

Vaimse tervise veebirakendused

Teaduskirjanduse ülevaade ja soovitused

15. aprill 2022

Tartu Ülikool

Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

2022

Raporti koostas Mikk Jürisson, TÜ rahvatervishoiu kaasprofessor

Viide raportile: Jürisson, M. Vaimse tervise veebirakendused: teaduskirjanduse ülevaade ja soovitused.
Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022

ISBN 978-9985-4-1314-2 (pdf)

Raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa

Vaimse tervise häired nagu depressioon ja ärevushäire on suurenev rahvatervise probleem. Vaimse tervise häirete haiguskoormus on suur. Eesti andmetel oli nende levimus Eesti kogurahvastikus 2017. aastal 8,1% [1], sealhulgas ärevushäire levimus 4,1% ja depressiooni levimus 3,3% [2]. Samas põhinesid need andmed vaid diagnoositud aktiivsetel juhtudel. Diagnoosimata vaimse tervise häireid esineb aga oluliselt sagedamini, mistõttu need on oma haiguskoormuselt tõusnud tänaseks maailmas 7. kohale ning Eestis koguni 6. kohale [3]. Perearsti töös on vaimse tervise häired üks sagedasemaid probleeme. Seetõttu on tekkinud vajadus leida efektiivseid ravimeetodeid, mida saaks rakendada laiapõhjaliselt nii esmatasandi arstiabis kui ka enne spetsialisti juurde pöördumist.

Kuigi antidepressantravi on efektiivne, kasutatakse kerge ja keskmise raskusega depressiooni raviks ka teisi ravimeetodeid. Kognitiivne käitumisteraapia (CBT) on üks juhtivaid psühhoteraapia meetodeid depressiooni raviks [4–6]. CBT eesmärgiks on muuta inimese mõtlemis- ja käitumismalle, aidates jagada suured mured väiksemateks, et nendega siis paremini toime tulla [7]. CBT efektiivsust ärevushäire ja depressiooni raviks on hinnatud metaanalüüsid, kus see on osutunud nõrgalt mõõdukalt efektiivseks (Hedges'i $g=0,31-0,73$ depressiooni raviks, $0,39$ ärevushäire raviks, ja $0,30$ elukvaliteedi paranemisel) [8,9]. Lisaks on CBT kasutusel ka teiste vaimse tervise häirete, nagu post-traumaatilise stressi või sotsiaalse ärevuse raviks. Ravijuhised soovivad CBT depressiooni ja ärevushäire raviks noortele ja täisealistele [4,6].

Paraku on Eestis psühhoteraapia kättesaadavus piiratud ja nõudlus ületab pakkumise. Psühhoteraapeudi poolt läbi viidud ravi alternatiivina on mõnes Euroopa riigis kasutusele võetud enesejuhitud või spetsialisti toega veebipõhise teraapia (iCBT või eCBT) programmid, mille kättesaadavus on oluliselt laiem, kuid need põhinevad valdavalt suhtlemisel arutuga ning terapeudi tugi on väike või puudub hoopis. Sarnaseid programme on arendatud nii depressiooni kui ärevushäire raviks. Juhul kui sellised programmid on efektiivsed, võib nende potentsiaalne kasutus esmatasandi tervishoius olla lai ja lisanduv tervisekasu arvestades vaimse tervise häirete suurt levimust oluline. Lisaks peavad sellised programmid olema ka kuluefektiivsed, st lisanduva tervisekasu hind peab olema maksumaksjale mõistlik.

Käesolevas analüüsis antakse ülevaade ajakohasest tõendusest levinumate iCBT programmide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta depressiooni ja ärevushäire raviks. Kuna programme on palju, vaadeldakse neist levinumaid ja uuritumaid. Esiteks kirjeldatakse valitud uuringuid ja tuuakse välja nende tugevused ja piirangud, seejärel tehakse lühikokkuvõtte tulemustest koos järeldustega.

Deprexis [10] on veebipõhine CBT eneseabi programm depressiooni sümptomite raviks lisana tavaravile. Tootja Gaia AG, Hamburg.

Uuringud

1. Meyer, et al 2015 [11] pragmaatiline RCT ($n=163$), kus hinnati Deprexise efektiivsust täiskasvanutel depressiooni raskete sümptomite raviks 3 ja 6 kuu jooksul. Uuritavad kaasati kas telefoni teel või teraapiasessioonidelt, 84% neist raporteerisid eelneva depressiooni diagnoosi. Depressiooni eneseraporteeritud kestus oli keskmiselt 15 aastat. 75% esinesid enesehinnanguliselt rasked nähud (Patient Health Questionnaire, PHQ-9 >17). Kõik uuritavad said tavaravi, sekkumisrühm lisaks online-ligipääsu Deprexisele. Ravi efektiivsust hinnati PHQ-9 abil. [PHQ-9 koosneb 9 küsimusest, millest igäihte saab hinnata skaalal 0-3. Moodustub 27-punktiline depressiooni skaala, mille alusel hinnatakse sümptomite raskust järgmiselt: <10 kerge, $10-14$ keskmise raskusega, $15-19$ mõõdukalt raske, >19 raske. Tegemist on enesehinnatud küsimustikuga, kus kliiniliselt oluliseks loetakse 5-punktilist muutust]. Uuringu meetod oli põhjalikult lahti kirjutatud. Kolme kuu pärast oli rühmadevaheline erinevus Coheni $d=0,57$ (95% CI $0,22-0,92$). Samas peab arvestama, et gruppidevaheline erinevus esines ka uuringu algul ($d=0,33$, 95% CI $-0,03-0,69$), ja kuigi see ei olnud statistiliselt oluline, oli selle suurus siiski märkimisväärne. See omakorda viitas uuringu piiratud kvaliteedile, sh suhteliselt

väike valim ja ehk ka küsitav randomiseerimispraktika. Uuringust on näha, et Coheni d kasutus efektiivsuse hindamisel on küsitav, kuna selle raskendatud interpreteerimise tõttu võivad autorid ka statistiliselt ebaolulist erinevust tulemustes tõlgendada kui kliiniliselt olulist. Avaldati ka gruppide tulemuste absoluutväärtused, kuid ilma statistilise analüüsita: sekkumisrühma PHQ-9 skoor oli uuringu algul 16,62 ja kontrollidel 17,20, 3 kuu pärast vastavalt 10,08 ja 13,64, 6 kuu pärast 11,28 ja 13,39. See tähendab, et mõlema rühma tulemused paranesid, kuid sekkumisrühmas rohkem. Selline muutus on iseloomulik avatud uuringule, kus osalejate vastuseid mõjutab sotsiaalne tahe näidata häid tulemusi. Pikaajalised (6 kuu) tulemused olid pisut halvemad kui 3 kuul. Diagnoosi omamine, vanus, sugu, sümptomite raskus, haridus ja psühhoteraapia tulemusi ei mõjutanud, kuid antidepressantravi saanute tulemused olid läbivalt paremad. Protokollijärgsel analüüsil olid tulemused mõlemas rühmas paremad kui intention-to-treat (ITT) analüüsil, mis on tavapärane. Ravivastuse tulemuste (38% vs 17%, $p < 0,01$) põhjal arvestati ka number needed to treat $NNT=5$, mida võib lugeda heaks. Teiseste tulemusnäitajate (ärevus, terviseiga seotud elukvaliteet, somaatilised nähud) erinevus ei osutunud statistiliselt oluliseks. Kuuendaks kuus oli gruppide erinevus väike-mõõdukas ($d=0,33$), seega sama mis enne uuringut. 80% Deprexise rühmast oli programmiga rahul, parema ravivastuse saanud olid rahulolevamad ($p < 0,01$). Väljalangevus oli mõõdukas, 18%. Tulemuste valiidsust võis mõjutada selektsiooninihe nii eneselektsioonist kaasamisel kui ka küsitavast randomiseerimispraktikast ning mõõtmisnihe enesehindamisest, mis kõik võisid kallutada tulemusi Deprexise kasuks. Uuringust võib järeldada, et Deprexisel võib olla mõju depressiooni raskekujulistele sümptomitele kolme kuu jooksul, kuid tõendatusse tase on mõõdukas-nõrk.

