitungszweck zu minimieren. Gegebenenfalls sollten Daten anonymisiert werden, wenn auch dann der Zweck der Verarbeitung erreicht werden kann.

Nach Art. 17, 25 DSGVO muss bei Gesundheitsdaten für die Nutzer:in die Möglichkeit bestehen, dass die Nutzer:in die Daten selbstständig und vollständig löschen kann. Daher wird eine datenfreundliche lokale Speicherung auf dem Gerät selbst empfohlen. Nicht selten wird jedoch keine lokale Speicherung vorgenommen, sondern die personenbezogenen Daten werden über einen externen Anbieter zum Zweck der Verarbeitung und Speicherung

[4] Für Bereiche, die nicht in der DSGVO geregelt sind, gilt weiterhin das BDSG - Gesundheits-Apps sind jedoch von der DSGVO erfasst.

übertragen, etwa damit die Nutzer:in über unterschiedlichen Geräte darauf zugreifen kann. Zudem werden die Daten zur Verbesserung des Angebots, z.B. durch Weiterentwicklung der Algorithmen, durch Dritte genutzt. Daten werden von Anbieter:innen an Dritte verkauft, um so beispielsweise gezielte Angebote zu generieren. Die Speicherung der Nutzerdaten bei der Anbieter:in ermöglicht eine bessere Kontrolle über die Anwendung. Daten können schließlich genutzt werden, um eine vergleichende Auswertung anbieten zu können. Anbieter:innen einer App betreiben oftmals kein eigenes Rechenzentrum, d.h. sie müssen Speicherkapazitäten bei externen Cloud-Betreiber:innen mieten. Die Daten werden also letztendlich auf einem externen Server gespeichert und verarbeitet. All dies birgt durchaus gewisse Herausforderungen, wird typischerweise aber von der Einwilligung erfasst und ist damit rechtlich zulässig.

A5.3.2.1.2.1 Haftung der Hersteller:in

Die Hersteller:innen der Gesundheits-Apps könnte in verschiedenen Kontexten bzw. unter verschiedenen Umständen haften. Haftungsfälle könnten unter anderem auf fehlerhaften Algorithmen, unzulänglichen Parameter bzw. Daten oder unzureichender Sicherung gegen Viren beruhen. All diese Fehlfunktionen bergen Gesundheitsgefahren für die Nutzer:innen. Realisiert sich eine solche Gefahr, wird also eine Nutzer:in geschädigt, stellt sich neben der Frage, inwieweit die Ärzt:in dafür verantwortlich ist auch die Frage nach der Haftung der Hersteller:in der Gesundheits-App.

Zum einen kommt eine **vertragliche Haftung** in Betracht, wenn zwischen der Hersteller:in und den Nutzer:innen direkt ein Vertrag über die App zustande gekommen ist - bzw. zwischen der Anbieter:in der App und der Nutzer:in. Diese Haftung ist abhängig von der konkreten Ausgestaltung des (bei Apps i.d.R. atypischen) Vertrags sowie eines möglichen Haftungsausschlusses, wobei zu beachten ist, dass §§ 305 ff. BGB für einen solchen Ausschluss via AGB gesetzliche Grenzen setzen.

Eine Haftung kommt weiterhin aus dem **ProdHaftG** in Betracht, d.h. eine verschuldensunabhängige Haftung für Sachbeschädigungen, Verletzungen oder Tötung einer Person durch einen Fehler des Produkts. So kann etwa die Softwareentwickler:in eine Haftung treffen, wenn dem Algorithmus fehlerhafte Referenzwerte zugrunde liegen und es dann durch fehlerhafte Berechnungen zur Verzögerung einer Behandlung kommt und eine Patient:in hierdurch geschädigt wird. Es ist jedoch aus rechtlicher Sicht stark umstritten, ob eine App bzw. eine Software als Produkt nach § 2 ProdHaftG einzuordnen sind. Begründbar wäre dies mit einer Art „Verkörperung von Informationen“. Da insofern keine Einigkeit im Recht besteht, sollte die Hersteller:in dies jedenfalls als Risiko einbeziehen, insbesondere da die herrschende Meinung zur Einstufung als Produkt zu tendieren scheint.

Schließlich könnte **§ 823 Abs. 1 BGB** eine Haftung begründen, wenn durch ein Fehlverhalten das Rechtsgut eines anderen geschädigt wird. Hier greifen die Grundsätze der Produzenten:innenhaftung: Die Hersteller:in hat spezifische Konstruktions-, Fabrikations- und Instruktionspflichten. Auch ist sie verpflichtet, das Produkt nach Inverkehrbringen zu beobachten und bei später auftretenden Fehlern aktiv zu werden. Wenn er diese Pflichten vernachlässigt, hat sie für den Schaden, der Patient:in daraus entsteht, einzustehen. Bezüglich der Produktionspflichten hat die Hersteller:in zu beweisen, dass sie die ihr auferlegten Pflichten beim Inverkehrbringen des Produkts beachtet hat. Lediglich bei der Verletzung einer Produktbeobachtungspflicht bleibt die Beweislast beim Geschädigten.

Schließlich kommt eine Haftung auf Schadenersatz auch der Datenverantwortlichen - und damit auch der Hersteller:in - aus Art. **82 DSGVO** in Betracht, wenn ein Fall von Datenmissbrauch vorliegt und dadurch ein Schaden entstanden ist. Die Verantwortlichkeit nach diesen Regelungen richtet sich nach dem Prinzip der Datenverarbeitung: Verantwortlich ist derjenige, der allein oder gemeinsam mit anderen über die Zwecke und Mittel der Verarbeitung von personenbezogenen Daten entscheidet. Daher kommen sowohl die Hersteller:in, die Anbieter:in als auch externe Dritte als Datenverantwortliche in Betracht. Die Definition des Verantwortlichen erfasst sowohl alleinige als auch eine gemeinsame Verantwortung, Art. 4 Nr. 7 DSGVO. Denkbar ist etwa eine gemeinsame Verantwortlichkeit von Hersteller:in und Verarbeiter:in, gemäß Art. 26 DSGVO.

A5.3.2.1.2.2 Gesundheits-Apps in der Behandlung

Am 7.11.2019 wurde durch den Bundestag das Digitale Versorgung Gesetz (DVG) beschlossen. Hiernach sollen Vertragsärzt:innen im Rahmen ihres Versorgungsauftrags digitale Gesundheits-Apps in die ärztliche Behandlung einbeziehen. Das erfolgt rechtlich im Behandlungsvertrag gemäß § 630a BGB. Dabei ist die Einhaltung des Fachstandards zu berücksichtigen, § 630a Abs. 2 BGB. Ergeben sich hier durch einen von der Ärzt:in zu vertretenen Fehler - d.h. durch Nichteinhaltung des Fachstandards - Schädigungen der Patient:innen, haftet die Ärzt:in vertraglich gemäß §§ 280 ff. BGB. Die Arzthaftung ergibt sich typischerweise aus Nichtbeachtung medizinischer Sorgfaltspflichten, insbesondere des Gebots, die Behandlung dem aktuellen Stand des medizinischen Fortschritts anzupassen. Verletzt der Einsatz einer bestimmten mhealth-Lösung also den aktuellen medizinischen Standard, kann dies haftungsbegründend sein. Gehört sie andersherum zum aktuellen Stand des Fortschritts, kann aber auch ein fehlender Hinweis darauf die Haftung derÄrzt:in begründen - hier gilt letztlich dasselbe wie bei jeder anderen Behandlung auch. Haftungsbegründende Fehler können sich neben der Therapieauswahl oder -durchführung auch aus einer unzureichenden Überwachung oder Nachsorge der Patient:innen ergeben. Die Ärzt:in könnte also nicht nur bei der Auswahl der App, sondern auch bei der Instruktion im Umgang der Datenpflege oder der Auswertung der eingepflegten Daten seine Sorgfaltspflicht

verletzen. Auch wenn sie bei Kontrolluntersuchungen bemerkt, dass Patient:innen die Apps nicht richtig bedienen oder andere Fehler aufgetreten sind, muss sie aktiv werden.

A5.3.2.1.3 Klinische Studien

Zurzeit werden Gesundheits-Apps für die Unterstützung an MS Erkrankter in klinischen Studien getestet. Wenn die App von der Hersteller:in als Medizinprodukt klassifiziert wird, sind die Studien nach §§ 19 f. MPG zu bewerten. Eine klinische Überprüfung eines Medizinprodukts soll grundsätzlich dessen Eignung für die vorgesehene Verwendung anhand klinischer Daten beurteilen. Dies dient vor allem dem Schutz der späteren Anwender:innen.

Betrachten wir auch hier zunächst die derzeitige Rechtslage (gültig bis Mai 2021). Mit Blick auf das MPG ist zu differenzieren: Soweit die klinische Studie die bloße Gewinnung von Erkenntnissen über das Medizinprodukt bezweckt, richten sich die Voraussetzungen nach § 20 MPG.[5] Bei einem Heilversuch dagegen geht es auch um einen individuellen Heilerfolg für den konkreten, beteiligten Patient:innen, und nicht bloß um die Gewinnung von Erkenntnissen. In diesem Fall muss die neue Behandlung mit den Risiken der Erkrankung abgewogen werden; die Voraussetzungen richten sich nach § 21 MPG. Der Heilversuch stellt eine Abweichung der Standardbehandlung der Erkrankung dar und unterscheidet sich gerade darin, dass unter größeren Risiken die neuartige Methode getestet wird, obwohl der Einsatz bisher noch nicht ausreichend erforscht wurde. Die Untersuchung der Gesundheits-Apps mit Blick auf MS-Erkrankte ist regelmäßig als Heilversuch einzuordnen, da es hier im konkreten Patient:in-Ärzt:in-Verhältnis darum geht, die Beschwerden der Patient:innen zu lindern, indem durch die Auswertungen der Daten aus der App versucht wird, eine spezielle und gezieltere Behandlung zu finden. Darüber hinaus ist bei einer klinischen Studie zu beachten, dass eine umfassende Aufklärung und Einwilligung der Proband:innen erforderlich ist (vgl. hierzu § 40 AMG). Das schließt die Aufklärung und Einwilligung bzgl. der Verwendung ihrer personenbezogenen Daten ein.

Mit Blick auf die neue Rechtslage (ab Mai 2021) gilt zu beachten: Für die Verkehrsfähigkeit eines Medizinprodukts gilt das Prinzip des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Eine klinische Prüfung ist nur bei ärztlicher Vertretbarkeit möglich. Diese wird durch eine Risikoabwägung festgestellt.

Das Verständnis von klinischen Prüfungen der MDR entspricht grundsätzlich dem des MPG. Es handelt sich um die systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer:innen einbezogen sind und die zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts durchgeführt wird Art. 2 Abs. 45 MDR. Die klassische klinische Prüfung

[5] So ist etwa eine Teilnahme an einer klinischen Studie nur für geschäftsfähige / einwilligungsfähige Teilnehmer:innen zulässig, ein Heilversuch ist bei Einwilligung durch den Vertreter / Betreuer auch für Geschäftsunfähige oder beschränkt Geschäftsfähige möglich.

nach Art. 62 MDR erfordert eine Prüfung, dass das Produkt für den spezifischen Zweck geeignet ist und die von der Hersteller:in bezweckte Leistung erbringen kann sowie eine Feststellung und Überprüfung des klinischen Nutzens und der klinischen Sicherheit des Produkts und schließlich die Bestimmung der normalen Verwendungsbedingungen und möglichen Nebenwirkungen. Sie ist eine Voraussetzung zum Erlangen der Konformität. Eine Neuerung stellt die sogenannte „sonstigen klinischen Prüfung“ - diese gibt es in der MPG nicht als eigene Kategorie, sondern sind unter den klinischen Studien miterfasst. Anders als die klassische klinische Prüfung ist sie nicht auf die Marktzulassung ausgerichtet, sondern auf die Forschung und erlaubt unter bestimmten Voraussetzungen ein „Ausprobieren“, ob ein Medizinprodukt auch zu anderen Zwecken genutzt werden könnte, also etwa ob sich eine für andere Zwecke entwickelte App auch für die Behandlung einer weiteren Erkrankung eignet.

Auf nationaler Ebene wird die MDR durch das MDD erweitert. Hiernach muss die Hersteller:in zur rechtlichen Zulassung einer klinischen Studie sicherstellen, dass das Produkt die grundlegenden Anforderungen eines medizinischen Produkts erfüllt, Behörden informieren und deren Zustimmung sowie ein Votum einer Ethik-Kommission einholen und Produkte, die sich in einer klinischen Studie befinden als solche kennzeichnen. Darüber hinaus muss sie die Prüfung dokumentieren, Versicherungsschutz für die Proband:innen sicherstellen und schwerwiegende Zwischenfälle melden.

Art. 62 Abs. 2 MDR fordert überdies, dass für klinische Studien eine „Sponsor:in“ feststehen muss, damit ein greifbarer Adressat für mögliche Haftungsansprüche der Studienteilnehmer:innen gegeben ist.

A5.3.2.1.4 Kostenübernahme durch Krankenkassen

Grundsätzlich gilt aus rechtlicher Perspektive, dass sich die Patient:innen auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung Gesundheits-Apps verschreiben lassen können sollen, §§ 33a und 139e SGB V. Diese Vorschriften basieren auf dem Digitale-Versorgung-Gesetz, das daneben noch einige weitere Vorgaben zur Finanzierung, auch zur Förderung der Entwicklung digitaler Innovationen durch Krankenkassen u.ä. trifft und generell auf eine stärkere finanzielle Unterstützung solcher Forschung, Produktentwicklung und deren Einsatz abzielt. Wenn eine Gesundheits-App als Medizinprodukt qualifiziert wurde (jetzt nach dem MPG, bald nach der MDR) und die App weitere Voraussetzungen erfüllt, was in den hier relevanten Fällen in der Regel zu bejahen sein wird, können die Kosten von der Krankenkasse übernommen werden. Die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen richtet sich danach, ob vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Gesundheits-App geprüft und in die Leistung der Krankenkassen mit aufgenommen wurde. Die App muss also das Prüfverfahren der BfArM erfolgreich durchlaufen haben. Hierfür muss die Hersteller:in beim BfArM einen Antrag stellen. Die App wird dann entsprechend § 139e SGB V geprüft, d.h. die Anwendung muss den Anforderungen an Sicherheit, Funktionstauglichkeit und Qualität

des Medizinproduktes sowie an den Datenschutz entsprechen und die Datensicherheit nach dem Stand der Technik gewährleisten sowie positive Versorgungseffekte aufweisen. Wenn diese Prüfung positiv ausfällt, wird die App als erstattungsfähige digitale Leistung eingestuft. Die Entscheidung im Einzelfall hängt ab von der medizinischen Indikation der Verwendung der App gerade mit Blick auf die spezifische Erkrankung.