2. Klein, et al 2016 [12] mitmekeskuseline pragmaatiline RCT EVIDENT ($n=1013$), kus hinnati Deprexise efektiivsust tavaravi lisana võrreldes ainult tavaraviga nõrkade või mõõdukate depressiooni sümptomitega täiselaiste- (18-65 aastat) ravis 12 nädala jooksul (lisahindamine 6. kuul). Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni sümptomite raskus PHQ-9 alusel. Tegemist oli spetsialisti toetatud sekkumise versiooniga, kus kasutati esmakordselt ka psühholoogi poolset seisundi hindamist ja struktuurseid intervjuusid. Teisesed tulemusnäitajad olid depressiooni raskus teiste küsimustike (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-24) ja Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-C16) alusel. Lisaks hinnati elukvaliteeti. Uuritavad kaasati enesehinnanguliste sümptomite alusel nii haiglatest kui ambulatoorsetest raviasutustest, interneti foorumitest ja meedia abil. Uuritavaid ei pimendatud ja kõik teadsid, millisesse uuringurühma nad kuuluvad. Uuringu meetod oli adekvaatselt lahti kirjutatud. Keskmiselt kasutati Deprexist 12 nädala jooksul 8,32 korda (93% vähemalt kahel korral), kokku keskmiselt 430 minutit. 1/3 uuritavatest oli saanud eelnevat psühholoogi konsultatsiooni või ravi. 12. nädalal oli PHQ-9 langenud sekkumisrühmas 10,2-lt 7,5-ni ja kontrollrühmas 10,2-lt 9,2-ni, esmase tulemusnäitaja erinevus oli 1,57 punkti (95% CI 1,07-2,07), $d=0,39$ (95% CI 0,13-0,64), 6. kuul oli erinevus võrreldav, kuid laiemal usaldusintervalliga ($d=0,32$, 95% CI 0,06-0,69), mis viitab suurele väljalangevusele. Seega võib öelda, et erinevus oli statistiliselt oluline, aga kliiniliselt ebaoluline. Kliiniliselt olulise ravivastuse sai 36% vs 20% uuritavatest, mis andis $NNT=7$ (95% CI 5-10), st kasu saab iga 7. uuritav, mis on pisut madalam kui 2015. aasta analoogses rasketes sümptomitega depressiooni RCTs [11], kuid siiski mõõdukalt hea tulemus. Järeldati, et Deprexise on kasutatav tavaravi lisana. Samas PHQ halvenes igal 9-ndal Deprexise grupi uuritaval, samuti esines negatiivne dünaamika suitsidaalsue küsimustele vastamisel ($d=0,14$). Samuti selgus, et antidepressantide kasutamisel oli erinevus rühmade vahel statistiliselt ebaoluline ($d = 0,27$, 95% CI $-0,16 - 0,71$), st nemad Deprexisest kasu ei saanud. Samuti ei saanud Deprexisest abi paralleelset psühhiaatrilist ravi saavad uuritavad ($d = 0,24$ ($-0,19 - 0,66$) vs. $d = 0,48$ ($0,17 - 0,80$)). Samuti ei ilmnenud efekti kõrvalisel hindamisel: kõik psühholoogi hinnatud tulemusnäitajad paranesid, kuid rühmadevaheline erinevus jäi statistiliselt ebaoluliseks. Protokollijärgsel analüüsil olid kõik tulemused paremad. Väljalangevus oli 22% mis on suhteliselt suur, aga selle põhjuseid ei analüüsitud.

review; sisenemise kriteeriume ei kirjeldatud ja puudus valimi kirjeldus; randomiseerimise protseduuri ei olnud kirjeldatud; väike valim; uuring ei olnud pimendatud; puudusid valimi baasnäitajad ja tulemusnäitajate absoluutsed väärtused nii uuringu alguses kui lõpus, mis teeb efektiivsuse hindamise võimatuks; puudusid andmed kõrvaltoimete ja ohutuse kohta. Puudusid andmed äpi kasutuse soostumuse kohta sekkumisrühmas ja see võib peegeldada äpi tegelikku kasutust tavaelus. Uuringus võib eeldada olulist selektsiooni- ja mõõtmisnihet, tulemuste valiidsus ja tõendatuse tase on väga madal.

5. Berger, et al 2018 [15] RCT Deprexise efektiivsusest psühhoterapia lisana depressiooni erineva raskusega sümptomitega isikutel (n=98, 66% naised, keskmine vanus 43 (SD 12, vahemik 19-73) aastat, RHK10: F32-34, 38-39) eesmärgiga hinnata, kas Deprexis saab kasutada kombineerituna regulaarse psühhoterapiaga. Valim moodustati ambulatoorselt erinevate psühholoogide (n=20) praksiste alusel, mõlemad rühmad jätkasid psühhoterapiat, sekkumisrühm kasutas lisaks Deprexis. Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni sümptomite raskus BDI-2 alusel 12.nädalal, teisesed ärevuse sümptomid (GAD-7), somaatilised kaebused (Patient Health Questionnaire, PHQ-15) ja elukvaliteet (SF-12) 12. nädalal ja 6. kuul. Hinnati ka patsiendi-terapeudi vahelist koostööd. Kõik terapeudid läbisid eelnevalt vastava koolituse. Tegemist oli pragmaatilise uuringuga, kus uurijad otsustasid ise, kuidas Deprexis kasutada (oli psühholoogi otsustada, kuidas psühhoterapiat Deprexisega kombineerida, kui pikalt ja millised moodulid). Uuringu meetod oli põhjalikult kirjeldatud. Gruppidevaheline erinevus depressiooni sümptomite vähenemises 12. nädalal oli mõõdukas (d=0,51, 95%CI 0,11-0,91). Toodi välja ka tulemusnäitajate absoluutväärtused BDI-2 alusel, millest oli näha, et paranemine toimus mõlemas rühmas, kuid oli pisut suurem sekkumisrühmas. Tuleb märkida, et paranemine oli kliiniliselt piiripealne, kuid seda autorid ka tunnistasid. Kuuendaks kuus oli BDI-2 erinevus vähenenud d=0,24-ni, mis ilmselt ei olnud ei statistiliselt ega kliiniliselt oluline (stat analüüs puudus). Teiseste tulemusnäitajate erinevused väikesed-mõõdukad (d=0,07-0,55), osad statistiliselt olulised ja osad mitte. Terapeudi-uuritava koostööd hinnati pigem positiivseks, kuid erinevus rühmade vahel oli väike (d=0,04-0,49) ja statistiliselt ebaoluline. Mõlemas rühmas jäid uuritavad oma raviga rahule, erinevus puudus. Piiranguteks olid pimendamise puudumine hindamisel (mõlema rühma uuritavad teadsid, millisesse rühma nad kuuluvad, ja kontrollid võisid oma ravitulemust hinnata negatiivsemalt), suhteliselt väike valim ja suur väljalangevus (12. nädalal 30%, 6. kuul 55%). Lisaks on võimalik, et sekkumisrühma psühhoterapia oli intensiivsem ja erinevust tõlgendati Deprexise toimena. Huvitava leiuna tuli välja, et nn superkasutajate tulemused olid halvemad kui mõõdukatel kasutajatel. Seda põhjendati eeldusega, et nende seisund oli raskem ja nad soovisid seda Deprexise abil aktiivsemalt kompenseerida, mis aga ei osutunud efektiivseks. Need, kes paranesid hästi, näitasid väiksemat soostumust. Eeldati, et nad võisid Deprexisest loobuda kiiremini, mis ühtlasi viis nende kasutuse alla. Selgusetuks jäi, kuidas depressioon diagnoositi, kuna uuringusse kaasati ise psühhoterapeudi poole pöördunud isikud, kuid sisenemise kriteeriumina kirjeldati RHK vastavaid koode, mis eeldab eelnevat psühhiaatri diagnoosi. Järeldati, et esmakordselt näidati Deprexise efektiivsust tavaravis kombineerituna regulaarse psühhoterapiaga. Uuringust võib järeldada, et Deprexisel on tõenäoliselt väike-mõõdukas mõju depressiooni sümptomitele. Tõendatuse tase uuringus oli mõõdukas, kuna tulemuste valiidsust võis mõjutada väike valim, selektsiooni- ja mõõtmisnihe ja tootja kaasatus.
6. Kendall, et al 2018 [16] NICE tervisetehnoloogia lühihindamine. Deprexis on veebipõhine kognitiivse käitumisteraapia programm kerge ja mõõduka depressiooni raviks täiskasvanutel. Hinnati terapeudi poolt juhitud versiooni. Terapeudi tugi seisneb patsiendi toetamises ja tagasisides, kuid see on minimaalne ja piirdub näiteks telefonikõnega. Tõendust hinnati kolme RCT [12,15] alusel (n=1187), millest kaks näitavad, et Deprexis on efektiivsem kui ravi puudumine või tavaravi kerge või mõõduka depressiooniga täiskasvanutel, ja kolmas, et Deprexis lisatuna psühhoterapiale on efektiivsem kui ainult psühhoterapia. Leiti, et puudub tõendus efektiivsuse kohta võrreldes terapeudi tavaviisidega. Kõik uuringud olid hästi läbi

viidud. Piirangutena toodi esile valimi moodustamine interneti foorumitest, mis tagab küll hea digipädevuse, aga ei anna representatiivset valimit. Toodi välja võrdluse puudumine tavavisiitidega, pimendamise puudumine hindamisel, toetatud ja enesejuhitud Deprexise kasutuse hindamine ilma nende eristamiseta ja erineva depressiooni raskusega uuritavate tulemuste koosraporteerimine, samuti tootja esindaja autorlus. Kulude esmane hindamine ei andnud põhjust eeldada olulist kulude säästmist. Samas võimaldab Deprexise kasutus vabastada terapeutide aega teistele patsientidele ja varasemat tööleasumist. Tõendus Deprexise efektiivsuse kohta kerge ja keskmise raskusega depressiooni ravis võrreldes ootjärjekorraga (ilma ravita) on piisav. Ekspertnõukogu toetas Deprexise kasutust ÜK tavapraktikas.

7. Twomey, et al 2017 [17], 2020 [18] Deprexise efektiivsuse uuringute suurim seniavaldatud metaanalüüs (n=12 RCT-d aastatest 2011-2018, 2901 patsienti), kus hinnati Deprexise efektiivsust lisaravina keskmise raskusega või raske depressiooni sümptomite vähenemisel võrreldes tavaraviga või ravi puudumisega 8-12 nädala jooksul. Kaasatud uuringute võimalikke nihkeid hinnati Cochrane instrumendi abil. Kõik uuringud olid pimendamata. Kõik kaasatud uuringud olid publitseeritud ja läbinud peer-review. Tulemusi hinnati Hedgesi g abil (sarnaneb Coheni d-le ja ei võimalda hinnata tulemuste absoluutväärtusi). Viies uuringus 12-st olid autoritena kaasatud Deprexise arendajad. 10 uuringut toimus ambulatoorselt ja 2 algselt haiglateskkonnas. Valim moodustati nii depressiooni diagnoosiga kui ilma diagnoosita (depressiivsed sümptomid, kurbustunne) isikutest, kusjuures vastavate rühmade osakaalud olid välja toomata. Tekstist võis välja lugeda, et suurem osa uuritavaid olid ilma diagnoosita ja kaasati sümptomite alusel. Naiste osakaal valimites oli suur, keskmine vanus varieerus 32-48 aastani. Deprexist kasutati kõigis uuringus lisana tavaravile. Kontrollrühmade ravi oli heterogeenne, alates tavaravist kuni aktiivse veebipõhise psühhoteraapiani. Depressiooni raskust esmase tulemusnäitajana hinnati valdavalt eneseraporteeritud tulemuste abil, valdavalt BDI-2 abil. Uuringust väljalangevus varieerus 6-56%, keskmine oli suhteliselt suur (28%). Metaanalüüsis selgus, et Deprexise on mõõdukalt efektiivne eneseraporteeritud depressiooni sümptomite vähenemisel (g=0,51, 95% CI 0,40-0,62), kusjuures kõigi uuringute tulemused olid samasuunalised ja heterogeensus väike (I²=26%). Tulemused ei muutunud, kui eemaldati madala kvaliteediga uuringud (3) või arendaja osalusega uuringud, lisaks ei näidatud erinevust ambulatoorse ja statsionaarse ravi vahel. Lisaks väideti, et Deprexise toime on suurem, kui kaasata arsti nõuanne, kuid esiteks oli erinevus statistiliselt ebaoluline ja teiseks tuli see erinevus ilmselt arsti nõuandest ja mitte tingimata Deprexisest. Publikatsiooninihet ei leitud. Järeldati, et Deprexise on tõendatult efektiivne depressiooni sümptomite vähenemisel sõltumata depressiooni raskusest. Piirangutena võib tuua pimendamise puudumise hindamisel ja eneseraporteeritud tulemused, kuna uuritavad, kes meetodit kasutasid ja teadsid selle eesmärki vastasid ilmselt positiivsemalt kui need, kellele seda kasutada ei antud. Seetõttu jääb kahtlus, et meetodi efektiivsust on uuringutes üle hinnatud. Samuti ei toodud välja kummagi uuringurühma absoluutseid BDI-2 tulemusi uuringu algul ega lõpus, vaid mõju suuruse hindamiseks valiti harvem kasutatav suhtarvul põhinev mõõdik. Peab siiski möönma, et tulemus g=0,54 ületas kahekordselt kliinilise olulisuse piiri (0,24) ja jääb arvestatavaks isegi tulemuste ülehindamise korral. Tulemuste alusel oli ka välja arvestatud NNT (number needed to treat), mis on suhteliselt väike (3,55) ja viitab meetodi märkimisväärsele efektiivsusele. Lisaks ei ole päris selge haiguse raskuse määratlemine valimi moodustamisel: kui uuringutesse kaasati keskmise või raske depressiooniga haiged, siis jäi selgusetuks, miks suuremal osal puudus diagnoos ja kaasamine põhines eneseraporteeritud sümptomitel. Lõpuks ei leitud ühtegi uuringut, kus oleks hinnatud meetodi kaugtulemusi (>8 nädalat). Metaanalüüs ise oli hea kvaliteediga, aga arvestades eelnimetatud küsimusi oli tõendus Deprexise efektiivsuse kohta mõõdukas. Võib järeldada, et Deprexise on depressiooni ravis nõrga või mõõduka efektiivsusega.
8. Klein, et al 2020 [19] prospektiivne kohortuuring (n=104, 16 psühhiaatria keskust), kus hinnati Deprexise efektiivsust, ohutust ja sobivust kasutamiseks tavaravis. 88% uuritavatest kasutas

sekkumist vähemalt korra, keskmiselt tehti 12 nädala jooksul 18 (SD 11) sessiooni. Jälgimisperioodi jooksul vähenes uuritavate depressiooni skoor Montgomery-Asbergi skaalal 29,7-lt (SD 10,0) 15,7-ni (SD 9,7), $d=1,42$ (95%CI 0,08-2,76), st mõõdukalt kergeni, mis on uurijate sõnul võrreldav RCT-de sekkumisrühmade langusega. Probleem on selles, et RCT-des langeb üldjuhul depressiooni raskus mõlemas rühmas, aga kuna antud uuringus kontrollrühma ei olnud, ei ole võimalik sekkumise efektiivsust hinnata. Väike valim, kontrollrühm puudus, kaasati küll palju keskusi, aga igast keskusest keskmiselt vaid 3,5 uuritavat, st kaasamise määr oli madal, mis omakorda viitab selektsiooninihkele terviseteadlikemate inimeste suunas, kelle tulemid on paremad kui sihtrühmas üldiselt. Valikunihe ja võib eeldada ka mõõtmisnihet. Madal üldistatavus. Tõendatuse tase madal.

9. Gräfe, et al 2020 [20] Deprexise majandusmõju hindamine (nn costing study) pragmaatilise RCT (n=3805) tingimustes võrreldes tavaraviga. Uuring viidi läbi tervishoiuteenuse eest maksja perspektiivist. Tegemist oli suure valimiga, mis oli ilmselt saadud eelnevate uuringute (2010-2014) valimite liitmisel, mis võib viidata heterogeensusele ja piiratud üldistatavusele (valimis eeskätt kõrgema haridusega naised). Esmane tulemusnäitaja oli tervishoiuteenuste üldkulu haigekassa administratiivse andmebaasi alusel. Teised tulemusnäitajad olid depressiooni raskus PHQ-9 skaalal ja elukvaliteet SF-36 ja EQ-5D skaaladel. Kulude hindamisel kasutati aastaseid intervale. Kliinilisi tulemusi hinnati programmi lõppedes, 3. ja 12. kuul. Uuringus ei kasutatud pimendamist. Uuringust väljalangevus oli suur, 40%. Analüüsil leiti, et Deprexise kasutusel vähenevad tervishoiu üldkulud. Ainult muude tervishoiukulude hindamisel saadi gruppidevaheline erinevus uuringu aastal üldkuludes (sekkumisrühmas 1130 €, kontrollrühmas 1438 €, $p=0,041$), kuid mitte üheski kulukategoorias (ravimid, hospitaliseerimine, rehabilitatsioon, haigushüvitised) eraldi. Kulude hindamise olulisim probleem oli sekkumise hinna arvestusest välja jätmise konfidentsiaalsuse ettekäändel, mis moonutas oluliselt hindamise tulemusi. Seetõttu jäi hindamata ka kulutõhusus. Lisaks ei hinnatud ambulatoorseid ega kaudseid kulusid. Depressiooni ja elukvaliteedi hindamisel mõõdeti ainult grupisiseste muutuste erinevust ja rühmade keskmiste väärtuste erinevust ajapunktides ei hinnatud, mistõttu nende erinevust pidi hindama ilma statistilise analüüsita. Uuringu algul oli mõlema rühma keskmine PHQ-9 12 punkti, mis vastab keskmise raskusega depressioonile. Programmi lõpul oli PHQ-9 tulemus (sekkumisrühm vs kontrollrühm) 9 vs 11 punkti, 12. kuul 9 vs 10 punkti. Tervisega seotud elukvaliteet EQ-5D skaalal oli uuringu algul mõlemas rühmas 66, programmi lõppedes vastavalt 70 vs 68 ja 12. kuul 70 vs 69 punkti. 2-punktiline erinevus PHQ-skaalal võib suure valimi korral olla statistiliselt oluline, kuid jääb kliiniliselt piiripealseks. 2-punktilist vahet EQ-5D skaalal ei saa lugeda kliiniliselt oluliseks erinevuseks. Uuringus ei arvestatud ka kaasuvate haiguste ja kaasuva ravi mõju, kuid suure valimi korral tagab randomiseerimine nende võrreldava jaotuse rühmade vahel. Uuringust võib järeldada, et Deprexise võib hoida kokku ravikulud, kuid kuna puudusid ambulatoorsed kulud, siis vastavat järeldust teha ei saa. Samuti ei saa teha järeldust Deprexise kulutõhususe osas. Lisaks võib Deprexise olla minimaalselt efektiivne depressiooni sümptomite vähendamisel. Uuringutulemuste valiidsus ja üldistatavus piiratud.