A5.3.2.1.5 Strafbarkeiten

Für die Ärzt:in könnte sich eine Strafbarkeit wegen fahrlässiger Körperverletzung ergeben, wenn ihr ein Sorgfaltsverstoß vorgeworfen werden kann und sich daraus eine Gesundheitsschädigung der Patient:in ergibt. Das wäre denkbar, wenn der Einsatz der Gesundheits-App irgendwelche nachteiligen Folgen hätte, oder die Ärzt:in mit Blick auf diese Apps und deren Angaben Behandlungen unterließe und hierdurch eine Zustandsverschlechterung eintreten würde. Insofern ist auf die oben dargestellte Einbeziehung der Apps in die Behandlung zu verweisen - soweit dies dem medizinischen Standard entspricht (und das wird es in vielerlei Hinsicht tun, wenn dies primär Nutzen und wenig Nachteile verspricht) führt eine fehlende oder nicht ordnungsgemäße Einbeziehung zu einer möglichen Fahrlässigkeitsstrafbarkeit. Zudem ist daran zu erinnern, dass eine Behandlung ohne wirksame Einwilligung, d.h. ohne umfassende Aufklärung, eine vorsätzliche Körperverletzung begründen kann. Hier geht es aber nicht um spezifische körperliche Eingriffe des Arztes, sondern um die Nutzung einer App durch die Patient:innen, so dass diese Strafbarkeit regelmäßig keine Rolle spielen dürfte.

Tabelle 98: Zusammenfassung relevanter rechtlicher Aspekte

Rechtlicher Aspekt	**Besonderheiten des Einsatzes eines Gesundheits-App bei MS**	**Normen**	**(Weiterführende) Literatur**
Einbindung in Behandlungsvertrag/ Verantwortung derÄrzt:in	▪ Grundsätzliche Empfehlung für Einbindung von Gesundheits-Apps in die Behandlung ▪ Haftung des Arztes aus Vertrag denkbar	§ 630a BGB, §§ 280 ff. BGB, § 278 BGB	Zezschwitz, MedR 2020, Neue regulatorische Herausforderungen für Anbieter von Gesundheits-Apps, 196-201 [147]
Kostenübernahme	▪ Übernahme der Kosten durch Krankenkasse bei Indikation denkbar	§ 139e SGB V, § 33a SGB V	BfArM - Digitale Gesundheitsanwendung, https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/DVG/_node.html [148]
Einordnung als Medizinprodukt	▪ Z.T. subjektive Zweckbestimmung des Herstellers ▪ CE-Kennzeichnung / Konformitätsprüfung notwendig	Art. 2 I MDR, Art. § 41, 42 MPG	Zezschwitz, MedR 2020, Neue regulatorische Herausforderungen für Anbieter von Gesundheits-Apps, 196-201 [147] Heßhaus, Medizinrecht/Spickhoff, MPG [149]
Klinische Studie	▪ Voraussetzungen einer klinischen Prüfung	§§ 19 ff. MPG, Art 62 MDR	Häberle, Erbs/Kohlaas, Kurzkommentar zu strafrechtlichen Nebengesetzen, §§ 19 - 20 MPG [150]
Datenschutzbestimmung	▪ Verbot der Datenverarbeitung von Gesundheitsdaten; (P) informierte Einwilligung ▪ Grundsatz der Datenminimierung ▪ Lokale Speicherung vs. Speicherung über Drittanbieter / Verantwortlichkeit der Daten	Art. 4 Nr. 15 DSGVO, Art. 9 DSGVO, Art. 5 I lit c DSGVO, Art. 17, Art. 25 DSGVO	Schild, BeckOK-Datenschutzrecht, DSGVO [151] Katzenmeier, MedR 2019, Big Data, E-Health, KI und Robotik in der Medizin, 259 - 271[152] Rübsamen, MedR 2015, Rechtliche Rahmenbedingungen für mobilmhealth, 485 [153] Kunz/Lange/Selzer, Bundesgesundheitsbl 2020, Datenschutz und Datensicherheit in Digital Public Health, 206 - 214 [154]
Haftung des Herstellers	▪ Datenmissbrauch - Haftung über DSGVO ▪ Verschuldensunabhängige Produkthaftung für die Gesundheits-App ▪ Verschuldensabhängige deliktische Haftung für Konstruktions-, Instruktions- und Produktionsfehler	Art. 82 DSGVO, § 1 ProdHaftG, § 2 ProdHaftG, § 823 ff. BGB	Schild, BeckOK- Datenschutzrecht, DSGVO, Art. 4, Art. 26, Art. 82 [151] Pannenbecker, Medizinrecht/Clausen/Schroeder, § 14 Grundzüge des Arzneimittel- und Medizinprodukterechts, Rn. 337 ff. [155] Foerster, BeckOK- BGB, §§ 823 ff. BGB, Rn. 670 – 783 [156]

A5.4 Organisatorische Aspekte

A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Die organisatorischen Aspekte wurden nach der Strukturierung von Perleth 2014 [125] abgeleitet und ergänzt durch Ergebnisse der Recherche zu psychosozialen Aspekten (s.o. Abschnitt A5.2.1). Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.4.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 99 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [125] dargestellt. Zur Wahrnehmung auf der Versorger:innenseite und der Gesundheitssystemseite bezogen auf mhealth-Anwendungen bei MS wurden keine Referenzen gefunden. Allerdings zeigt die Recherche zu den sozialen Aspekten, dass nur wenige Untersuchungen sich mit den Änderungen der Rollen im Gesundheitssystem durch mhealth beschäftigt haben. Eindeutig besteht allerdings bei allen Beteiligten die Sorge, dass zwischenmenschliche Interaktion gefährdet werden könnte durch großflächige mhealth-Implementierungen. Als häufigste technologiespezifische Barriere bei der Nutzung von mhealth Apps wurde von MS-Betroffenen die mangelnde Benutzer:innenfreundlichkeit der Apps genannt. Darunter fiel beispielsweise eine komplizierte Installation oder ein kompliziertes Login [81], zu große Komplexität der Anwendungen [87] oder einfach auch zu großer Batterieverbrauch [92]. Insgesamt ist jedoch der Entwicklungsstand so gering, dass kaum implementierbare Interventionen vorliegen. Die Literatur [11,81,112,113], zeigt ferner, dass auch in anderen Gesundheitssystemen dieser Entwicklungsstand nicht deutlich fortgeschrittener ist.

Tabelle 99: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Leitfrage	**Erläuterungen mit Quellenangabe**
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Die Versorgung bei mhealth-Anwendungen verschiebt sich aus einem Praxis oder Kliniksetting partiell in einen virtuellen Raum.
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer:innen / zusätzliches oder reduziertes Personal	Zur Anleitung von Patient:innen muss eine mhealth-Kompetenz bei Ärzt:innen und anderen Versorger:innen entwickelt werden. Primär wird vor allem Fortbildung benötigt, eine effizientere Nutzung von Personal ist denkbar.
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	Strukturell sind Endgeräte sowie belastbare Internetverbindungen sowie DSGVO-konforme Plattformen vorzuhalten.

	Leitfrage	**Erläuterungen mit Quellenangabe**
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Auswertung von Monitoringparametern bei Wearables ergänzen bisherige klinische Diagnostik und benötigen strukturelle Einbindung.
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	Ersatz bzw. effiziente Ergänzung von face-to-face therapeutischen Prozessen. Möglichkeit der schnittstellenübergreifenden Betreuung und damit Verbesserung der Verzahnung.
	Kommunikations- und Kooperationsformen	Digitale Kommunikation mit Versorgern.
Weitere Aspekte	Interessengruppen	Rehabilitative Teams, Neuropsycholog:innen und Bewegungstherapeut:innen fühlen sich z.T. bedroht.
	Akzeptanz	Umgang mit digitalen Instrumenten statt klinischer Betreuung und Untersuchung ruft Ambivalenzen hervor.
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Erstattungsfähigkeit unklar, Sicherstellen der Verfügbarkeit angesichts Wartungsbedarf oft kritisch.

A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen HTA-Berichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten A6.1 bis A6.17 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des HTA-Berichts gegenüber dem vorläufigen HTA-Bericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A6.1 Die App PatientConcept sollte in den HTA-Bericht aufgenommen werden

Ein Stellungnehmender stellt die Patientenmonitoringplattform PatientConcept vor, als Anwendung, die möglicherweise hilft, die Versorgung und auch patientennahe Outcomes von Patient:innen mit MS zu verbessern.

Leider entspricht die mitgesandte Studie [91] nicht den Einschlusskriterien für den HTA-Bericht, so dass die Arbeit nicht berücksichtigt werden kann.

Es ergeben sich keine Änderungen für den vorliegenden HTA-Bericht.

A6.2 Im HTA-Bericht werden unterschiedliche Definitionen von Selbstmanagement verwendet

Eine Stellungnahme merkt an, dass im Bericht drei unterschiedliche Definitionen von Selbstmanagement verwendet würden, die sich gegenseitig ausschließen (1. Selbstmanagement zur Gestaltung einer eigenständigen Lebensführung (im Sinne des Autonomieerhalts), 2. Selbstmanagement als Umgang mit Krankheitsfolgen, 3. jegliche, vom Patienten selbst umgesetzte Interventionen (zum Umgang mit Krankheit und Krankheitsfolgen). Ferner wird angemerkt, dass die Publikation, die den Bezugsrahmen für die im HTA verwendete Definition von Selbstmanagement bildet, aus dem Jahr 2003 stammt und damit veraltet sei.

Den Kommentierenden wird zugestimmt, dass die im Bericht verwendeten Begrifflichkeiten zur Beschreibung der hier betrachteten Interventionen zum Selbstmanagement streckenweise inkonsistent wirken. Dies ist unter anderem dadurch bedingt, dass bereits bei der Planung des HTA-Berichts die sehr breit angelegte Definition von Lorig und Holman 2003

zugrunde gelegt wurde, die im medizinischen Kontext drei Kategorien von Selbstmanagement unterscheiden: medizinisches Management, Rollenmanagement und Emotionsmanagement. Hierzu formulieren sie sechs erforderliche Kernkompetenzen: Problemlösen, Entscheiden, Ressourcen nutzen, Kommunikation mit Gesundheitswesen, Handlungsplanung, Auswahl und Nutzung von persönlich passenden Selbstmanagementtechniken. Unter diese Definition lassen sich alle drei von den Kommentierenden angeführten, aus Ihrer Sicht widersprüchlichen, Definitionen subsummieren. Uns ist keine neuere, theoretisch begründete Publikation bekannt, die eine breit gefasste Definition von Selbstmanagement im medizinischen Kontext gibt. In diesem Sinne werden im Kontext dieses HTA mHealth Interventionen betrachtet, die den drei Kategorien von Lorig und Holmann zuzuordnen sind und von Patient:innen selbst umgesetzt werden.

Um erneuten Missverständnissen vorzubeugen, wurde im Hintergrund (Abschnitt 1.2) eine entsprechende Textpassage eingefügt (s. Abschnitt A1.2, Spezifizierung 4).

A6.3 Die methodische Grundlage für den HTA-Bericht ist nicht klar

Eine Stellungnahme stellt fest, dass nicht klar sei, nach welchen methodischen Standards der HTA-Bericht erstellt wurde.

Grundlage für den Berichte sind die Allgemeinen Methoden 5.0 [35] und 6.0 [36] des IQWIG. Eine entsprechende Klarstellung wurde in Abschnitt 3 und Kapitel A2 ergänzt (s. Abschnitt A1.2, Spezifizierung 6). Die Entfernung dieser Klarstellung beim Übergang vom Berichts-protokoll zum Vorbericht war ein redaktionelles Missgeschick.

Anpassungen der Methoden wurden nicht vorgenommen, insbesondere die in der Stellungnahme angesprochene Klassifizierung der Beleglage wurde – in Änderung zum Vorbericht – umgesetzt (s. Abschnitt A1.2, Änderung 1).

A6.4 Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung des Nutzens von Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGAs) ist nicht angemessen

Mehrere Stellungnehmende weisen darauf hin, dass nach der Digitalen Gesundheits-anwendungen-Verordnung (DiGAV) neben randomisierten kontrollierten Studien alle retrospektiven und prospektiven vergleichenden Studiendesigns geeignet seien, um Versorgungseffekte einer DiGA zu evaluieren. Sie sollten daher auch als Grundlage für die Nutzenbewertung im vorliegenden Bericht herangezogen werden.

Gemäß den Standards der evidenzbasierten Medizin und auch den Allgemeinen Methoden 5.0 bzw. 6.0 des IQWIG [35,36] sind zur Beantwortung von Fragen nach der Wirksamkeit von Therapien die Ergebnisse von RCT am wenigsten anfällig für systematische Verzerrungen. Sie bilden die Basis für weitergehende Betrachtung, z. B. die Bewertung der Intervention unter Alltagsbedingungen. Im HTA galt es zunächst die Wirksamkeitsfrage zu klären, daher die

Fokussierung auf RCT. Ein Rückgriff auf andere Studiendesigns im Sinne der Nutzung der besten verfügbaren Evidenz wäre in Ermangelung von RCT in Frage gekommen. Dies war aber im vorliegenden Bericht nicht der Fall. Darüber hinaus ist die Fragestellung des HTA - die Nutzenbewertung von mobile-health-Anwendungen bei Patient:innen mit Multipler Sklerose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte – nicht gleichzusetzen mit der in der DiGAV verankerten Frage nach positiven Versorgungseffekten. Diese können sich auch allein auf Struktur- und Verfahrensverbesserungen beziehen. Daher besteht keine Veranlassung im HTA-Bericht weitere, in der DiGAV vorgeschlagene Studiendesigns zu berücksichtigen.