Kokkuvõttes on tegemist suhteliselt palju uuritud sekkumisega. Võib järeldada, et Deprexise võib olla nõrgalt või mõõdukalt efektiivne depressiooni ravis. Kindel selles olla ei saa, kuna uuringutulemuste valiidsus ja üldistatavus on piiratud. Tõendatuse tase läbivalt nõrk-mõõdukas. Piirangud ei ole sekkumise põhised ja need on välja toodud ülevaate kokkuvõttes.

Velibra [21]

Velibra on kognitiivse käitumisravi terapeudi toetatud või enesejuhitud veebipõhine programm kerge ja keskmise raskusega generaliseerunud ärevushäire, paanikahäire ja sotsiaalärevuse raviks. Tootja Gaia AG, Hamburg.

Uuringud

1. Krieger, et al 2015 [22] publitseerimata pragmaatiline RCT (n=150) veebipõhise sekkumise Velibra efektiivsusest ärevushäire (sotsiaalärevus, paanikahäire, üldine ärevus) ravis lisatuna tavaravile võrreldes ainult tavaraviga esmatasandil. Tegemist esimese RCT-ga, mis hindas Velibra efektiivsust esmatasandil. Meetodi esmatasandi kasutus tähendab enesejuhitud programmi, mida alustab terapeut vähemalt ühe kontaktvisiidi järel. Tulemusi ei avaldatud. Tegemist on konverentsiettekande kokkuvõttega.
2. Berger, et al 2017 [23] sama uuringu publitseeritud tulemused. Tegemist oli esimese Velibra RCT-ga esmatasandil. Uuringus osales 139 uuritavat (keskmine vaus 42 (SD 12) a, 71% olid naised). Ärevushäire oli diagnoositud perearsti poolt ja kinnitatud telefoniintervjuu käigus psühholoogi poolt. Hinnati ärevushäire ja depressiooni sümptomite raskust (esmasel tulemusnäitajad) 9 nädala pärast. Lisaks hinnati sekkumisrühma elukvaliteeti, ravijärgimust, rahulolu programmiga ja üldist psühhiaatrilist seisundit 6. kuul (teisesele tulemusnäitajad). Uuringu disain oli piisavalt lahti kirjutatud, kasutati valideeritud küsimustikke, uuring oli hästi ette valmistatud. Leiti, et sekkumine on mõõdukalt efektiivne (esmasel tulemusnäitajate erinevus $d=0,41-0,47$, teiseste erinevus $d=0,16-0,61$). Jälgiti ka sekkumisrühma tulemite muutust uuringu jooksul: 28% sotsiaalärevusega, 38% paanikahäirega ja 45% üldise ärevushäirega uuritavate seisund paranes ravi jooksul oluliselt ja ei vastanud ravi lõpul enam diagnostilistele kriteeriumitele. Programmi kasutati 9 nädalal vältel kokku keskmiselt 13 (SD 13, vahemik 0-83) tundi. Kuuest moodulist lõpetati keskmiselt 3,9 (SD 2,3, vahemik 0-6). Kasutuse aeg ja moodulite arv ei korreleerunud tulemustega. Järeldati, et meetod on efektiivne esmatasandil kasutamiseks. Uuringus esinesid piirangud. Valim moodustus eneseselektiooni teel terviseteadlikematest isikutest, kusjuures uuritavaid otsiti läbi meedia ja veebi ja paluti neil pöörduda oma perearsti poole sooviga osaleda ja neile Velibra välja kirjutada. Valdav osa (93%) uuritavatest leiti läbi meedia ja veebi ja ainult 10 juhul soovitas uuringut perearst. Selline kasutusmudel võib aidata leida diagnoosimata patsiente, kuid võib vaatamata spetsialisti kontrollile võimaldada programmi diagnoosivälist ja ülekasutust. Kuna informeeritud nõusoleku võtmine toimus pärast perearsti visiiti, aga enne psühholoogi / kliinilise psühholoogi intervjuud, langes uuringust enne randomiseerimist välja 22% uuritavatest, kellel ärevushäiret ei esinenud. See näitab, et perearsti diagnoos ja programmi soovitus tuleb eelnevalt kinnitada (kliinilise) psühholoogi poolt. Pimendamist ei kasutatud ja seetõttu ei ole selge, kas tulemused olid seotud programmi efektiivsusega. Lisaks ei kogutud andmeid paralleelse tavaravi kohta, mis võis maskeerida programmi mõju. Võib küll eeldada, et ka tavaravi jaotus uuringus oli rühmiti võrreldav, nii et suurt mõju see ei avaldanud. Valim oli väike ja ei võimaldanud hinnata erinevusi alarühmades. Väljalangevus enne randomiseerimist oli suur, aga ei tohiks samuti tulemusi oluliselt mõjutada, väljalangevus uuringu käigus oli 14%, mida võib lugeda keskmiseks. Kontrollrühma pikaajalisi tulemusnäitajaid ei hinnatud, mistõttu pikaajalist efektiivsust hinnata ei saanud. Tulemusi hinnati Coheni d abil nagu ka Deprexise uuringutes, kusjuures uuringu võimsus põhines erinevusel $d=0,35$ ja autorid tunnistasid, et väiksem erinevus ei ole kliiniliselt oluline. Uuring oli hästi dokumenteeritud, piirangud olid välja toodud, aga nende mõju tulemustele oli hinnanguliselt märkimisväärne. Võib järeldada, et Velibra on tõenäoliselt mõõdukalt efektiivne ärevushäire ravis. Tõendus mõõdukas-nõrk.
3. Kendall, et al 2019 NICE tervisetehnoloogia lühihindamine eelneva RCT [23] alusel. Hinnati terapeudi poolt juhitud programmi. Juhtimine seisneb regulaarse toe pakkumises patsiendile ka telefoni või veebi teel. Tootja soovib Velibrat kasutamiseks esmatasandil või eriarstiabis kerge või keskmise raskusega paanikahäirega patsientidel, kellel on ligipääs internetile. Patsiendi eelnev ettevalmistus ei ole vajalik. Velibra kasutab tulemuse hindamiseks depressiooni, ärevuse ja stressi küsimustikku DASS-21 ja meeleolu küsimustikku. Võimalik on ka teiste küsimustike lisamine. Eelnevalt kirjeldatud uuringu (Berger 2017) piirangutena toodi välja heterogeenne valim (sh ka isikud ilma paanikahäire diagnoosita), tavaravi hindamise

puudumine, mis võis mõjutada tulemust, väike valim, valimi moodustamine interneti teel ja suur väljalangevus. Majandusanalüüsi ei ole teadaolevalt läbi viidud. Järeldati, et Velibra kasutus ei ole tõenäoliselt kulusäästev, kuid võib vabastada terapeutide aega teiste haigete raviks, varane sekkumine ja kodune ravi võib vähendada hospitaliseerimist, voodipäevade arvu ja teiste kallimate sekkumiste kasutust. Võib paraneda erakorralise abi kättesaadavus vaimse tervise probleemide korral. Varane sekkumine võimaldab ka jätkata tööd või naasta kiiremini tööle. Hinnanud Velibra terapeutilist toimet, digitaaltehnooloogilisi aspekte, kliinilist efektiivsust ja ressursikulu otsustas ekspertkogu, et Velibral esinevad olulised puudused ja see ei sobi kasutuseks tavapraktikas.

Kokkuvõttes suhteliselt väheuuritud programm, mida ei saa soovitada piiratud tõenduse tõttu. Vajalik efektiivsuse hindamine kõrgekvaliteetses RCTs ja kuluefektiivsuse hindamine.

Mindable Health [24]

Tõendust ei leidnud. Väidetavalt on kliinilised uuringud käimas. Ei saa soovitada.

Novego, HelpID, ConfID [25]

HelpID on veebipõhine kognitiivse käitumisravi enesejuhitud programm depressiooni raviks. ConfID on sarnane programm ärevushäire raviks. Tootja Novego AG.

Uuringud

1. Beiwinkel, et al 2017 [26] avatud RCT (n=180, keskmine vanus 48, 68% naised)) HelpID efektiivsuse hindamiseks kerge ja keskmise raskusega depressiooni sümptomite ravis ja haiguspäevade vähendamisel 12 nädala jooksul. Valimiraamiks oli haigekassa andmebaas ja uuritavad selekteeriti eelnevate depressiooni diagnooside alusel, arstipoolset eelselektiooni ei teostatud, mistõttu vastamismäär oli madal. Raske depressiooniga isikud jäeti uuringust välja. Depressiooni sümptomeid hindasid uuritavad ise nii uuringu algul kui lõpus valideeritud skaalade PHQ-9 ja BDI-II abil (esmased tulemusnäitajad). Teiseste tulemusnäitajatena hinnati ka elukvaliteeti ja teenusega rahulolu. Haigekassa andmebaasist saadi haiguslehtede andmed. Andmeid analüüsiti nii ravikavatsuste kui protokollijärgse analüüsi alusel. Uuringu võimsuse hindamisel oli eeldatava valimi maht 608 isikut. Osalusmäär oli madal ja uuringust väljalangevus suur. Uuringusse kutsuti 3566 isikut, 3340 ei vastanud, 188 osalenust lõpetas uuringu 12. nädalal 88 (49%), 24 nädala andmed saadi 56 uuritavalt (32%). Uuringu lõpetasid valdavalt vanemad ja kõrgema haridusega uuritavad. Leiti, et programm oli efektiivne, PHQ-9 $d=0.55$, 95% CI 0.25-0.85, BDI-II $d=0.41$, CI 0.11-0.70. Protokollijärgne analüüs näitas üllatuslikult vastavalt statistiliselt piiripealset ja ebaolulist erinevust: PHQ-9 $d=0.61$, 95% CI 0.15-1.07, BDI-II $d=0.25$ 95% CI -0.18 - 0.65. Ravivastuse analüüsil näidati olulist erinevust rühmade vahel, 63% vs 33%, $p<0,001$. NNT=4,1. Haiguspäevade arv vähenes mõlemas rühmas (67% vs 83%, erinevus statistiliselt ebaoluline, $p=0,07$). Järeldati, et veebipõhine programm HelpID on efektiivne depressiooni sümptomite vähendamisel. Uuringus esinesid olulised piirangud. Valimi moodustamine toimus eneselektiooni alusel, osalusmäär oli madal ja valim väike. Tavaravi kasutust ei hinnatud ja sellele ei kohandatud, mistõttu ei saa hinnata selle mõju tulemustele. Pimendamist ei kasutatud, psühholoogi jälgimine puudus, väike valim, enesehinnatud tulemusnäitajad. Avaldati ka absoluutsed tulemusnäitajad, mille alusel selgus, et meetodi efektiivsust ei hinnatud mitte ravijärgse rühmadevahelise erinevuse alusel, vaid depressiooni skooride vähenemise alusel mõlemas rühmas eraldi. Selgus, et vaatamata randomiseerimisele esines ka uuringu algul rühmadevaheline erinevus nii PHQ-9 kui BDI-II skaalades, kusjuures sekkumisrühmades esines raskem (enesehinnatud) sümptomaatika (PHQ-9 vastavalt 11,5 vs 10,5, BDI-II 20,1 vs 18,8, statistilist erinevust ei hinnatud). Uuringu järgselt olid tulemused vähenenud mõlemas rühmas (PHQ-9 6,5 vs 7,7, BDI-II 13,5 vs 15,5, statistilist

erinevust ei hinnatud). Küll aga selgus, et kuigi skooride vähenemine mõlemas rühmas oli statistiliselt ja kliiniliselt oluline, oli see sekkumisrühmas pisut suurem kui kontrollrühmas, ja kui hinnati languste erinevust, oli see väikeste arvude tõttu statistiliselt oluline (PHQ-9 -5,0 vs -2,8, $d=0.55$ (0.25-0.85), BDI-II -6,2 vs -3,6, $d=0.41$ (0.11-0.70)). [Meie statistiku kommentaar: tegemist ei ole hea statistilise praktikaga. Kui võrrelda tulemusi rühma sisesi (enne ja pärast sekkumist), on standardhälve väiksem ja erinevust ajas on statistiliselt lihtsam ära näidata kui rühmade vahelist erinevust peale sekkumist. Kui testitakse sekkumisrühma ja kontrollrühma eraldi ajas (ja isegi kui tuleb välja, et sekkumirühmas on efekt ja kontrollrühmas ei ole), ei anna see infot sekkumise efektiivsuse kohta]. 24 nädala tulemusi hinnati ainult BDI-II abil ja seal erinevust ei leitud. Haiguspäevade vähenemist hinnati samuti rühmadesisesi, kusjuures leiti statistiliselt oluline vähenemine mõlemas rühmas, kuid rühmadevahelist erinevust ei hinnatud, mistõttu meetodi efektiivsusele haiguspäevade vähenemisel ei saa hinnangut anda. Tulemuste valiidsus ja üldistatavus on piiratud, kuna ei saa välistada valiku- ja mõõtmisnihet ning esines tulemuste moonutatud esitamine. Rühmadevahelise erinevuse moonutatud hindamise tõttu ei saa meetodi efektiivsusele depressiooni ravis adekvaatset hinnangut anda. Tulemused madala valiidsuse ja üldistatavusega. Tõendatuse tase madal.

2. Moritz, et al 2016 [27] veebipõhine küsitlusuuring ($n=58$) veebipõhise depressioonisekkumise HelpID mõjust skisofreeniahaigete depressioonile ja positiivsetele sümptomitele 3 kuu jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni sümptomite raskus vastavalt enesehinnatud Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D-20) skoorile, teised PHQ-9 ja Paranoia Checklist. Osalejad leiti valdavalt ühe kliiniku patsientide registrist ja nad olid eelnevalt andnud nõusoleku kontakteerumiseks uute uuringute korral. Lisaks värvati uuritavaid kõrgekvaliteetsetest veebifoorumitest, aga kuidas neid valiti, jäi selgusetuks. Osalemisest huvitatutele teostati veebiküsitlus informeeritud nõusoleku saamiseks, baasandmete kogumiseks ja sümptomite hindamiseks Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) skaalal ja telefoniküsitlus skisofreenia diagnoosi kinnitamiseks Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) abil (intervjueerijad olid pimendatud uuringurühma valikule). Osalejatel pidi esinema skisofreenia diagnoos ja depressiooni sümptomid, mida hinnati telefoni teel. Eelnev depressiooni diagnoos ei olnud sisenemiseks vajalik. Osalejad randomiseeriti sekkumisrühma (depressiooni programm lisaks tavaravile) ja kontrollrühma (programmi kasutuse ootejärjekord ja tavaravi). Kolm kuud pärast sisenemist toimus uus hindamine (enesehindamine ja telefoniintervjuu). Metoodika oli põhjalikult lahti kirjutatud ja detaile ei varjatud. Leiti, et sekkumisrühmas toimus oluline (keskmise-suur) depressiooni sümptomite vähenemine CES-D skaalal võrreldes kontrollrühmaga nii ravijärgimuse kui protokollipõhise analüüsi põhjal. PHQ-9 alusel oli muutus piiripealne. Väljalangevus uuringu ajal oli 16%. Järeldati, et veebipõhine depressiooniravi võib olla kasulik depressiooni sümptomite vähendamiseks skisofreeniahaigetel, kuna neil on depressioon aladiagnostitud ja ravitud. Piirangud: telefoniküsitluse teel ei kinnitata ühegi haiguse diagnoosi, kuna see võib tekitada olulise valikunihe ja ei ole kooskõlas eetika põhimõtetega. Valikunihe võis tekkida ka valimi moodustamisest ajalooliste andmete alusel ja veebifoorumitest huvitatute värbamisest. Suur osa loobus enne randomiseerimist ja ei ole võimalik hinnata, kas ja kuidas nemad erinesid uuringusse värvatutest. Uuringu valim oli väike ja võimalik, et ka nihkes. Pimendamist ei kasutatud ja ei saa väistada mõõtmisnihet. Mõõtmisnihe võis tekkida ka sümptomite enese- ja telefoni teel hindamisest. Uuringus hinnati tulemust muutuste alusel ajas mõlemas rühmas eraldi (F-statistik ja eeta) ja mitte uuringurühmade võrdlusena- algul ja lõpus. Autorite sõnul tehti seda uuringu võimsuse suurendamiseks väikese valimi tõttu. Kuigi tegemist on teaduskirjanduses kirjeldatud efekti suuruse hindamise meetodiga, ei kasutata seda kliiniliste uuringute praktikas, kuna see ei võimalda objektiivselt hinnata sekkumise efektiivsust (vt statistiku kommentaar Beiwinkel, et al 2017). Eraldiseisval graafikul oli siiski näidatud ka CES-D tulemused enne ja pärast uuringut, kus oli näha CES-D skoori langus sekkumisrühmas 53-lt 46-ni ja rühmadevaheline erinevus uuringu lõpul võis usaldusintervallide alusel olla

statistiliselt oluline, kuid tekstist vastavat kirjeldust ei leidnud. Minimaalset kliiniliselt olulist muutust CES-D-20 skaalal ei ole teadaolevalt hinnatud, kuid CES-D-15 skaalal on piiriks hinnatud 9 punkti [28], mistõttu võib järeldada, et see erinevus ei olnud kliiniliselt oluline. Kõigi teiste tulemusnäitajate erinevused ei olnud statistiliselt olulised. Pikaajalisi tulemusi ei hinnatud. Võime järeldada, et HelpID võib olla nõrgalt efektiivne depressiooni ravis skisofreeniahaigetel, kuid kinnitada seda ei saa valiku- ja mõõtmisnihke tõttu. Uuringu kvaliteet madal, tõendus nõrk-mõõdukas.