Es ergeben sich keine Änderungen für den vorliegenden HTA-Bericht.

A6.5 Fehlerhafte Dokumentation der Literaturrecherche zur Nutzenbewertung

Eine Stellungnahme bemängelt die fehlende Angabe von Treffern pro recherchierter Datenbank in Abschnitt A3.1.1.1 und die fehlende Angabe von Treffern pro Suchschritt in Abschnitt A9.1 (Vorbericht).

Da die Angabe von Trefferzahlen pro Datenbank aufgrund der notwendigen Elimination von Dubletten keine Zusatzinformation, aber mehr Komplexität in die Darstellungen bringen würde, wurde darauf verzichtet, zumal die Angaben für Transparenz und Nachvollziehbarkeit nicht erforderlich sind. Im Abschnitt A10.1 (im Vorbericht Abschnitt 9.1) handelt es sich um die Dokumentation der Suchstrategie, nicht der Rechercheergebnisse. Eine Angabe von Trefferzahlen erübrigt sich daher.

Es ergeben sich keine Änderungen für den vorliegenden HTA-Bericht.

A6.6 Kategorisierung der Evidenzlage nach Beleglage

Eine Stellungnahme merkt an, dass eine kategorisierte Darstellung der Evidenzlage nach den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWIG in HTA-Berichten unüblich und daher verzichtbar sei.

Die Kategorisierung der Evidenzlage nach Beleglage, wie in den Allgemeinen Methoden 5.0 [35] des IQWIG beschrieben, ist eine Methode zur Beschreibung der Evidenzlage, die Schlussfolgerungen in einer Nutzenbewertung zugrunde liegt. Die Methode ist generisch und in unterschiedlichen Kontexten einsetzbar.

Entgegen den Ausführungen im Vorbericht, wurde dieses Schema auch im vorliegenden Bericht zur einheitlichen Charakterisierung der Evidenzlage eingesetzt (s. Abschnitt A1.2, Änderung 1). Hieraus ergaben sich multiple Textanpassungen im Ergebnisteil der Nutzenbewertung, Ergebniszusammenfassung, Diskussion und Schlussfolgerungen (s. Abschnitt A1.2, Spezifizierungen 1, 13, 14, 16).

A6.7 Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Studie Pöttgen 2018 ist nicht korrekt

Eine Stellungnahme merkt an, dass die unterschiedlich hohen Drop-Out-Raten in Interventions- und Kontrollgruppe nicht bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt werden sollten, da es sich um eine pragmatische Studie handele, in denen höhere Drop-Out Raten zu erwarten seien. Auch sei die Qualität der Studie durch die Tatsache, dass das BfArM die betreffende DiGA auf der Grundlage der Studiendaten Pöttgen 2018 in das DiGA-Verzeichnis aufgenommen habe, bestätigt.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen RCT haben sich die Autoren des HTA an die Vorgaben der Allgemeinen Methoden 5.0 [35] des IQWIG gehalten, die weitestgehend den international akzeptierten Kriterien von Cochrane [157] entsprechen. Die von den Stellungnehmenden angesprochenen ungleich hohen Drop-Out-Raten in Interventions- und Kontrollgruppe waren neben der fehlenden Verblindung und diskrepanten Aussagen in Studienprotokoll und -bericht nur ein Aspekt, der zur Feststellung des hohen Verzerrungspotenzials beitrug. Ungleich verteilte Drop-Out Raten bergen immer das Risiko, dass das Ausscheiden aus Studie auf Ursachen zurückzuführen ist, die in Verbindung mit der Intervention stehen und die auch die Ergebnisse beeinflussen können (z. B. unerwünschte Wirkungen, mangelnde Wirksamkeit). Dem Argument, dass die Aufnahme der App „elevida®“ in das DiGA-Verzeichnis durch das BfArM gleichzusetzen ist mit dem validen Nachweis ihrer Wirksamkeit kann nur mit Einschränkung gefolgt werden, da die vom BfArM für die Aufnahme von DiGA in das DiGA-Verzeichnis angelegten Kriterien zum Nachweis eines positiven Versorgungseffektes nicht den internationalen Kriterien für einen validen Nutzennachweis entsprechen. Grundsätzlich sollten für einen validen Nutzennachweis (Beleg nach [35]) zwei randomisierte kontrollierte Studien mit hoher Ergebnissicherheit vorliegen. In einem RCT mit hohem Verzerrungspotenzial nachgewiesene statistisch signifikante und relevante Effekte zugunsten der Interventionsgruppe können einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich eines patientenrelevanten Endpunkts begründen, aber keinen Hinweis oder Beleg.

Im Bericht wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie Pöttgen differenziert (s. Abschnitt A1.2, Spezifizierung 10).

A6.8 Veraltete Studien als Grundlage für die Nutzenbewertung

Es wurde angemerkt, dass eine 2011 [44] publizierte Studie nicht als Grundlage für die Nutzenbewertung verwendet werden sollte, weil die Technologie nicht mehr aktuell sei.

Da Kriterien fehlen, nach denen ältere System als nicht mehr anwendbar klassifiziert werden können, wurden ältere Arbeiten nicht ausgeschlossen. Im angesprochenen Fall handelt es sich um ein einfaches Remindersystem, für dessen Funktionalität der erforderliche technische Funktionsumfang vermutlich eine eher nachgeordnete Rolle spielt.

Es ergeben sich keine Änderungen für den vorliegenden HTA-Bericht.

A6.9 „Value-based pricing“ als Modell der Wahl zur Bestimmung der Interventionskosten; fehlerhaft abgeschätzte Entwicklungskosten

In einer Stellungnahme wurde ein „value-based pricing“ Konzept zur Bestimmung von Interventionskosten gefordert. Ferner wurden in mehreren Stellungnahmen die Entwicklungskostenrechungen als nicht valide bewertet.

Ein „value-based pricing“ Ansatz setzt in seiner praktischen Umsetzung zunächst einen adäquat quantifizierten „value“ und eine definierte Zahlungsbereitschaft pro Einheit „value“ des Entscheidungsträgers voraus. Beides war hier nicht gegeben, so dass eine praktische Anwendung von „value-based pricing“ nicht möglich war. Der hier gewählte Ansatz wurde als Approximationshilfe genutzt, um überhaupt Aussagen zu den Interventionskosten treffen zu können. Geschätzte Entwicklungskosten werden jetzt aufgrund fehlender Daten nicht mehr erwähnt.

Keine Änderung im HTA-Bericht direkt zu dieser Stellungnahme, es erfolgte aber ein grundlegende Überarbeitung des Abschnitts zu den Interventionskosten (s. A1.2, Spezifizierung 11).

A6.10 Depression (und andere psychiatrische Erkrankungen) sind keine angemessenen Vergleichsindikationsgebiete für gesundheitsökonomische Betrachtungen zu Apps, die bei Patient:innen mit MS eingesetzt werden

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Kostendaten von Apps zur Behandlung von Depressionen (und anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie Suchterkrankungen) nicht als Substitut für fehlende Kostendaten für Apps zur Unterstützung des Selbstmanagements von Patient:innen mit MS herangezogen werden können, da es sich hier um grundsätzlich unterschiedliche Krankheitsbilder handele bzw. es wurde angemerkt, dass die Wahl Substitute nicht ausreichend gut begründet sei. Eine Stellungnahme fordert, wenn Depression als Vergleichsindikation herangezogen wird, eine systematische Recherche nach Kostendaten umzusetzen.

Dem wird entgegengestellt, dass hier die Kostenstruktur und nicht die Inhalte betrachtet werden. Die Vergleichbarkeit der therapeutischen Ansätze (online angebotene kognitive Verhaltenstherapien) mit ihren Anforderungen an die technische Umsetzbarkeit scheint im ausreichenden Maß gegeben. Bei einer der Rahmen der Nutzenbewertung betrachteten Interventionen handelt es sich in Tat um ein Tool, welches ursprünglich für die Behandlung von Depressionen entwickelt wurde [93].

Die Begründung für die Wahl von „Depression“ als vergleichbare Indikation für die Analyse von Interventionskosten wurde eingefügt (s. Abschnitt A1.2, Spezifizierung 7). Ausführungen

und Auswertungen zu Apps zur Behandlung weiterer psychiatrischer Krankheitsbilder wurden gestrichen (s. Abschnitt A4.1). Auf die Auswirkung der unterschiedlichen Krankheitsprävalenzen von Depression und Multipler Sklerose auf Kostenüberlegungen wurde in der Ergebniszusammenfassung hingewiesen (s. Abschnitt 7). Die Auswertung zu den Interventionskosten erhebt nicht den Anspruch einer systematischen Übersicht, sondern soll die Spannweite der Variabilität der Interventionskosten skizzieren. Dies wurde entsprechend sprachlich angepasst („orientierende Recherche“, Abschnitte 3.2, 5.1, 7).

A6.11 EUNetHTA-Toolkit nicht geeignet für die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von ökonomischen Einzelstudien

Eine Stellungnahme merkt an, das in Abschnitt A2.2.2.3 referenzierte EUnetHTA HTA adaptation toolkit [123] sei lediglich geeignet für die Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von HTA-Berichten, nicht aber von ökonomischen Einzelstudien.

Die Feststellung muss zurückgewiesen werden. Zum einen führen die Autoren des EUNetHTA-Toolkit aus, dass die Bewertung der Übertragbarkeit bzw. Anpassung das HTA-Bericht nicht in Gänze erfolgt, sondern für die separat für die einzelnen Domänen. Zum anderen stellt der im Abschnitt 5.4 des Toolkit angegebene Fragenkatalog (Question Box 10) ein generisches Instrument dar, was sowohl auf ökonomische Analysen als Teil eines HTA-Berichts als auch auf separat publizierte ökonomische Analysen anwendbar ist.

Es ergeben sich keine Änderungen für den vorliegenden HTA-Bericht.

A6.12 Die Bestimmung der Interventionskosten steht nicht auf einer validen Datengrundlage

Drei Stellungnehmende äußern umfangreiche Kritik zum Vorgehen bei der Bestimmung der Interventionskosten, insbesondere der Aspekt der Entwicklungskosten im Rahmen der Darstellung der Kostenstruktur wird kritisch hinterfragt. An Hauptargumenten wird ausgeführt, dass

- die in über 10 Jahre alten Publikationen benannten Kosten nicht mehr aktuell seien;
- die Publikationen aus den USA und den Niederlanden stammen (deren Gesundheitssysteme nicht dem deutschen Gesundheitssystem entsprechen) und die Daten daher nicht übertragbar seien;
- nicht zwischen Interventionen, die als Medizinprodukt vermarktet bzw. im DiGA-Verzeichnis geführt werden und solchen, die kein Medizinprodukt bzw. DiGA darstellen, unterschieden würde. (Bei Medizinprodukten und DiGA fallen aus Sicht der Stellungnehmenden durch regulatorische Vorgaben höhere Entwicklungs-, Qualitätssicherungs- und Erhaltungskosten an).

Eine Stellungnahme merkt weiterhin an, dass die Einteilung in drei Kostengruppen nicht begründet sei.

Im Hinblick auf das Alter der Publikationen, die für die Beschreibung der Kostenstruktur herangezogen wurden, können wir der Argumentation der Stellungnehmenden folgen. Mit gestiegenen regulatorischen Anforderungen an Medizinprodukte in den letzten Jahren, insbesondere den geforderten Nutzennachweisen, ist nachvollziehbar, dass Kostenstrukturanalysen, die vor 19 bzw. 12 Jahren publiziert wurden, heute nur noch stark eingeschränkte Gültigkeit haben. Da keine aktuellen, validen Kostenanalysen vorliegen, wurde in der Überarbeitung des Berichts auf Darstellungen der Kostenstruktur verzichtet. Hieraus ergaben sich Änderungen in den Abschnitten 3.1, 5.1, 7, 8.2 und A2.2.1. Die Forderung nach einem transparenten Kostenmodell wurde in das Fazit aufgenommen (Kapitel 9).

Die Einteilung in Kostengruppen wurden in Abschnitt 3.1 begründet.

A6.13 Unterschiedliche Vorgehensweise bei Bestimmung von Interventionskosten und Kosteneffektivität

Ein Stellungnehmender merkt an, dass unklar bliebe, warum bei der Bestimmung der Interventionskosten andere Krankheitsbilder (Depression) als Substitut für fehlende Interventionskostenberichte bei Patient:innen bei MS herangezogen wurden, bei der Ermittlung der Kosteneffektivität hingegen nicht.

Bei der Ermittlung der Interventionskosten wurde von der Annahme ausgegangen, dass die reinen Interventionskosten bei verschiedenen Indikationen vergleichbar sind, da die Interventionen mit einem vergleichbaren therapeutischen Ansatz arbeiten. Dies trifft auf Kosteneffektivitätsdaten nicht zu, da hier über die reinen Interventionskosten hinaus auch Daten zu den krankheitsspezifischen Gesundheitsausgaben (je nach Perspektive) und interventionsspezifischer Wirksamkeit betrachtet werden. Für beide kann keine Übertragbarkeit aus anderen Indikationsgebieten angenommen werden. Damit besteht kein Widerspruch.

Es ergeben sich keine Änderungen für den vorliegenden HTA-Bericht.

A6.14 Interoperabilität und Barrierefreiheit fehlen bei Prüffragen für die ethische Bewertung

Es wird angemerkt, dass die Aspekte Interoperabilität und Barrierefreiheit bei den ethischen Prüfkriterien nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

Beide Aspekte waren implizit in den jeweiligen Kriterien mit gemeint, wurden in der Überarbeitung aber nun explizit thematisiert (s. A1.2, Spezifizierung 11).