3. Schröder, et al 2017 [29] RCT (n=179) veebipõhise paanikahäire ja foobiaste käitumisteraapia programmi ConfID efektiivsusest täiskasvanud patsientidel 4 nädala jooksul. Valim koostati veebifoorumite baasil enesevaliku teel. Sekkumisrühm kasutas veebipõhist programmi lisaks tavaravile, kontrollrühm sai tavaravi. Ärevushäire raskust esmase tulemusnäitajana hinnati Beck Anxiety Inventory (BAI) alusel, teiseste tulemusnäitajateks hinnati depressiooni raskust ja somatisatsiooni. Selgus, et sekkumisrühma BAI langus oli suurem kui kontrollrühmal (väike-keskmine efekti suurus ITT analüüsil), kusjuures erinevus oli võrreldav erinevate seisundite puhul. Erinevused on sarnased sekundaarsete tulemusnäitajate osas. Piirangutena toodi madal ravisoostumus, enesehinnangulised tulemused, lühike jälgimisperiood. Sellele vaatamata järeldati, et veebipõhised sekkumised on paljulubavad ärevushäire ravis. Piirangud: tavaravi andmeid, mis võis maskeerida ConfID toimet, ei kogutud, tulemusi hinnati vähekasutatavate efekti suuruse mõõdikutega F ja η (eeta), mis näitavad mõju toimet, kuid mille tõlgendamine on raskendatud, kusjuures mõõdeti sümptomite langust mõlemas rühmas (enne-pärast), kuid mitte alg- ja lõppnäitajate ajapunktide hinnangute erinevust, mis oleks tavapärane (vt statistiku kommentaar Beiwinkel, et al 2017). Valim moodustati ärevushäirete alaste veebifoorumite kälastajatest, mis võis tekitada terviseteadlikemate ja digivõimekamate isikute enesevaliku. Seda kinnitab ka suur loobumiste arv: sisenemise kriteeriumitele vastas 296 isikut, nõusoleku andis neist 116. Autorid küll mõnavad seda, kuid tõlgendavad positiivses võtmes läbi parema üldistatavuse. Uuring ei olnud pimendatud ja tulemusi hindasid uuritavad ise, mis võis tekitada olulise vastajanihke sekkumisrühma kasuks. Jälgimisperiood oli lühike, 4 nädalat, ja pikaajalised tulemused puuduvad. Kokkuvõttes suure valiku- ja mõõtmisnihke riskiga uuring, mille tulemused on madala valiidsusega. Tõendus mõõdukas-nõrk.

Kokkuvõttes võib eeldada, et mõlemad sekkumised võivad olla nõrgalt või mõõdukalt efektiivsed vastavalt depressiooni ja ärevushäire ravis, aga kindlust selles ei ole uuringutulemuste madala valiidsuse tõttu. Metoodilised probleemid on sarnased teiste uuringutega ja on välja toodud ülevaate kokkuvõtte osas. Vajalikud kõrgekvaliteetsed uuringud ja kuluefektiivsuse hinnangud.

GET.ON Mood Enhancer [30]

HelloBetter pakub veebipõhiseid psühholoogilise ravi programme stressi, läbipõlemise, depressiooni ja valu raviks. GET.ON Mood Enhancer on veebipõhine juhitud kognitiivse käitumisravi eneseabi programm depressiooni sümptomite vähendamiseks. Tootja GET.ON Institut für Online Gesundheitstrainings GmbH, tuntud ka HelloBetter nime all.

Uuringud

1. Buntrock, et al 2015 [31] RCT (n=406) juhitud veebipõhise kognitiivse käitumisravi programmi GET.ON Mood Enhancer efektiivsuse hindamiseks alaläise depressiooni sümptomite vähenemisel. Alaläise depressiooni all peetakse silmas subkliinilist depressiooni, kus esineb 2-5 depressiooni sümptomi vähemalt kahe nädala jooksul [32]. Alaläine depressioon aladiagnoositud ja -ravitud ning laiapõhjalised efektiivsed sekkumised võivad tuua tervisekasu. Uuringusse sisenemise kriteeriumiks oli enesehinnanguline CES-D >16, mida loetakse subkliinilise depressiooni alampiiriks. Uuringu metoodika oli põhjalikult lahti kirjutatud. Valim koostati ühe Saksamaa haigekassa andmebaasist, ajalehekuulutuste ja temaatiliste veebisaitide kaudu. Uuritavad randomiseeriti sekkumisrühma (GET.ON Mood

Enhancer + tavaravi, näiteks perearsti visiidid) ja kontrollrühma (tavaravi). Sisenemine ja diagnoosimine toimus telefoniintervjuu abil. Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni sümptomaatika vähenemine veebipõhise enesehinnangulise küsimustiku Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D skaalal (0-60) ravi järgselt ja 6. kuul. Leiti, et CES-D langus ravi jooksul oli suurem sekkumisrühmas ($d = 1.06$; 95% CI: 0.86–1.27) kui kontrollrühmas ($d = 0.29$; 95% CI: 0.10–0.49). Rühmadevaheline CES-D languse erinevus uuringu lõpul oli $d = 0.69$ (95% CI: 0.49–0.89). Kuuendaks kuuks oli rühmadevahelise languse erinevus vähenenud $d = 0.28$ (95% CI: 0.09–0.48), kuid oli siiski statistiliselt oluline. Järeldati, et programmi saab kasutada alalävisse depressiooni ravis ja selle veebipõhine kasutus võimaldab psühholoogilist sekkumist kasutada laialdaselt. Piirangud. Selgusetuks jäi, kuidas sai uurimiserühm haigekassa andmebaasi alusel moodustada potentsiaalsete uuritavate isikustatud nimekirja. Eneseselektioon võis kaasa tuua terviseteadlikumate ja riskialtimate uuritavate kaasamise, mis võis vähendada tulemuste üldistatavust alalävisse depressiooniga populatsioonile. Enesehindamine kombineerituna telefoniintervjuuga sisenemisel ei taga objektiivset seisundi hindamist ja võib põhjustada valikunihke. Valimisse võivad sattuda nii kergema kui raskema sümptomaatikaga isikud. Pimendamise puudumine kombineerituna eneseselektiooniga võib anda sekkumise efektiivsuse ülehindamise uuringus. Samas on võimalik, et ka tavakasutuse tingimustes on programmi kasutajarühm analoogselt nihkes. Tavaravi andmeid ei kogutud, mis võis mõjutada tulemuste hindamist. Uuringus osalemise määr oli väike (406/2244, 18%), kuid väljalangevus mõõdukas (6. kuuks 20%). Efektiivsust hinnati enne-pärast meetodil, mis on uuringu põhiline probleem, kuna võimaldab väikest erinevust näidata suuremana (vt statistiku kommentaar Beiwinkle, et al 2017). Kuna rühmade CES-D ja teiste tulemusnäitajate keskmised olid ära toodud, võib arvata, et meetod on minimaalselt efektiivne, kuid statistilise analüüsi puudumisel rühmade alg- ja lõppväärtusi omavahel võrrelda ei saa. Ravijärgne CES-D erinevus 6,09 punkti ja 6. kuu erinevus 2,48 punkti (skaalal 0-60) kliiniliselt olulised ei ole [28]. Uuringus ei saa välistada valikunihke ja mõõtmisnihke mõju tulemustele, tulemuste esitamine on moonutatud. Ei saa välistada, et sekkumine on minimaalselt efektiivne, kuid seda kindlalt väita ei saa. Tõendus nõrk-mõõdukas.