A6.15 Die Evidenzgrundlage für die Apps elevida® und deprexis® ist besser als für andere Apps

Von einem Stellungnehmenden wird kommentiert, dass die uniforme Bewertung des Verzerrungsrisikos aller Studien des Berichts nicht angemessen ist. Die Evidenzgrundlage für die Anwendungen elevida® und deprexis® sei eine ganz andere als bei vielen anderen mhealth Anwendungen, verwiesen wird auf die hohe Teilnehmerzahl in der Studie von Pöttgen 2018 zur App elevida®. Außerdem sei die Aufnahme der beiden Anwendungen in das DiGA Verzeichnis des BfArM als Nachweis eines positiven Versorgungseffekts zu werten.

Es ist richtig, dass die Studie von Pöttgen 2018 mit 275 Teilnehmern die größte unter den eingeschlossenen Studien ist. Es folgen Miller 2020 mit 206 Teilnehmern und Charvet 2017 mit 135 Teilnehmern. Die Höhe Teilnehmerzahl bestimmt die so genannte „Power“ der Studie, d.h. die Möglichkeit auch kleine Effekte mit statistischer Signifikanz nachzuweisen, deren Relevanz dann möglichweise zu diskutieren ist. Die Qualitätsbewertung der Studien im vorliegenden HTA orientiert sich allerdings – gemäß der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWIG [35] – am so genannten Verzerrungspotenzial, d.h. an der Wahrscheinlichkeit, dass in einer Studie die wahren Effekte einer Intervention systematisch über- oder unterschätzt werden. In beiden oben genannten Studien waren Probleme zu verzeichnen, die zu einer Einschätzung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ geführt haben. Zum Teil waren dies Probleme, die regelhaft bei Studien mit dieser Art Intervention und Kontrolle anzutreffen sind (z. B. Erfassung von selbstberichteten Endpunkten in Studien, wo eine Verblindung der Probanden nicht oder nur unbefriedigend umsetzbar ist), zum Teil aber auch studienspezifisch (vergl. A3.3.1 und A3.4.1.). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bildet dann, neben der Anzahl der verfügbaren Studien, die Grundlage für die Ableitung der Beleglage. Für die Studie von Fischer 2015 konnte nach diesem Vorgehen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich des primären Endpunktes festgestellt werden. Für die Studie von Pöttgen 2018 verhindert die Breite des Konfidenzintervalls um die Effektstärke (Hedges^{g}) die statistische Absicherung eines relevanten Effekts und damit die Ableitung eines Anhaltspunkts für den Nutzen hinsichtlich des primären Endpunkts. Die Tatsache, dass die Apps in das DiGA-Verzeichnis aufgenommen wurden, spielt aufgrund abweichender Bewertungskriterien (vergl. auch A6.6), bei der Bewertung keine Rolle.

Anpassungen im HTA-Bericht gemäß Absatz A1.2: Änderung 1 zur Methodik 3.1, A2.1.3.6 und Spezifizierung 9 zu Ergebnisse Nutzenbewertung 4.3.4, 4.3.5, 4.3.7, 4.3.8, 4.3.9, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.8, 0.

A6.16 Forderung nach aktiven Plazebo-Kontrollen ist wissenschaftlich nicht begründbar

Ein Stellungnehmender kommentiert, dass die pauschale Forderung nach aktiven Kontrollen im Rahmen der Bewertung von behaviouralen Interventionen wissenschaftlich nicht begründbar sei, in der Hauptsache, weil das „aktive Agens“ in psychotherapeutischen

Interventionen schwer zu isolieren ist. Es werden mehrere methodische Publikationen zur Evaluation psychologischer Interventionen referenziert. Des Weiteren wird auf ein aktuelles Expertenpapier des US-amerikanischen NIH verwiesen ([104], welches die Auswahl von Komparatoren in Evaluationsstudien von behaviouralen Interventionen in Abhängigkeit von der zu beantwortenden Fragestellung ausführt.

Wir stimmen dem Stellungnehmenden zu, dass die Umsetzung von aktiven Kontrollen in Studien zu behaviouralen Interventionen schwierig ist und dass die Diskussion dieses Aspekts im HTA-Bericht nicht ausreichend differenziert war.

Die Diskussion des Aspekts Wahl der Komparatoren wurde auf der Grundlage des Expertenpapiers überarbeitet (vergl. Abschnitt A1.2; Spezifizierung 15 (zu Diskussion 8).

A6.17 Reine Online-Studien bedingen keinen Bias durch Selektionseffekte

Eine Stellungnahme merkt zur Diskussion eines potenziellen Bias durch Selbstselektion für Onlinestudien an, dass reine Onlinestudien nicht unbedingt Selektionseffekte hätten. Die Stellungnehmenden ziehen zur Untermauerung der Aussage, dass in Onlinestudien keine Selbstselektion von veränderungsmotivierten, gut informierten Patient:innen stattfinde, einen Vergleich einer Studienpopulation (RCT zur Evaluation einer Online-Intervention gegen Depression) mit den Daten eines populationsbezogenen Survey hinsichtlich Krankheitsschwere und soziodemografischer Merkmale heran.

Wir halten diese Argumentation nur für partiell valide. Es existiert eine umfangreiche Literatur zum Problem des self-selection bias im Kontext von internetbasierten Befragungen. Allerdings liegen für Patient:innen mit MS keine Daten vor.

Als Konsequenz für den Bericht wurde die Darstellung in der Diskussion relativiert. Die Schlussfolgerung, die Forderung nach Überprüfung des Bias in Studien an konsekutiven, aus der Versorgung rekrutierten Patienten bleibt aber bestehen (vergl. Abschnitt A1.2; Spezifizierung 15 (zu Diskussion 8).

A7 Literatur

1. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. [online] 2017; (17/09): 16. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_1.pdf.

2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2018; 378(2): 169-180.

3. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? Nat Rev Neurosci 2012; 13(7): 507-514.

4. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. J Neurol 2009; 256(11): 1932-1935.

5. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat Rev Neurol 2009; 5(12): 672-682.

6. Heesen C, Scalfari A, Galea I. Prognostic information for people with MS: Impossible or inevitable? Mult Scler 2018: 1352458518807101.

7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162-173.

8. Rahn AC, Kopke S, Stellmann JP, Schiffmann I, Lukas C, Chard D et al. Magnetic resonance imaging as a prognostic disability marker in clinically isolated syndrome: A systematic review. Acta Neurol Scand 2019; 139(1): 18-32.

9. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. Brain 1999; 122 (Pt 1): 141-159.

10. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999; 122 (Pt 5): 871-882.

11. Lavorgna L, Brigo F, Moccia M, Leocani L, Lanzillo R, Clerico M et al. e-Health and multiple sclerosis: An update. Mult Scler 2018; 24(13): 1657-1664.

12. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler 2017; 23(8): 1123-1136.

13. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4: Cd012200.

14. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (9): Cd011381.

15. Ellrichmann G, Gold R. Multiple Sklerose-Therapie so früh wie möglich – Pro. Akt Neurol 2015; 42(02): 93-96. 93.

16. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. Curr Opin Neurol 2019; 32(3): 365-377.

17. Hansen K, Schussel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R et al. Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. PLoS One 2015; 10(7): e0133279.

18. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98(2): 353-367.

19. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2014; (2): CD009131.

20. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol 2019; 26(1): 27-40.

21. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. Ann Behav Med 2003; 26(1): 1-7.

22. Marziniak M, Brichetto G, Feys P, Meyding-Lamade U, Vernon K, Meuth SG. The Use of Digital and Remote Communication Technologies as a Tool for Multiple Sclerosis Management: Narrative Review. JMIR Rehabil Assist Technol 2018; 5(1): e5.

23. Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin MT. Telemedicine and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Literature Review. J Telemed Telecare 2019: 1357633x19840097.

24. Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T. Modern communication technology skills of patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19(9): 1240-1241.

25. Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T. Use and acceptance of electronic communication by patients with multiple sclerosis: a multicenter questionnaire study. J Med Internet Res 2012; 14(5): e135.

26. Colombo C, Mosconi P, Confalonieri P, Baroni I, Traversa S, Hill SJ et al. Web search behavior and information needs of people with multiple sclerosis: focus group study and analysis of online postings. Interact J Med Res 2014; 3(3): e12.

27. Synnot AJ, Hill SJ, Garner KA, Summers MP, Filippini G, Osborne RH et al. Online health information seeking: how people with multiple sclerosis find, assess and integrate treatment information to manage their health. Health Expect 2016; 19(3): 727-737.

28. Weidemann ML, Trentzsch K, Torp C, Ziemssen T. [Enhancing monitoring of disease progression-remote sensoring in multiple sclerosis]. Nervenarzt 2019; 90(12): 1239-1244.

29. Rahn AC, Solari A, Beckerman H, Nicholas R, Wilkie D, Heesen C et al. "I Will Respect the Autonomy of My Patient": A Scoping Review of Shared Decision Making in Multiple Sclerosis. Int J MS Care 2020; 22(6): 285-293.

30. Marrie RA, Salter AR, Tyry T, Fox RJ, Cutter GR. Preferred sources of health information in persons with multiple sclerosis: degree of trust and information sought. J Med Internet Res 2013; 15(4): e67.

31. Fricke U, Apolinario-Hagen J. E-Health-Dienste und M-Health Apps zur Verbesserung des Selbstmanagements bei Multipler Sklerose - Ein Review zur aktuellen Forschungsliteratur zur Online-Selbsthilfe für MS-Betroffene. e-beratungsjournalnet 2016; 12(2): 59.

32. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz–DVG). Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (49).

33. Kosch R, Schiffmann I, Daumer M, Lederer C, Scalfari A, Galea I et al. Long-term prognostic counselling in people with multiple sclerosis using an online analytical processing tool. Mult Scler 2020: 1352458520964774.

34. CliniSpeak. Understand your risk of PML with Tysabri [online]. URL: https://clinicspeak.com/understanding-pml-risk-on-tysabri/.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0 [online]. 10.07.2017 [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

37. Kalkman S, Mostert M, Gerlinger C, van Delden JJM, van Thiel G. Responsible data sharing in international health research: a systematic review of principles and norms. BMC Med Ethics 2019; 20(1): 21.

38. Manzeschke A, Weber K, Rother E, Fangerau H. Ethische Fragen im Bereich Altersgerechter Assistenzsysteme. [online]. [Zugriff: 02.02.2020

]. URL: https://www.technik-zum-menschen-bringen.de/service/publikationen/ethische-fragen-im-bereich-altersgerechter-assistenzsysteme.

39. Mertz M, Jannes M, Schlomann A, Manderscheid E, Rietz C, Woopen C. Digitale Selbstbestimmung [online]. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.ceres.uni-koeln.de/fileadmin/user_upload/Bilder/Dokumente/ceres-Digitale_Selbstbestimmung_2.pdf.

40. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30(1): 3-9.

41. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf.

42. Stich AK, Mozygemba K, Lysdahl KB, Pfadenhauer LM, Hofmann B, van der Wilt GJ et al. Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review. Int J Technol Assess Health Care 2019; 35(2): 99-105.

43. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ehtical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.

44. Miller DM, Moore SM, Fox RJ, Atreja A, Fu AZ, Lee JC et al. Web-based self-management for patients with multiple sclerosis: a practical, randomized trial. Telemedicine Journal &E-Health 2011; 17(1): 5-13.

45. Goodwin RA, Lincoln NB, das Nair R, Bateman A. Evaluation of NeuroPage as a memory aid for people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. Neuropsychological Rehabilitation 2020; 30(1): 15-31.

46. Cooper CL, Hind D, Parry GD, Isaac CL, Dimairo M, O'Cathain A et al. mit Registereintrag_389_Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. Trials [Electronic Resource] 2011; 12: 259.

47. Fischer A, Schroder J, Vettorazzi E, Wolf OT, Pottgen J, Lau S et al. mit Registereintrag_255_An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. The Lancet Psychiatry 2015; 2(3): 217-223.

48. Pottgen J, Moss-Morris R, Wendebourg JM, Feddersen L, Lau S, Kopke S et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2018; 89(9): 970-976.

49. De Giglio L, De Luca F, Prosperini L, Borriello G, Bianchi V, Pantano P et al. A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: apilot study. Neurorehabilitation &Neural Repair 2015; 29(5): 453-461.

50. Charvet LE, Shaw MT, Haider L, Melville P, Krupp LB. Remotely-delivered cognitive remediation in multiple sclerosis (MS): protocol and results from a pilot study. Multiple Sclerosis Journal Experimental Translational &Clinical 2015; 1: 2055217315609629.

51. Charvet LE, Yang J, Shaw MT, Sherman K, Haider L, Xu J et al. mit Registereintrag_192_Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. PLoS ONE [Electronic Resource] 2017; 12(5): e0177177.

52. Campbell J, Langdon D, Cercignani M, Rashid W. A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. Neural Plasticity 2016; 2016: 4292585.

53. Nasseri NN, Ghezelbash E, Zhai Y, Patra S, Riemann-Lorenz K, Heesen C et al. Feasibility of a smartphone app to enhance physical activity in progressive MS: a pilot randomized controlled pilot trial over three months. PeerJ 2020; 8: e9303.

54. Ehling R, Edlinger M, Hermann K, Droge K, Seidinger Y, Miller U et al. Successful long-term management of spasticity in patients with multiple sclerosis using a software application (APP): A pilot study. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2017; 17: 15-21.

55. Goldberg D, Williams P. A User's Guide to the General Health Questionnaire. Windsor: NFER NELSON Publing Company Ltd.; 1988.

56. Button KS, Kounali D, Thomas L, Wiles NJ, Peters TJ, Welton NJ et al. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory--II according to the patient's perspective. Psychol Med 2015; 45(15): 3269-3279.

57. Masson SC, Tejani AM. Minimum clinically important differences identified for commonly used depression rating scales. J Clin Epidemiol 2013; 66(7): 805-807.

58. Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. Qual Life Res 2012; 21(6): 925-944.

59. Wyrwich KW, Bullinger M, Aaronson N, Hays RD, Patrick DL, Symonds T et al. Estimating clinically significant differences in quality of life outcomes. Qual Life Res 2005; 14(2): 285-295.

60. Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H, McGuigan C, Gribbin L, Duggan M et al. The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(8): 841-844.

61. Pottgen J, Moss-Morris R, Wendebourg JM, Feddersen L, Lau S, Kopke S et al. mit Registereintrag_142_Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery &Psychiatry 2018; 89(9): 970-976.

62. Lemay KR, Tulloch HE, Pipe AL, Reed JL. Establishing the Minimal Clinically Important Difference for the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Cardiovascular Disease. J Cardiopulm Rehabil Prev 2019; 39(6): E6-E11.

63. Nordin A, Taft C, Lundgren-Nilsson A, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. BMC Med Res Methodol 2016; 16: 62.

64. Tack M, Tuller DM, Struthers C. Bias caused by reliance on patient-reported outcome measures in non-blinded randomized trials: an in-depth look at exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior 2020; 8(4): 181-192.

65. Campbell J, Langdon D, Cercignani M, Rashid W. mit Registereintrag_105_A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. Neural Plasticity 2016; 2016: 4292585.

66. De Giglio L, De Luca F, Prosperini L, Borriello G, Bianchi V, Pantano P et al. A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: a pilot study. Neurorehabilitation &Neural Repair 2015; 29(5): 453-461.

67. Jehu DA, Davis JC, Madden K, Parmar N, Liu-Ambrose T. Minimal Clinically Important Difference of Executive Function Performance in Older Adults Who Fall: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Gerontology 2021: 1-9.

68. Benedict RH, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. J Neurol 2007; 254 Suppl 2: II22-II25.

69. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23(5): 721-733.

70. Giordano A, Pucci E, Naldi P, Mendozzi L, Milanese C, Tronci F et al. Responsiveness of patient reported outcome measures in multiple sclerosis relapses: the REMS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(9): 1023-1028.

71. Brabyn S, Araya R, Barkham M, Bower P, Cooper C, Duarte A et al. The second Randomised Evaluation of the Effectiveness, cost-effectiveness and Acceptability of Computerised Therapy (REEACT-2) trial: does the provision of telephone support enhance the effectiveness of computer-delivered cognitive behaviour therapy? A randomised controlled trial. Health Technol Assess 2016; 20(89): 1-64.

72. Gerhards SA, de Graaf LE, Jacobs LE, Severens JL, Huibers MJ, Arntz A et al. Economic evaluation of online computerised cognitive-behavioural therapy without support for depression in primary care: randomised trial. Br J Psychiatry 2010; 196(4): 310-318.

73. Bolier LM, C.; Smit, F.; Westerhof, G.J.; Haverman, M.; Walburg, J.A.; Riper, H.; Bohlmeijer, E. . Cost-effectiveness of online positive psychology: Randomized controlled trial. The Journal of Positive Psychology 2014; 9(5): 460-471.

74. Littlewood E, Duarte A, Hewitt C, Knowles S, Palmer S, Walker S et al. A randomised controlled trial of computerised cognitive behaviour therapy for the treatment of depression in primary care: the Randomised Evaluation of the Effectiveness and Acceptability of Computerised Therapy (REEACT) trial. Health Technol Assess 2015; 19(101): viii, xxi-171.

75. Geraedts AS, van Dongen JM, Kleiboer AM, Wiezer NM, van Mechelen W, Cuijpers P et al. Economic Evaluation of a Web-Based Guided Self-Help Intervention for Employees With Depressive Symptoms: Results of a Randomized Controlled Trial. J Occup Environ Med 2015; 57(6): 666-675.

76. Kolovos S, Kenter RM, Bosmans JE, Beekman AT, Cuijpers P, Kok RN et al. Economic evaluation of Internet-based problem-solving guided self-help treatment in comparison with enhanced usual care for depressed outpatients waiting for face-to-face treatment: A randomized controlled trial. J Affect Disord 2016; 200: 284-292.

77. Warmerdam L, Smit F, van Straten A, Riper H, Cuijpers P. Cost-utility and cost-effectiveness of internet-based treatment for adults with depressive symptoms: randomized trial. J Med Internet Res 2010; 12(5): e53.

78. Hollinghurst S, Peters TJ, Kaur S, Wiles N, Lewis G, Kessler D. Cost-effectiveness of therapist-delivered online cognitive-behavioural therapy for depression: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2010; 197(4): 297-304.

79. Blankers M, Nabitz U, Smit F, Koeter MW, Schippers GM. Economic evaluation of internet-based interventions for harmful alcohol use alongside a pragmatic randomized controlled trial. J Med Internet Res 2012; 14(5): e134.

80. Olmstead TA, Ostrow CD, Carroll KM. Cost-effectiveness of computer-assisted training in cognitive-behavioral therapy as an adjunct to standard care for addiction. Drug Alcohol Depend 2010; 110(3): 200-207.

81. Apolinario-Hagen J, Menzel M, Hennemann S, Salewski C. Acceptance of Mobile Health Apps for Disease Management Among People With Multiple Sclerosis: Web-Based Survey Study. JMIR Form Res 2018; 2(2): e11977.

82. Giunti G, Kool J, Rivera Romero O, Dorronzoro Zubiete E. Exploring the Specific Needs of Persons with Multiple Sclerosis for mHealth Solutions for Physical Activity: Mixed-Methods Study. JMIR Mhealth Uhealth 2018; 6(2): e37.

83. Marrie RA, Leung S, Tyry T, Cutter GR, Fox R, Salter A. Use of eHealth and mHealth technology by persons with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2019; 27: 13-19.

84. Ruzic L, Sanford JA. Needs Assessment—mHealth Applications for People Aging with Multiple Sclerosis. Journal of Healthcare Informatics Research 2018; 2(1): 71-98.

85. Winberg C, Kylberg M, Pettersson C, Harnett T, Hedvall PO, Mattsson T et al. The Use of Apps for Health in Persons with Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease and Stroke - Barriers and Facilitators. Stud Health Technol Inform 2017; 242: 638-641.

86. Griffin N, Kehoe M. A questionnaire study to explore the views of people with multiple sclerosis of using smartphone technology for health care purposes. Disabil Rehabil 2018; 40(12): 1434-1442.

87. Abbasi R, Zare S, Ahmadian L. Investigating the attitude of patients with chronic diseases about using mobile health. Int J Technol Assess Health Care 2020; 36(2): 139-144.

88. Giunti G, Guisado Fernandez E, Dorronzoro Zubiete E, Rivera Romero O. Supply and Demand in mHealth Apps for Persons With Multiple Sclerosis: Systematic Search in App Stores and Scoping Literature Review. JMIR MHealth and UHealth 2018; 6(5): e10512.

89. Babbage DR, van Kessel K, Drown J, Thomas S, Sezier A, Thomas P et al. MS Energize: Field trial of an app for self-management of fatigue for people with multiple sclerosis. Internet Interventions 2019; 18: 100291.

90. Greiner P, Sawka A, Imison E. Patient and Physician Perspectives on MSdialog, an Electronic PRO Diary in Multiple Sclerosis. The Patient: Patient-Centered Outcomes Research 2015; 8(6): 541-550.

91. Lang M, Mayr M, Ringbauer S, Cepek L. PatientConcept App: Key Characteristics, Implementation, and its Potential Benefit. Neurol Ther 2019; 8(1): 147-154.

92. Simblett SK, Evans J, Greer B, Curtis H, Matcham F, Radaelli M et al. Engaging across dimensions of diversity: A cross-national perspective on mHealth tools for managing relapsing remitting and progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019; 32: 123-132.

93. Fischer A, Schroder J, Vettorazzi E, Wolf OT, Pottgen J, Lau S et al. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. The Lancet Psychiatry 2015; 2(3): 217-223.

94. Cooper CL, Hind D, Parry GD, Isaac CL, Dimairo M, O'Cathain A et al. Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. Trials [Electronic Resource] 2011; 12: 259.

95. Charvet LE, Yang J, Shaw MT, Sherman K, Haider L, Xu J et al. Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. PLoS ONE [Electronic Resource] 2017; 12(5): e0177177.

96. Charvet LE, Kasschau M, Datta A, Knotkova H, Stevens MC, Alonzo A et al. Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) for clinical trials: guidelines for technology and protocols. Frontiers in Systems Neuroscience 2015; 9: 26.

97. Baker M, van Beek J, Gossens C. Digital health: Smartphone-based monitoring of multiple sclerosis using Floodlight nature research 2020.

98. Dillenseger A, Ziemssen T. "Miss alles, was sich messen lässt". DNP - Der Neurologe & Psychiater 2020; 21(4): 37-41.

99. Twomey C, O'Reilly G, Meyer B. Effectiveness of an individually-tailored computerised CBT programme (Deprexis) for depression: A meta-analysis. Psychiatry Res 2017; 256: 371-377.

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

101. Midaglia L, Mulero P, Montalban X, Graves J, Hauser SL, Julian L et al. Adherence and Satisfaction of Smartphone- and Smartwatch-Based Remote Active Testing and Passive Monitoring in People With Multiple Sclerosis: Nonrandomized Interventional Feasibility Study. Journal of Medical Internet Research 2019; 21(8): e14863.

102. Lupton D. Self-tracking, health and medicine. Health Sociology Review 2017; 26(1): 1-5.

103. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of "No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018; 20: 231-238.

104. Freedland KE, King AC, Ambrosius WT, Mayo-Wilson E, Mohr DC, Czajkowski SM et al. The selection of comparators for randomized controlled trials of health-related behavioral interventions: recommendations of an NIH expert panel. J Clin Epidemiol 2019; 110: 74-81.

105. Beintner I, Backes B, Voderholzer U. Welches digitale Angebot für wen? DNP - Der Neurologe & Psychiater 2020; 21(2): 43.

106. Pfeifer AC, Uddin R, Schroder-Pfeifer P, Holl F, Swoboda W, Schiltenwolf M. Mobile Application-Based Interventions for Chronic Pain Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effectiveness. J Clin Med 2020; 9(11).

107. Carl G. Digitale Gesundheitsanwendungen" auf dem Markt. NeuroTransmitter 2020; 31(11): 9.

108. BVMed. Erste DiGA-Erfahrungen in Deutschland - Interview mit BVMed-Digitalexpertin Natalie Gladkov [online]. [Zugriff: 28.12.2021]. URL: www.bvmed.de/de/versorgung/digitalhealth/digitale-medizinprodukte/erste-diga-erfahrungen-in-deutschland-interview-mit-bvmed-digitalexpertin-natalie-gladkov.

109. Aru M. E-Gesundheit in Estland: Die elektronische Patientenakte. Hamburg: 2019. (eHealth Day Hamburg, 29.08.2019). URL: https://www.ehealth-hamburg.de/fileadmin/user_upload/WS_III_Estland_Mari_Aru.pdf.

110. Spath C, Hapke U, Maske U, Schroder J, Moritz S, Berger T et al. Characteristics of participants in a randomized trial of an Internet intervention for depression (EVIDENT) in comparison to a national sample (DEGS1). Internet Interv 2017; 9: 46-50.

111. Nosthoff AV, Maschewski F. Die Gesellschaft der Wearables: Digitale Verführung und soziale Kontrolle. Nicolai Publishing & Intelligence GmbH; 2019.

112. Salimzadeh Z, Damanabi S, Kalankesh LR, Ferdousi R. Mobile Applications for Multiple Sclerosis: a Focus on Self-Management. Acta Informatica Medica 2019; 27(1): 12-18.

113. Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin MT. Telemedicine and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Literature Review. Journal of Telemedicine &Telecare 2019: 1357633X19840097.

114. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgGassoziierte Erkrankungen - Konsultationfassung. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2020. URL: https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902_MS-LL_Hauptteil_Konsultationsfassung_KKNMS_202008_final.pdf.

115. Gold SM, Enck P, Hasselmann H, Friede T, Hegerl U, Mohr DC et al. Control conditions for randomised trials of behavioural interventions in psychiatry: a decision framework. Lancet Psychiatry 2017; 4(9): 725-732.

116. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.

117. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

118. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

119. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (Suppl 1): 25-27.

120. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. Stat Med 2015; 34(7): 1097-1116.

121. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.

122. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Int J Technol Assess Health Care 2013; 29(2): 117-122.

123. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.

124. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.

125. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

126. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. mit Registereintrag_255_Effectiveness of web-based treatment for depression in patients with neurologic disorders [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.03.2015 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663649.

127. Hertie Foundation. Effectiveness of a fatigue management programme for patients with multiple sclerosis (MS) [online]. In: ISRCTN registry. 21.03.2018 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN25692173.

128. Stony Brook University. mit Registereintrag_192_Computerized cognitive exercise training treatment for adults with multiple sclerosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.11.2015 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141386.

129. Brighton and Sussex University Hospitals N. H. S. Trust. mit Registereintrag_105_A randomised study of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis [online]. In: ISRCTN registry. 25.01.2017 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN54901925.

130. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. mit Volltext_Nasseri_2020_Evidence based patient information and smartphone accelerometry to enhance physical activity in MS (PIA) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2017 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114293.

131. Chirra M, Marsili L, Wattley L, Sokol LL, Keeling E, Maule S et al. Telemedicine in Neurological Disorders: Opportunities and Challenges. Telemed J E Health 2019; 25(7): 541-550.

132. Edwards-Stewart A, Alexander C, Armstrong CM, Hoyt T, O'Donohue W. Mobile applications for client use: Ethical and legal considerations. Psychol Serv 2019; 16(2): 281-285.

133. Cvrkel T. The ethics of mHealth: Moving forward. J Dent 2018; 74 Suppl 1: S15-S20.

134. Schmietow B, Marckmann G. Mobile health ethics and the expanding role of autonomy. Med Health Care Philos 2019; 22(4): 623-630.

135. Abbasgholizadeh Rahimi S, Menear M, Robitaille H, Legare F. Are mobile health applications useful for supporting shared decision making in diagnostic and treatment decisions? Glob Health Action 2017; 10(sup3): 1332259.

136. Kwan V, Hagen G, Noel M, Dobson K, Yeates K. Healthcare at Your Fingertips: The Professional Ethics of Smartphone Health-Monitoring Applications. Ethics & Behavior 2017; 27(8): 615-631.

137. Ho A, Quick O. Leaving patients to their own devices? Smart technology, safety and therapeutic relationships. BMC Med Ethics 2018; 19(1): 18.

138. Fangerau H, Griemmert M, Albrecht U-V. Gesundheits-Apps und Ethik. In: Albrecht U-V (Ed). Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA). Hannover: Medizinische Hochschule Hannover; 2016.