2. Ebert, et al 2018 [33] pragmaatiline ühepoolset pimendatud RCT ($n=204$) veebi- ja mobiilipõhise kognitiivse käitumisteraapia eneseabi programmi GET.ON Mood Enhancer (koos ravisoostumust suurendava nõustamisega) efektiivsusest alalävisse depressiooni sümptomite vähendamisel 7 nädala ja 3 kuu jooksul. Valimiraamiks oli ühe Saksa haigekassa andmebaas, kuid värvati ka veebist ja ajalehekuulutuste abil. Perearsti saatekiri ei olnud vajalik. Selektioon toimus enesehindamise alusel (CES-D >16). Lõplik selektioon toimus psühhoteraapia tudengite poolt telefoni teel poolstruktureeritud intervjuu abil. Uuritavad jagati juhuse alusel sekkumisrühma (GET.ON Mood Enhancer + tavaravi) ja kontrollrühma (programmi ootejärjekord, tavaravi). Tavaravi kasutusel piiranguid ei olnud, v.a. psühhoteraapia. Esmaseks tulemusnäitajaks oli pimendatud hindajate poolt hinnatud depressiooni sümptomite raskuse langus Quick Inventory of Depressive Symptomatology skaalal (QIDS, 16 küsimust, hindamine skaalal 0-27 punkti) 7. nädalal programmi lõppedes. Leiti, et rühmadevaheline erinevus depressiooni vähenemises uuringu lõpus oli statistiliselt oluline, $d = 0.37$ (95% CI 0.09–0.64), $p = .001$, NNT oli 7 (95%–CI 3.7–41.2). Olulised erinevused leiti ka teiste tulemusnäitajate muutustes nagu elukvaliteet, ärevus ja insomnia. Järeldati, et veebipõhine eneseabi programm on efektiivne alalävisse depressiooni sümptomite vähendamisel. Tugevused ja piirangud. Osalusmäär oli madal, uuringusse kutsuti 2244 isikut, randomiseeriti 204 (9%). Uuringu lõpetas 163 (80%), väljalangevus ei olnud suur. Madala väljalangevuse tagas ilmselt ravisoostumuse alane kaugnõustamine tudengite või tervishoiutöötajate poolt uuringu jooksul: uuritavatel saadeti meeldetuletusi, kui nad ei olnud ühte moodulit 7 päeva jooksul lõpetanud. Ühe uuritava kohta saadeti keskmiselt 3,07 meeldetuletust. Soovi korral said uuritavad 48 tunni jooksul kirjaliku tagasiside oma tulemustele. Toimus eneselektioon, valim koosnes põhiliselt kõrgharidusega naistest

(>80%), seega esines valikunihe. Tulemusi hinnati QIDS ja teiste näitajate muutuse erinevuse alusel, mis ei anna head ülevaadet lõpptulemuse erinevuse kohta rühmade vahel, ja kasutati Coheni d, mille interpreteerimine on raskendatud. Langused mõlemas rühmas enne-pärast olid statistiliselt olulised, aga gruppide QIDS erinevus uuringu lõpus 4,98 vs 6,25 (absoluutne erinevus 1,27 punkti) ei olnud kindlasti kliiniliselt ja ilmselt ka mitte statistiliselt oluline. Kolme kuu andmeid QIDS skaalal ära ei toodud, mis viitab andmete valikulisele esitamisele. Puudus uuritavate pimendamine sekkumise suhtes, mis kombineerituna valikunihkega võib mõjutada tulemusi soovitud suunas. Tavaravi ei hinnatud. Paljusid nendest piirangutest tõdesid ka autorid. Võib järeldada, et sekkumine võib alaläise depressiooni sümptomite vähendamisel olla minimaalselt efektiivne, kuid kinnitada seda ei saa. Tõendus nõrk.

3. Reins, et al 2019 [34] RCT (n=131) juhitud veebipõhise kognitiivse käitumise eneseabi programmi GET.ON Mood Enhancer lühiversiooni efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks depressiooni diagnoosiga patsientidel võrreldes veebipõhise psühhoharidusliku programmiga 6 nädala ja 3 kuu jooksul. Uuringu ülesehitus sarnanes paralleelselt läbiviidud uuringule (vt. Buntrock, et al 2014), erinevus seisnes uuritavate depressiooni sümptomite raskuses. Uuringusse kaasati 131 täisealist patsienti, kes randomiseeriti sekkumisrühma ja kontrollrühma, kes kasutas veebipõhist psühhohariduslikku programmi sekkumisega samal veebiplatvormil. Seega oli tegemist võrdlusuuringuga. Uuritavad leiti haigekassa andmebaasist, temaatilistelt veebilehtedelt ja meedias avaldatud kuulutuste teel. Uuringus osalemismäär oli madal, 2244 selekteeritud isikust randomiseeriti 131 (6%), eeskätt eelneva diagnoosi puudumise tõttu. Primaarne tulemusnäitaja oli depressiooni sümptomite raskuse muutus arsti poolt hinnataval Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-24, arsti poolt hinnatav depressiooni raskuse hindamise instrument) skaalal mõlemas rühmas eraldi uuringu esimesel perioodil (0-6 nädalat) ja teisel perioodil (6 nädalat – 3 kuud). Teiseste tulemusnäitajate (depressioon, elukvaliteet, ärevus) hindamiseks kasutati mitmeid erinevaid valdavalt enesehinnangulisi instrumente, näiteks PHQ-9. Hinnati ka potentsiaalseid kõrvaltoimeid nagu suitsidaalsus. Positiivsena tuleb välja tuua, et koguti andmeid ka teiste ravimeetodite kohta (sh antidepressantravi) ja tulemused kohandati sellele. Depressiooni sümptomite raskuse hindamine toimus sekkumisele pimendatud väliste hindajate poolt. Uuringus hinnati ka muutuse kliinilist olulisust, mida defineeriti kui depressiooni sümptomite vähenemist >50% baasnäitajast või HRSD vähenemist 1SD ehk 4,42 punkti võrra. Hinnati ka täieliku remissiooni saavutanud haigete osakaalu. Valimi moodustasid naised (75,6%) keskmise vanusega 41,6 aastat, 46% esines krooniline depressioon. ITT analüüsil leiti, et mõlemas rühmas depressiooni raskus vähenes. Sekkumisrühmas oli HRSD langus 1. perioodil 22,06 → 13,75 punkti (langus 8,31), muutuse $d=1,09$, kontrollrühmas 21,83 → 16,47 punkti (langus 5,36), muutuse $d=0,60$, nende kahe muutuse (8,31 vs 5,36) erinevus oli $d= 0,36$ ($p=0,028$). Seega kahe rühma arvestuslikuks HRSD keskmiste erinevuseks 6. nädalal oli $13,75 - 16,47 = -2,72$ punkti. 3. kuuks erinevus rühmade keskmistes näitajates kadus (13,44 vs 14,39). Suitsidaalsus ilmnis 7,4% sekkumisrühma ja 1,9% kontrollrühma uuritavatest, mida võrlduses baasnäitajatega (6,1% vs 6,2%) hinnati stabiilseks. Järeldati, et mõlemad sekkumised on efektiivsed depressiooni sümptomite vähendamisel, kuid GET.ON Mood Enhancer on kiirema toimega. Kliiniliselt olulises tulemuses ega remissioonis erinevusi polnud, kuid ligi veerand uuritavatest saavutas siiski kliiniliselt olulise paranemise (29,2% vs 24,2%) ja kolmandik remissiooni (35,4% vs 28,8%). Positiivsena tuleb välja tuua, et kasutati välist hindamist. Samas, kuna traditsiooniliselt hinnati sümptomite vähenemist rühmade lõikes ja mitte HRSD väärtusi uuringu algul ja lõpus, on raske öelda, kas tegemist oli statistiliselt olulise erinevusega. Minimaalse kliinilise erinevuse hinnanguks HRSD skaalal loetakse 3-8 punkti [35]. Antud uuringus oli see 6. nädalal 2,8 punkti, mis jääb sellest piirist allapoole ja võib eeldada, et erinevus ei olnud kliiniliselt oluline. Samas võib ka antidepressantide toime HRSD skaalal olla väike, 2 punkti, mis ei võimalda nende efektiivsust HRSD-ga alati hinnata [35]. Kuna statistilist rühmade võrdlust ei teostatud, ei ole võimalik hinnata sekkumise efektiivsust võrreldes

kontrollsekkumisega. Kaudsel hindamisel ei olnud sekkumise tulemus kliiniliselt oluline. On võimalik, et sekkumine on minimaalselt efektiivne, kuid seda on raske hinnata. Tõendatuse tase mõõdukas, parem kui eelnevates uuringutes, nihete risk väiksem.