139. Carter A, Liddle J, Hall W, Chenery H. Mobile Phones in Research and Treatment: Ethical Guidelines and Future Directions. JMIR Mhealth Uhealth 2015; 3(4): e95.

140. Karcher NR, Presser NR. Ethical and legal issues addressing the use of mobile health (mHealth) as an adjunct to psychotherapy. United Kingdom: Taylor & Francis; 2018.

141. Lucivero F, Jongsma KR. A mobile revolution for healthcare? Setting the agenda for bioethics. J Med Ethics 2018; 44(10): 685-689.

142. Burr C, Morley J. Empowerment or Engagement? Digital Health Technologies for Mental Healthcare. In: Burr C, Milano S (Ed). The 2019 Yearbook of the Digital Ethics Lab. Springer International Publishing; 2020.

143. Morley J, Floridi L. The Limits of Empowerment: How to Reframe the Role of mHealth Tools in the Healthcare Ecosystem. Sci Eng Ethics 2020; 26(3): 1159-1183.

144. Schairer CE, Rubanovich CK, Bloss CS. How Could Commercial Terms of Use and Privacy Policies Undermine Informed Consent in the Age of Mobile Health? AMA J Ethics 2018; 20(9): E864-872.

145. Gross D, Schmidt M. [Ethical perspectives on Ehealth and health apps : Is all that is achievable desirable?]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(3): 349-357.

146. Tonheim AN, Babic A. Assessing Information Needs for a Personal Multiple Sclerosis Application. Stud Health Technol Inform 2018; 247: 486-490.

147. von Zezschwitz F. Neue regulatorische Herausforderungen für Anbieter von Gesundheits-Apps. Medizinrecht 2020; 38(3): 196-201.

148. Medizinprodukte. BfAu. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/DVG/_node.htm.

149. Spickhoff A. § 630a BGB Rn. 12 – 18 und 36 – 46, § 2 Rn. 1-2, § 3 Rn. 3, § 6 Rn. 2-4 und 5-7, § 9 Rn. 2 und 9-10 MPG. München: C.H. Beck; 2018 (Medizinrecht Kommentar).

150. Erbs G, Kohlhaas M. § 19 Rn. 1, § 20 Rn. 1-4 MPG. München: C.H. Beck; 2020. (Kurzkommentar zu strafrechtlichen Nebengesetzen.).

151. Schild. BeckOK- Datenschutzrecht. München: C.H. Beck; 2020.

152. Katzenmeier C. Big Data, E-Health, M-Health, KI und Robotik in der Medizin. Medizinrecht 2019; 37(4): 259-271.

153. Rübsamen K. Rechtliche Rahmenbedingungen für mobileHealth. Medizinrecht 2015; 33(7): 485-491.

154. Kunz T, Lange B, Selzer A. [Digital public health: data protection and data security]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; 63(2): 206-214.

155. Kügel W, Pannenbecker A. § 14 Grundzüge des Arzneimittel- und Medizinproduktrechts In: Clausen T, Schroeder-Printzen J (Ed). Münchener Anwaltshandbuch Medizinrecht. München: C.H. Beck; 2020. S. 337 ff.

156. Förster. Beck OK - BGB, §§ 823 ff. München: C.H. Beck; 2020.

157. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 [online]. [Zugriff: 27.09.2021]. URL: www.training.cochrane.org/handbook.

158. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

159. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

160. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [41] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 100). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 100: Domänen des EUnetHTA Core Models

EUnetHTA-Domäne	**Informationen in den Abschnitten**
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	**Hintergrund** Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	**Nutzenbewertung** Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Kapitel A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	**Gesundheitsökonomische Bewertung** Abschnitt 3.2; Kapitel 4.7; Abschnitt A2.2; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	**Ethische Aspekte** Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3.1; Abschnitt A5.1
Patient and Social aspects (SOC)	**Soziale Aspekte** Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.3.2; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	**Rechtliche Aspekte** Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.3.2; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	**Organisatorische Aspekte** Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.3.2; Abschnitt A5.4

A9 Studienlisten

A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A9.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Apolinario-Hagen J, Menzel M, Hennemann S, Salewski C. Acceptance of Mobile Health Apps for Disease Management Among People With Multiple Sclerosis: Web-Based Survey Study. JMIR Form Res 2018; 2(2): e11977.

Goodwin R, Lincoln N, das Nair R, Bateman A. External memory aids for memory problems in people with multiple sclerosis: A systematic review. Neuropsychol Rehabil 2017; 27(8): 1081-1102.

Lavorgna L, Brigo F, Moccia M, Leocani L, Lanzillo R, Clerico M et al. e-Health and multiple sclerosis: An update. Mult Scler 2018; 24(13): 1657-1664.

Salimzadeh Z, Damanabi S, Kalankesh LR, Ferdousi R. Mobile Applications for Multiple Sclerosis: a Focus on Self-Management. Acta Inform Med 2019; 27(1): 12-18.

Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin MT. Telemedicine and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Literature Review. J Telemed Telecare 2019: 1357633x19840097.Liste der ausgeschlossenen

A9.1.2 Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht EN1

Muller R, Gertz KJ, Molton IR, Terrill AL, Bombardier CH, Ehde DM et al. Effects of a Tailored Positive Psychology Intervention on Well-Being and Pain in Individuals With Chronic Pain and a Physical Disability: A Feasibility Trial. Clinical Journal of Pain 2016; 32(1): 32-44.

Nicht EN2

The effectiveness of computer-based cognitive rehabilitation in executive functions in patients with multiple sclerosis. Journal of kermanshah university of medical sciences 2019; 23(1).

Alschuler KN, Arewasikporn A, Nelson IK, Molton IR, Ehde DM. Promoting resilience in individuals aging with multiple sclerosis: Results from a pilot randomized controlled trial. Rehabilitation Psychology 2018; 63(3): 338-348.

Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Niccolai C, Hakiki B et al. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. Multiple Sclerosis 2014; 20(1): 91-98.

Beckner V, Howard I, Vella L, Mohr DC. Telephone-administered psychotherapy for depression in MS patients: moderating role of social support. Journal of Behavioral Medicine 2010; 33(1): 47-59.

Beckner V, Vella L, Howard I, Mohr DC. Alliance in two telephone-administered treatments: relationship with depression and health outcomes. Journal of Consulting &Clinical Psychology 2007; 75(3): 508-512.

Boeschoten RE, Dekker J, Uitdehaag BM, Beekman AT, Hoogendoorn AW, Collette EH et al. Internet-based treatment for depression in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Multiple Sclerosis 2017; 23(8): 1112-1122.

Bogosian A, Chadwick P, Windgassen S, Norton S, McCrone P, Mosweu I et al. Distress improves after mindfulness training for progressive MS: A pilot randomised trial. Multiple Sclerosis 2015; 21(9): 1184-1194.

Cavalera C, Rovaris M, Mendozzi L, Pugnetti L, Garegnani M, Castelnuovo G et al. Online meditation training for people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Multiple Sclerosis 2019; 25(4): 610-617.

Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nistico R, Chiriaco C, Pirritano D et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. Neurorehabilitation &Neural Repair 2013; 27(4): 284-295.

Dana A, Rafiee S, Gholami A. Motor reaction time and accuracy in patients with multiple sclerosis: effects of an active computerized training program. Neurological Sciences 2019; 40(9): 1849-1854.

De Luca R, Russo M, Gasparini S, Leonardi S, Foti Cuzzola M, Sciarrone F et al. Do people with multiple sclerosis benefit from PC-based neurorehabilitation? A pilot study. Applied Neuropsychology 2019; Adult.: 1-9.

Dlugonski D, Motl RW, Mohr DC, Sandroff BM. Internet-delivered behavioral intervention to increase physical activity in persons with multiple sclerosis: sustainability and secondary outcomes. Psychology Health &Medicine 2012; 17(6): 636-651.

Egner A, Phillips VL, Vora R, Wiggers E. Depression, fatigue, and health-related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: results from an exploratory telerehabilitation study. Neurorehabilitation 2003; 18(2): 125-133.

Feys P, Moumdjian L, Van Halewyck F, Wens I, Eijnde BO, Van Wijmeersch B et al. Effects of an individual 12-week community-located "start-to-run"program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2019; 25(1): 92-103.

Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, Capra R, Stampatori C, Pagani E et al. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. Radiology 2012; 262(3): 932-940.

Flachenecker P, Meissner H, Frey R, Guldin W. Neuropsychological Training of Attention Improves MS-Related Fatigue: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study. European Neurology 2017; 78(5-6): 312-317.

Frevel D, Maurer M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. European journal of physical &rehabilitation medicine 2015; 51(1): 23-30.

Ghahari S, Leigh Packer T, Passmore AE. Effectiveness of an online fatigue self-management programme for people with chronic neurological conditions: a randomized controlled trial. Clinical Rehabilitation 2010; 24(8): 727-744.

Glusman MB. A double-blind randomized intervention to reduce distress from perceived cognitive impairment in multiple sclerosis. Dissertation abstracts international: section B: the sciences and engineering 2020; 81(2-b): No Pagination Specified.

Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. Restorative Neurology &Neuroscience 2007; 25(1): 33-43.

Kahraman T, Savci S, Ozdogar AT, Gedik Z, Idiman E. Physical, cognitive and psychosocial effects of telerehabilitation-based motor imagery training in people with multiple sclerosis: A randomized controlled pilot trial. Journal of Telemedicine &Telecare 2019: 1357633X18822355.

Kannan M, Hildebrand A, Hugos CL, Chahine R, Cutter G, Cameron MH. Evaluation of a web-based fall prevention program among people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019; 31: 151-156.

Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW. Efficacy of a behavioral intervention for reducing sedentary behavior in persons with multiple sclerosis: a pilot examination. American Journal of Preventive Medicine 2014; 47(5): 613-616.

Landtblom AM, Guala D, Martin C, Olsson-Hau S, Haghighi S, Jansson L et al. RebiQoL: A randomized trial of telemedicine patient support program for health-related quality of life and adherence in people with MS treated with Rebif. PLoS ONE [Electronic Resource] 2019; 14(7): e0218453.

Leavitt VM, Riley CS, De Jager PL, Bloom S. eSupport: Feasibility trial of telmhealth support group participation to reduce loneliness in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2019.

Malcomson KS, Dunwoody L, Lowe-Strong AS. Psychosocial interventions in people with multiple sclerosis: a review. Journal of Neurology 2007; 254(1): 1-13.

Manglani HR, Samimy S, Schirda B, Nicholas JA, Prakash RS. Effects of 4-week mindfulness training versus adaptive cognitive training on processing speed and working memory in multiple sclerosis. Neuropsychology 2020; 30: 30.

Maurer M, Schuh K, Seibert S, Baier M, Hentschke C, Streber R et al. A randomized study to evaluate the effect of exercise on fatigue in people with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod. Multiple Sclerosis Journal Experimental Translational &Clinical 2018; 4(1): 2055217318756688.

Mendozzi, Pugnetti L, Motta A, Barbieri E, Gambini A, Cazzullo CL. Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. Italian journal of neurological sciences 1998; 19: S431-s438.

Mercier HW, Ni P, Houlihan BV, Jette AM. Differential Impact and Use of a Telmhealth Intervention by Persons with MS or SCI. American Journal of Physical Medicine &Rehabilitation 2015; 94(11): 987-999.

Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, Konitsiotis S, Ntoskou A, Bakirtzis C et al. Do Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients benefit from Computer- based cognitive neurorehabilitation? A randomizedsham controlled trial. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020; 39: 101932.

Messinis L, Nasios G, Kosmidis MH, Zampakis P, Malefaki S, Ntoskou K et al. Efficacy of a Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation Intervention in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Behavioural Neurology 2017; 2017: 5919841.

Mohr DC, Cox D, Merluzzi N. Self-infection anxiety training: A treatment for patients unable to self-inject injectable medications. Multiple Sclerosis 2005; 11(2): 182-185.

Moss-Morris R, McCrone P, Yardley L, van Kessel K, Wills G, Dennison L. A pilot randomised controlled trial of an Internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. Behaviour Research &Therapy 2012; 50(6): 415-421.

Motl RW, Dlugonski D, Wojcicki TR, McAuley E, Mohr DC. Internet intervention for increasing physical activity in persons with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2011; 17(1): 116-128.

Motl RW, Hubbard EA, Bollaert RE, Adamson BC, Kinnett-Hopkins D, Balto JM et al. Randomized controlled trial of an e-learning designed behavioral intervention for increasing physical activity behavior in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal Experimental Translational &Clinical 2017; 3(4): 2055217317734886.

Ozdogar AT, Ertekin O, Kahraman T, Yigit P, Ozakbas S. Effect of video-based exergaming on arm and cognitive function in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020; 40: 101966.

Paul L, Coulter EH, Miller L, McFadyen A, Dorfman J, Mattison PG. Web-based physiotherapy for people moderately affected with Multiple Sclerosis; quantitative and qualitative data from a randomized, controlled pilot study. Clinical Rehabilitation 2014; 28(9): 924-935.

Paul L, Renfrew L, Freeman J, Murray H, Weller B, Mattison P et al. Web-based physiotherapy for people affected by multiple sclerosis: a single blind, randomized controlled feasibility study. Clinical Rehabilitation 2019; 33(3): 473-484.

Pedulla L, Brichetto G, Tacchino A, Vassallo C, Zaratin P, Battaglia MA et al. Adaptive vs. non-adaptive cognitive training by means of a personalized App: a randomized trial in people with multiple sclerosis. Journal of Neuroengineering &Rehabilitation 2016; 13(1): 88.

Perez-Martin MY, Gonzalez-Platas M, Eguia-Del Rio P, Croissier-Elias C, Jimenez Sosa A. Efficacy of a short cognitive training program in patients with multiple sclerosis. Neuropsychiatric Disease &Treatment 2017; 13: 245-252.

Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Randomized controlled trial of a behavioral intervention targeting symptoms and physical activity in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2014; 20(5): 594-601.

Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Klaren RE, Motl RW. Internet-delivered lifestyle physical activity intervention improves body composition in multiple sclerosis: preliminary evidence from a randomized controlled trial. Archives of Physical Medicine &Rehabilitation 2014; 95(7): 1283-1288.

Plow M, Bethoux F, Mai K, Marcus B. A formative evaluation of customized pamphlets to promote physical activity and symptom self-management in women with multiple sclerosis. Health Education Research 2014; 29(5): 883-896.

Plow M, Finlayson M, Liu J, Motl RW, Bethoux F, Sattar A. Randomized Controlled Trial of a Telephone-Delivered Physical Activity and Fatigue Self-management Interventions in Adults With Multiple Sclerosis. Archives of Physical Medicine &Rehabilitation 2019; 100(11): 2006-2014.

Pusswald G, Mildner C, Zebenholzer K, Auff E, Lehrner J. A neuropsychological rehabilitation program for patients with Multiple Sclerosis based on the model of the ICF. Neurorehabilitation 2014; 35(3): 519-527.

Sandroff BM, Klaren RE, Pilutti LA, Dlugonski D, Benedict RH, Motl RW. Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis. Journal of Neurology 2014; 261(2): 363-372.

Sharifi A, Yazdanbakhsh K, Momeni K. The effectiveness of computer-based cognitive rehabilitation in executive functions in patients with multiple sclerosis. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences 2019; 23(1): e83092.

Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. Journal of the Neurological Sciences 2004; 222(1-2): 99-104.

Stuifbergen AK, Becker H, Perez F, Morison J, Kullberg V, Todd A. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. Clinical Rehabilitation 2012; 26(10): 882-893.

Stuifbergen AK, Becker H, Perez F, Morrison J, Brown A, Kullberg V et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation in persons with multiple sclerosis: Results of a multi-site randomized controlled trial with six month follow-up. Disability &Health Journal 2018; 11(3): 427-434.

Tallner A, Streber R, Hentschke C, Morgott M, Geidl W, Maurer M et al. Internet-Supported Physical Exercise Training for Persons with Multiple Sclerosis-A Randomised, Controlled Study. International Journal of Molecular Sciences 2016; 17(10): 30.

Tollar J, Nagy F, Toth BE, Torok K, Szita K, Csutoras B et al. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical-Motor Symptoms. Medicine &Science in Sports &Exercise 2020; 52(5): 1007-1014.

Turner AP, Hartoonian N, Sloan AP, Benich M, Kivlahan DR, Hughes C et al. Improving fatigue and depression in individuals with multiple sclerosis using telephone-administered physical activity counseling. Journal of Consulting &Clinical Psychology 2016; 84(4): 297-309.

Turner AP, Sloan AP, Kivlahan DR, Haselkorn JK. Telephone counseling and home telmhealth monitoring to improve medication adherence: results of a pilot trial among individuals with multiple sclerosis. Rehabilitation Psychology 2014; 59(2): 136-146.

Nicht EN 3

van Kessel K, Wouldes T, Moss-Morris R. A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSInvigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. Clinical Rehabilitation 2016; 30(5): 454-462.

Nicht EN 4

Hancock LM, Bruce JM, Bruce AS, Lynch SG. Processing speed and working memory training in multiple sclerosis: a double-blind randomized controlled pilot study. Journal of Clinical &Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society 2015; 37(2): 113-127.

Janssen A, Boster A, Lee H, Patterson B, Prakash RS. The effects of video-game training on broad cognitive transfer in multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. Journal of Clinical &Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society 2015; 37(3): 285-302.

Parisi L, Rocca MA, Valsasina P, Panicari L, Mattioli F, Filippi M. Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. Brain Imaging &Behavior 2014; 8(3): 387-393.

Settle JR, Maloni HW, Bedra M, Finkelstein J, Zhan M, Wallin MT. Monitoring medication adherence in multiple sclerosis using a novel web-based tool: A pilot study. Journal of Telemedicine &Telecare 2016; 22(4): 225-233.

Settle JR, Robinson SA, Kane R, Maloni HW, Wallin MT. Remote cognitive assessments for patients with multiple sclerosis: a feasibility study. Multiple Sclerosis 2015; 21(8): 1072-1079.

Nicht EN 5

Abdollahpour I, Nedjat S, Mansournia MA, Sahraian MA, Kaufman JS. Estimating the Marginal Causal Effect of Fish Consumption during Adolescence on Multiple Sclerosis: A Population-Based Incident Case-Control Study. Neuroepidemiology 2018; 50(3-4): 111-118.

Dennett R, Coulter E, Paul L, Freeman J. A qualitative exploration of the participants'experience of a web-based physiotherapy program for people with multiple sclerosis: Does it impact on the ability to increase and sustain engagement in physical activity? Disability &Rehabilitation 2019: 1-8.

Tallner A, Tzschoppe R, Peters S, Maurer M, Pfeifer K. Web-based physical acticity enhancement in persons with multiple sclerosis. [German]. Neurologie und Rehabilitation 2013; 19(1): 35-46.

Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stocklin M, Gschwind L, Opwis K et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. Restorative Neurology &Neuroscience 2009; 27(3): 225-235.

Nicht EN 6

Zare H. The effect of computerized cognitive rehabilitation on everyday memory function in Multiple Sclerosis patients. Advances in cognitive science 2019; 20(4): 1-9.

Nicht EN7

Sherter AL. Disease management on the Web. Health Data Management 1998; 6(10): 34, 36, 38.

A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A9.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

keine

A9.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht EN 2

Avery G, Cook D, Talens S. The Impact of a Telephone-Based Chronic Disease Management Program on Medical Expenditures. Popul Health Manag 2016; 19(3): 156-162.

Nicht EÖ1

Babbage DR, van Kessel K, Drown J, Thomas S, Sezier A, Thomas P et al. MS Energize: Field trial of an app for self-management of fatigue for people with multiple sclerosis. Internet Interv 2019; 18: 100291.

D'Hooghe M, Van Gassen G, Kos D, Bouquiaux O, Cambron M, Decoo D et al. Improving fatigue in multiple sclerosis by smartphone-supported energy management: The MS TeleCoach feasibility study. Mult Scler Relat Disord 2018; 22: 90-96.

A9.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten

Abbasgholizadeh Rahimi S, Menear M, Robitaille H, Legare F. Are mobile health applications useful for supporting shared decision making in diagnostic and treatment decisions? Glob Health Action 2017; 10(sup3): 1332259.

Abbasi R, Zare S, Ahmadian L. Investigating the attitude of patients with chronic diseases about using mobile health. Int J Technol Assess Health Care 2020; 36(2): 139-144.

Burr C, Morley J. Empowerment or Engagement? Digital Health Technologies for Mental Healthcare. In: Burr C, Milano S (Ed). The 2019 Yearbook of the Digital Ethics Lab. Springer International Publishing; 2020.

Carter A, Liddle J, Hall W, Chenery H. Mobile Phones in Research and Treatment: Ethical Guidelines and Future Directions. JMIR Mhealth Uhealth 2015; 3(4): e95.

Chirra M, Marsili L, Wattley L, Sokol LL, Keeling E, Maule S et al. Telemedicine in Neurological Disorders: Opportunities and Challenges. Telemed J E Health 2019; 25(7): 541-550.

Cvrkel T. The ethics of mHealth: Moving forward. J Dent 2018; 74 Suppl 1: S15-S20.

Edwards-Stewart A, Alexander C, Armstrong CM, Hoyt T, O'Donohue W. Mobile applications for client use: Ethical and legal considerations. Psychol Serv 2019; 16(2): 281-285.

Fangerau H, Griemmert M, Albrecht U-V. Gesundheits-Apps und Ethik. In: Albrecht U-V (Ed). Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA). Hannover: Medizinische Hochschule Hannover; 2016.

Giunti G, Kool J, Rivera Romero O, Dorronzoro Zubiete E. Exploring the Specific Needs of Persons with Multiple Sclerosis for mHealth Solutions for Physical Activity: Mixed-Methods Study. JMIR Mhealth Uhealth 2018; 6(2): e37.

Greiner P, Sawka A, Imison E. Patient and Physician Perspectives on MSdialog, an Electronic PRO Diary in Multiple Sclerosis. Patient 2015; 8(6): 541-550.

Gross D, Schmidt M. [Ethical perspectives on Mhealth and health apps: Is all that is achievable desirable?]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(3): 349-357.

Ho A, Quick O. Leaving patients to their own devices? Smart technology, safety and therapeutic relationships. BMC Med Ethics 2018; 19(1): 18.

Karcher NR, Presser NR. Ethical and legal issues addressing the use of mobile health (mHealth) as an adjunct to psychotherapy. United Kingdom: Taylor & Francis; 2018.

Krieger WH. Medical apps: public and academic perspectives. Perspect Biol Med 2013; 56(2): 259-273.

Kwan V, Hagen G, Noel M, Dobson K, Yeates K. Healthcare at Your Fingertips: The Professional Ethics of Smartphone Health-Monitoring Applications. Ethics & Behavior 2017; 27(8): 615-631.

Lucivero F, Jongsma KR. A mobile revolution for healthcare? Setting the agenda for bioethics. J Med Ethics 2018; 44(10): 685-689.

Morley J, Floridi L. The Limits of Empowerment: How to Reframe the Role of mHealth Tools in the Healthcare Ecosystem. Sci Eng Ethics 2020; 26(3): 1159-1183.

Schairer CE, Rubanovich CK, Bloss CS. How Could Commercial Terms of Use and Privacy Policies Undermine Informed Consent in the Age of Mobile Health? AMA J Ethics 2018; 20(9): E864-872.

Schmietow B, Marckmann G. Mobile health ethics and the expanding role of autonomy. Med Health Care Philos 2019; 22(4): 623-630.

Skar L, Soderberg S. The importance of ethical aspects when implementing mhealth services in healthcare: A discussion paper. J Adv Nurs 2018; 74(5): 1043-1050.

Winberg C, Kylberg M, Pettersson C, Harnett T, Hedvall PO, Mattsson T et al. The Use of Apps for Health in Persons with Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease and Stroke - Barriers and Facilitators. Stud Health Technol Inform 2017; 242: 638-641.

A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten

Abbasi R, Zare S, Ahmadian L. Investigating the attitude of patients with chronic diseases about using mobile health. Int J Technol Assess Health Care 2020; 36(2): 139-144.

Apolinario-Hagen J, Menzel M, Hennemann S, Salewski C. Acceptance of Mobile Health Apps for Disease Management Among People With Multiple Sclerosis: Web-Based Survey Study. JMIR Form Res 2018; 2(2): e11977 p.1.

Babbage DR, van Kessel K, Drown J, Thomas S, Sezier A, Thomas P, Kersten P. MS Energize: Field trial of an app for self-management of fatigue for people with multiple sclerosis. Internet Interv 2019; 18: 100291

Chirra M, Marsili L, Wattley L, Sokol LL, Keeling E, Maule S et al. Telemedicine in Neurological Disorders: Opportunities and Challenges. Telemedicine and e-Health 2019; 25(7): 541-550

Giunti G, Mylonopoulou V, Rivera Romero, O. More Stamina, a Gamified mhealth Solution for Persons with Multiple Sclerosis: Research Through Design. JMIR Mhealth Uhealth 2018; 6(3): e51 p.1.

Giunti G, Guisado Fernández E, Dorronzoro Zubiete E, Rivera Romero O. Supply and Demand in mhealth Apps for Persons With Multiple Sclerosis: Systematic Search in App Stores and Scoping Literature Review. JMIR Mhealth Uhealth 2018; 6(5): e10512 p.1.

Giunti G, Kool J, Rivera Romero O, Dorronzoro Zubiete E. Exploring the Specific Needs of Persons with Multiple Sclerosis for mhealth Solutions for Physical Activity: Mixed-Methods Study. JMIR mhealth and uHealth 2018; 6(2): e37 p.1.

Greiner P, Sawka A, Imison E. Patient and Physician Perspectives on MSdialog, an Electronic PRO Diary in Multiple Sclerosis. Patient 2015; 8(6): 541-50.

Griffin N, Kehoe M. A questionnaire study to explore the views of people with multiple sclerosis of using smartphone technology for health care purposes. Disability and Rehabilitation 2018; 40(12): 1434-1442

Karnoe A, Kayser L, Skovgaard L. Identification of Factors That Motivate People With Multiple Sclerosis to Participate in Digital Data Collection in Research: Sequential Mixed Methods Study. JMIR Hum Factors 2019; 6(4):e13295 p.1.

Kascak L. Development and validation of the universal design mobile interface guidelines through a mHealth application for individuals aging with multiple sclerosis. Georgia Institute of Technology; 2018. (Georgia Institute of Technology). URL: https://smartech.gatech.edu/handle/1853/61666.

Lang M, Mayr M, Ringbauer S, Cepek L. PatientConcept App: Key Characteristics, Implementation, and its Potential Benefit. Neurol Ther 2019; 8:147-154.

Marrie RA, Salter A, Tyry T, Fox R, Cutter GR. Preferred Sources of Health Information in Persons with Multiple Sclerosis: Degree of Trust and Information Sought. J Med Internet Res 2013; 15(4): e67 p.1.

Marrie RA, Leung S, Tyry T, Cutter GR, Fox R, Salter A. Use of mhealth and mhealth technology by persons with multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders 2019; 27: 13-19.

Marziniak M, Brichetto G, Feys P, Meyding-Lamadé U, Vernon K, Meuth SG. The Use of Digital and Remote Communication Technologies as a Tool for Multiple Sclerosis Management: Narrative Review. JMIR Rehabil Assist Technol 2018; 5(1): e5 p.1.

Matthews PM, Block VJ, Leocani L, E-health and multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2020; 33: 271-276.

Moss-Morris R, McCrone P, Yardley L, van Kessel K, Wills G, Dennison L. A pilot randomised controlled trial of an Internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. Behav Res Ther 2012; 50(6): 415-21.

Paul L, Coulter EH, Miller L, McFayden A, Dorfman J, Mattison PGG. Web-based physiotherapy for people moderately affected with Multiple Sclerosis; quantitative and qualitative data from a randomized, controlled pilot study. Clinical Rehabilitation 2014; 28(9): 924-935.

Ruzic L, Mahajan HP, Sanford JA. Universally Designed mhealth App for Individuals Aging with Multiple Sclerosis. SMART ACCESSIBILITY 2018: The Third International Conference on Universal Accessibility in the Internet of Things and Smart Environments. IARIA, 2018.

Ruzic L, Sanford JA. Needs Assessment—mhealth Applications for People Aging with Multiple Sclerosis. J Healthc Inform Res 2018; 2: 71-98.

Salimzadeh Z, Damanabi S, Kalankesh LR, Ferdousi R. Mobile Applications for Multiple Sclerosis: a Focus on Self-Management. Acta Inform Med 2019; 27(1): 12-18.

Savage N. Privacy: The myth of anonymity. Nature 2016; 537(7619): S70-2.

Simblett SK, Evans J, Greer B, Curtis H, Matcham F, Radaelli M et al. Engaging across dimensions of diversity: A cross-national perspective on mhealth tools for managing relapsing remitting and progressive multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders 2019; 32: 123-132.

Tao H, McRoy S, Wang L. Would mobile health be a solution to rehospitalization? Nurs Health Sci 2017; 19(2): 188-190.

Thirumalai M, Rimmer JH, Johnson G, Wilroy J, Young H-J, Mehta T, Lai B. TEAMS (Tele-Exercise and Multiple Sclerosis), a Tailored Telerehabilitation mhealth App: Participant-Centered Development and Usability Study. JMIR Mhealth Uhealth 2018; 6(5): e10181 p.1.

Thomas S, Pulman A, Thomas P, Collard S, Jiang N, Dogan H, et al. Digitizing a Face-to-Face Group Fatigue Management Program: Exploring the Views of People With Multiple Sclerosis and Health Care Professionals Via Consultation Groups and Interviews. JMIR Form Res 2019; 3(2): e10951 p.1.

Tonheim AN, Babic A. Assessing Information Needs for a Personal Multiple Sclerosis Application. Stud Health Technol Inform 2018; 247: 486-490.

Turner AP, Sloan AP, Kivlahan DR, Haselkorn JK. Telephone Counseling and Home Telmhealth Monitoring to Improve Medication Adherence: Results of a Pilot Trial Among Individuals With Multiple Sclerosis. Rehabil Psychol 2014; 59(2): 136-46.

Winberg C., Kylberg M, Pettersson C, Harnett T, Hedvall PO, Mattsson T, Mansson LE. The Use of apps for health in persons with Multiple Sclerosis, Parkinson's disease and stroke - barriers and facilitators. Studies in Health Technology and Informatics 2017; 242: 638-641.

Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin MT. Telemedicine and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Literature Review. J Telemed Telecare 2019; 0(0): 1-14.

A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA). [Zugriff. 12.11.2020]. https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/DVG/_node.html.

Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzestexte. [Zugriff. 12.11.2020]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/medizinprodukte-eu-anpassungsgesetz.html.

Bundesministerium für Gesundheit. Medizinprodukte. Neue EU-Verordnung. [Zugriff: 12.11.2020]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/medizinprodukte/neue-eu-verordnungen.html.

Bürgerliches Gesetzbuch (BGB). § 280 Schadensersatz wegen Pflichtverletzung [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/__630a.html.

Bürgerliches Gesetzbuch (BGB). § 630a Vertragstypische Pflichten beim Behandlungsvertrag [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/__630a.html.

Bürgerliches Gesetzbuch (BGB). § 823 Schadensersatzpflicht [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/__823.html.

Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Art. 5 Grundsätze für die Verarbeitung personenbezogener Daten. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://dejure.org/gesetze/DSGVO/5.html.

Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Art. 9 Verarbeitung besonderer Kategorien personenbezogener Daten. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://dejure.org/gesetze/DSGVO/9.html.

Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Art. 17 Recht auf Löschung ("Recht auf Vergessenwerden") [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://dejure.org/gesetze/DSGVO/17.html.

Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Art. 25 Datenschutz durch Technikgestaltung und durch datenschutzfreundliche Voreinstellungen [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://dejure.org/gesetze/DSGVO/25.html.

Erbs, G, Kohlaas, M. Kurzkommentar zu strafrechtlichen Nebengesetzen. Band 1. § 19 Rn. 1, § 20 Rn. 1-4 MPG. München: C.H. Beck; 2020.

Gesetz über die Haftung für fehlerhafte Produkte (ProdHaftG). § 1 Haftung [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/prodhaftg/__1.html.

Gesetz über die Haftung für fehlerhafte Produkte (ProdHaftG). § 2 Produkt [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/prodhaftg/__2.html.

Gesetz über Medizinprodukt (MPG). § 2 Anwendungsbereich des Gesetzes [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: www.gesetze-im-internet.de/mpg/__2.html.

Gesetz über Medizinprodukt (MPG). § 3 Begriffsbestimmungen [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: www.gesetze-im-internet.de/mpg/__3.html

Gesetz über Medizinprodukt (MPG). § 6 Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: www.gesetze-im-internet.de/mpg/__6.html

Gesetz über Medizinprodukt (MPG). § 9 CE-Kennzeichnung [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: www.gesetze-im-internet.de/mpg/__9.html

Gesetz über Medizinprodukt (MPG). § 19 Klinische Bewertung, Leistungsbewertung [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: www.gesetze-im-internet.de/mpg/__19.html

Gesetz über Medizinprodukt (MPG). § 20 Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung [online]. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: www.gesetze-im-internet.de/mpg/__20.html

Gsell, B, Krüger, W, Lorenz, S, Reymann, C, Spickhoff, A. Beck Online Großkommentar. § 1 Rn. 25-158, § 2 Rn. 49-59 ProduktHaftG. München: C.H. Beck; 2020.

Habersack, M. Münchner Kommentar BGB. Band 7. § 823 Rn. 916-1044. München: C.H. Beck; 2020.

Hau, W, Poseck, R. Beck OK BGB. § 630a Rn. 14-44 und 124-200; § 280 Rn. 11-30 und 40-70; § 823 Rn. 617 - 784. München: C.H. Beck; 2020.

Henssler, M, Krüger W. Münchener Kommentar BGB. Band 5. § 630a Rn. 8-10, 55-67 und 102-181. München: C.H.Beck, 2020.

Katzenmeier, C. Big Data, E-Health, KI und Robotik in der Medizin. MedR 2019 (37); 259 - 271.

Kühling, J. Datenschutz im Gesundheitsweisen. MedR 2019 (37): 611-622.

Kunz, T, Lange, B, Selzer, A. Datenschutz und Datensicherheit in Digital Public Health. Bundesgesundheitsbl 2020; 206 - 214.

Krüger, W. Münchner Kommentar BGB. Band 2. § 280 Rn. 10 -20. München: C.H. Beck; 2019.

Rübsamen, K. Rechtliche Rahmenbedingungen für mobilmhealth. MedR 2015; 485 - 491.

Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V). § 139e Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen; Verordnungsermächtigung. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__139e.html.

Spickhoff, A. Medizinrecht Kommentar. Band 64. § 630a BGB Rn. 12 - 18 und 36 - 46, § 2 Rn. 1-2, § 3 Rn. 3, § 6 Rn. 2-4 und 5-7, § 9 Rn. 2 und 9-10 MPG. München: C.H. Beck; 2018.

Strafgesetzbuch (StGB). § 229 Fahrlässige Körperverletzung. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/__229.html.

Urs-Vito, A. Verordnung und Erstattung von Gesundheits-Apps: Guter Start, viele Herausforderungen. Deutsches Ärzteblatt 2019; 116 (33-34): A-1470 / B-1216 / C-1199.

Wolff, H. A, Bring, S. Beck OK Datenschutzrecht. Art. 4 Rn. 142-144, Art. 5 Rn. 24-26. Art. 9 Rn. 82-85. Art. 17 Rn. 21-87, Art. 25 Rn. 4-15. München: C.H. Beck; 2020.

Zezschwitz, F. Neue regulatorische Herausforderungen für Anbieter von Gesundheits-Apps. MedR 2020 (38); 196-201.

A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

Abbasi R, Zare S, Ahmadian L. Investigating the attitude of patients with chronic diseases about using mobile health. Int J Technol Assess Health Care 2020; 36(2): 139-144.

Apolinario-Hagen J, Menzel M, Hennemann S, Salewski C. Acceptance of Mobile Health Apps for Disease Management Among People With Multiple Sclerosis: Web-Based Survey Study. JMIR Form Res 2018; 2(2): e11977 p.1.

Simblett SK, Evans J, Greer B, Curtis H, Matcham F, Radaelli M et al. Engaging across dimensions of diversity: A cross-national perspective on mhealth tools for managing relapsing remitting and progressive multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders 2019; 32: 123-132.

A10 Suchstrategien

A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A10.1.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to to April Week 4 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 04, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [158] - High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [159] - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision

Tabelle 101: Suchstrategie Ovid Medline

#	Searches
1	exp multiple sclerosis/
2	(multiple* adj1 sclerosis*).ti,ab.
3	or/1-2
4	tele*.hw.
5	exp internet/
6	video games/
7	exp telephone/
8	exp microcomputers/
9	exp wearable electronic devices/
10	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
11	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
12	or/4-11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)
19	cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or medline or systematic review).tw.

#	Searches
21	meta analysis.pt.
22	or/19-21
23	or/18,22
24	and/3,12,23
25	24 not (comment or editorial).pt.
26	25 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to May 04, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May 04, 2020

Tabelle 102: Suchstrategie Ovid Medline, In-Process Citations, non-indexed, Epub Ahead of Print

#	Searches
1	(multiple* and sclerosis*).ti,ab.
2	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj5 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
3	((video* and (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
4	or/2-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/1,4,8
10	9 not (comment or editorial).pt.
11	10 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to to 2020 May 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [158] - High specificity strategy
- RCT: Wong [158] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

Tabelle 103: Suchstrategie Embase

#	Searches
1	multiple sclerosis/
2	(multiple* adj1 sclerosis*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(internet* or tele* or game* or smart* or tracker* or wearable*).hw.
5	videoconferencing/
6	exp personal computer/
7	accelerometer/
8	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
9	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
10	or/4-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
14	or/11-13
15	and/3,10,14
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp human/)
18	17 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
19	18 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 5 of 12, May 2020
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2020

Tabelle 104: Suchstrategie Cochrane Library

#	Searches
1	[mh "multiple sclerosis"]
2	(multiple* near/1 sclerosis*):ti,ab
3	#1 or #2
4	tele*:kw
5	[mh internet]
6	[mh ^"video games"]
7	[mh telephone]

#	Searches
8	[mh microcomputers]
9	[mh "wearable electronic devices"]
10	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) near/3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)):ti,ab
11	((video* near/1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri?ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*):ti,ab
12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13	#3 and #12
14	#13 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
15	#13 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

Tabelle 105: Suchstrategie Health Technology Assessment Database

#	Searches
1	"multiple sclerosis"[mhe]
2	multiple* AND sclerosis*
3	#2 OR #1
4	tele*[mh]
5	internet[mhe]
6	"video games"[mh]
7	telephone[mhe]
8	microcomputers[mhe]
9	"wearable electronic devices"[mhe]
10	(web* OR computer* OR internet* OR tele* OR online* OR remot*) AND (assisted* OR based* OR delivered* OR supervised* OR program* OR intervention*)
11	(video* AND (gam* OR chat*)) OR exergam* OR telerehabilitation* OR computerised* OR computerized* OR phone* OR accelerometer* OR app OR apps OR digital* OR smart*
12	#11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
13	#12 AND #3

A10.1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Tabelle 106: Suchstrategie ClinicalTrials.gov

Suchstrategie
multiple sclerosis AND (web OR internet OR computer OR computerised OR computerized OR telerehabilitation OR telmhealth OR telephone OR online OR remote OR remotely OR game OR gaming OR video chat OR exergame OR exergames OR exergaming OR accelerometer OR app OR smart OR smartphone OR smartwatch)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Tabelle 107: Suchstrategie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Suchstrategie
multiple sclerosis AND web OR multiple sclerosis AND internet OR multiple sclerosis AND computer* OR multiple sclerosis AND tele* OR multiple sclerosis AND online OR multiple sclerosis AND remot* OR multiple sclerosis AND game* OR multiple sclerosis AND gaming OR multiple sclerosis AND video chat* OR multiple sclerosis AND exergam* OR multiple sclerosis AND accelerometer* OR multiple sclerosis AND app OR multiple sclerosis AND apps OR multiple sclerosis AND smart* OR multiple sclerosis AND digital

A10.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomische Bewertung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 04, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [160] - Emory University (Grady) filter

Tabelle 108: Recherchestrategie Medline, Ökonomie

#	Searches
1	exp multiple sclerosis/
2	(multiple* adj1 sclerosis*).ti,ab.
3	or/1-2

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

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to to 2020 May 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [160] - Embase G

Tabelle 109: Recherchestrategie Embase, Ökonomie

#	Searches
1	multiple sclerosis/
2	(multiple* adj1 sclerosis*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(internet* or tele* or game* or smart* or tracker* or wearable*).hw.
5	videoconferencing/
6	exp personal computer/
7	accelerometer/

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

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

Tabelle 110: Recherchestrategie Health Technology Assessment Database, Ökonomie

#	Searches
1	"multiple sclerosis"[mhe]
2	multiple* AND sclerosis*
3	#2 OR #1
4	tele*[mh]
5	internet[mhe]
6	"video games"[mh]
7	telephone[mhe]
8	microcomputers[mhe]
9	"wearable electronic devices"[mhe]
10	(web* OR computer* OR internet* OR tele* OR online* OR remot*) AND (assisted* OR based* OR delivered* OR supervised* OR program* OR intervention*)
11	(video* AND (gam* OR chat*)) OR exergam* OR telerehabilitation* OR computerised* OR computerized* OR phone* OR accelerometer* OR app OR apps OR digital* OR smart*
12	#11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
13	#12 AND #3

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heesen, Christoph	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Riemann-Lorenz, Karin	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Lühmann, Dagmar	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Muche-Borowski, Cathleen	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Konnopka, Alexander	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Mertz, Marcel	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kahrass, Hannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Beck, Susanne	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Wissenschaftliche Berater

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Temmes, Herbert	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Köpke, Sascha	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Berger, Thomas	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Reviewer / Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Daumer, Martin	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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