4. Krämer, et al 2021 [36] pragmaatiline RCT (n=136) juhitud veebipõhise kognitiivse käitumisravi programmi GET.ON Mood Enhancer efektiivsuse hindamiseks depressiooni sümptomite vähenemisel enne ambulatoorset psühhoterapiat. Valim moodustati ambulatoorse psühhoterapia ootejärjekorras olevatest isikutest. Kõik said tavaravi, sekkumisrühm lisaks veebipõhist sekkumist. Depressiooni sümptome ja sekundaarseid tulemusnäitajaid hinnati 7 nädala ja 5 kuu pärast. Valimi moodustamine toimus veebipõhise enesehinnangulise küsimustiku CES-D (skaalal 0-60) abil, spetsialisti ei kaasatud. Kutse uuringusse saadeti 1319 isikule, 61% ei olnud uuringust huvitatud, 136 (36%) randomiseeriti, uuringu lõpetas 92 uuritavat. Pimendamist ei kasutatud. Tulemusnäitajad olid enesehinnatud, kasutati CES-D ja PHQ-9 instrumente. Elukvaliteeti hinnati SF-12 abil. Valimi baasnäitajad toodi ära kirjeldavalt, statistilist võrdlust ei teostatud. Rühmadevaheline erinevus 7. nädalal oli $d=0,55$ ja 5. kuul $0,52$. Toodi ära ka tulemuste absoluutväärtused. Selgus, et depressiooni raskuseks sekkumisrühmas 7. nädalal mõõdeti CES-D skaalal 24,5 (SD 10,1) ja kontrollrühmas 29,8 (10,1), erinevus -5.7 ($-9.5, -2.0$), $p=0,003$, 5. kuul vastavalt 22,6 (12,2) ja 28,2 (10,6), erinevus -6.0 ($-10.2, -1.8$), $p=0,006$. Minimaalset kliiniliselt olulist muutust CES-D-20 skaalal ei ole teadaolevalt hinnatud, kuid CES-D-15 skaalal on piiriks hinnatud 9 punkti [28], mistõttu võib järeldada, et see erinevus ei olnud kliiniliselt oluline. PHQ-9 alusel oli 7. nädalal erinevus -2.8 ($-4.6, -0.9$) ja 5. kuul -2.8 ($-4.7, -0.9$) punkti, samuti statistiliselt oluline, kuid kliiniliselt ebaoluline erinevus. Järeldati, et ambulatoorse psühhoterapia ootejärjekorras olevad depressiooniga patsiendid saavad sekkumisest kasu. Kuigi kasu on väike, tuleks meetodit rakendada ootejärjekorras kuni spetsialisti visiidini. Uuringu piiranguteks oli enesevalik, pimendamise puudumine ja tulemusnäitajate enesehindamine, suur väljalangevus ja väike valim. Autorite hinnangul on valikunihke positiivseks küljeks hea üldistatavus. Võime järeldada, et sekkumine võib olla piiratult efektiivne, kuid ei saa välistada, et tulemus on mõjutatud valiku- ja mõõtmisnihke poolt. Tõendus mõõdukas-nõrk.

Kokkuvõttes on võimalik, et sekkumine on nõrgalt efektiivne, kuid uuringutulemuste madala valiidsuse tõttu selles kindel olla ei saa. Vajalikud kõrgekvaliteetsed efektiivsuse uuringud ja kuluefektiivsuse hindamised.

Invirto [37]

Sympatient on Schleswig-Holsteini Ülikooli juures asuv startup, mis pakub psühholoogidele ja arstidele kognitiivse käitumisteraapia programmi Invirto. Invirto.de kodulehel on alates 2015. aastast ära toodud valik erinevatest uuringutest [38–40], mis ei ole otseselt Invirto efektiivsusuuringud, vaid hõlmavad erinevaid programme. Ülevaates on need ära toodud süstemaatiliste ülevaadete ja metanalüüside all.

MoodGYM [41] on Austraalia Rahvusliku Ülikooli teadlaste poolt väljatöötatud ja Saksamaal kasutuses olev terapeudi või enesejuhitud tasuta veebipõhine kognitiivse käitumisravi programm depressiooni ja ärevuse sümptomite vähendamiseks. Seda pakutakse kui sobivat esmavaliku alternatiivi depressiooni sümptomite korral.

Uuringud

1. Gilbody, et al 2015 BMJ [42] pragmaatiline mitmekeskuseline kolme paralleelse uurimisrühmaga avatud RCT (Randomised Evaluation of the Effectiveness and Acceptability of Computerised Therapy, REEACT, n=83 perearstikeskust, 1281 uuritavat keskmise vanusega 40 aastat) iCBT efektiivsusest depressiooni sümptomite (PHQ-9 >10) ravis täisealistel 4 kuu jooksul. Valim moodustati esmatasandil depressiooni sümptomitega patsientidest. 1273 sobivast isikust randomiseeriti 691, uuringu lõpetas 526 (76%). Uuringus oli kaks

sekkumisrühma, esimene kasutas lisaks tavaravile kommertsiaalset toodet Beating the Blues (BtB), teine tasuta MoodGymi ja kolmas sai ainult tavaravi ilma seotud piiranguteta. Lisaks hinnati elukvaliteeti (SF-36) 4., 12. ja 24. kuul ja depressiooni kaugtulemusi 12. ja 24. kuul. Tulemused kohandati depressiooni raskusele uuringu algul, depressiooni kestusele ja ärevushäire raskusele. Hinnati ka tavaravi kasutust, mis oli rühmiti võrreldav ja ei mõjutanud oluliselt tulemust. Baasnäitajad olid grupiti võrreldavad, PHQ-9 keskmine oli 16-17. 4. kuuks langes kõigis rühmades PHQ-9 skoor 17→9. Leiti, et 4. kuul ei olnud depressiooni sümptomites rühmade vahel statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust: BtB vs tavaravi OR=1,19 (95% CI 0,75-1,88), MoodGym vs tavaravi OR=0,98 (95% CI 0,62-1,56). Samuti puudus erinevus kõigi ajapunktide kumulatiivses keskmises, OR vastavalt 0,99 (0,62-1,56) ja 0,68 (0,42-1,10), st PHQ-9 püsis kõigis rühmades võrreldavana 4. kuu tasemel. Esines 49 tõsist kõrvaltoimet (sh 2 surma), millest vaid ühel oli võimalik seos sekkumisega. Soostumus oli vaatamata telefonitoele madal, väljalangevus 4 kuu jooksul 24%. Väikese valimi tõttu ei pruukinud erinevused ka välja tulla ja välistada neid ei saa, aga antud uuring neid ei näidanud. Järeldati, et toetatud iCBT (kommertsiaalne ega tasuta) ei ole efektiivne võrreldes esmatasandi tavaraviga. Põhiline madala ravisoostumuse põhjus oli uurijate arvates asjaolus, et ravi pakkus arvuti ja mitte väljaõppinud spetsialist. See võib uurijate arvates olla ka iCBT madala efektiivsuse juurpõhjus laiemalt. Piiranguna toodi välja, et valim moodustati enesehinnatud sümptomite ja mitte diagnoosi alusel, kuid pragmaatilises uuringus, mis peab väljendama tavaelu, oli see eesmärgipärane valik. Samas kasutati paralleelselt kliinilist intervjuud ja 81% uuritavatest vastasid RHK-10 depressiooni kriteeriumitele. Lisaks leiti, et 19% tavaravi patsientidest, olles kuulnud programmist, kasutasid ka seda või mõnda sarnast, mis võis viia sekkumise efektiivsuse alahindamiseni uuringus. Samas oli tegu pragmaatilise uuringuga ja sellised tulemused on eeldatavad ka uuringuväliselt. Uuringu kvaliteet oli hea. Erinevalt arendajate poolsetest uuringutest hinnati selles efektiivsust arusaadavalt ja tulemusi ei ilustatud. Tegemist oli sõltumatu uuringuga UK NIHR ja Yorki ülikooli poolt. Võib järeldada, et MoodGym ja BtB lisana tavaravile ei ole efektiivsed või on väheefektiivsed depressiooni ravis esmatasandil. Uurijate arvates võib põhjus peituda madalas ravisoostumuses ja mitte niivõrd programmis endas. Tõendus tugev.

2. Duarte, et al 2017 [43] eelneva uuringu alusel läbi viidud MoodGymi kulutõhususe hindamine võrreldes tavaraviga ja BtB-ga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli võidetud QALYd, mida hinnati elukvaliteedi hinnangute alusel (EQ-5D ja SF-36) 4., 12. ja 24. kuul. Tervishoiuteenuste kasutust hinnati esmatasandi haiguslugude põhjal 2 kuud enne ja 24 pärast randomiseerimist. Hinnati esmatasandi visiite, antidepressantravi, psühhoteraapiat, hospitaliseerimist ja selle kestust, eriarsti visiite, EMO-visiite ja iCBT programmi telefonitoe kulu. Kulude hindamiseks korrutati teenused hinnakirja hindadega. Analüüs teostati tervishoiuteenuse pakkuja perspektiivist. Tulemused kohandati vanusele, soole, ärevushäire ja depressiooni raskusele ja kestusele. Leiti, et 2-aastase perioodi kulud rühmade lõikes ei erinenud: BtB 1186£, MoodGym 1098£, tavaravi 1121£ (erinevused statistiliselt ebaolulised). Sarnaselt ei erinenud ka elukvaliteedi hinnangud eri ajapunktides, mistõttu 2-aasta QALYd rühmade lõikes samuti ei erinenud: BtB 1,3325, MoodGym 1,3564, tavaravi 1,3888 (erinevused ebaolulised). Vaatamata erinevuste puudumisele teostati kuluefektiivsuse hindamine, kus selgus, et tavaravi domineeris, kuna selle kulud olid pisut väiksemad ja elukvaliteedi hinnangud pisut paremad. On võimalik, et EQ-5D ei ole piisavalt tundlik väikeste erinevuste hindamiseks, kuna tegemist on geneerilise instrumendiga, kuid olulisem põhjus peitus ilmselt sekkumiste madalas efektiivsuses. Uuringust võib järeldada, et MoodGymi efektiivsus on piiratud ja seetõttu ei ole see ka kuluefektiivne. Tõendus mõõdukas-tugev.
3. Twomey, et al 2017 [44] sõltumatu metaanalüüs (n=11 RCTd, 5745 uuritavat) veebipõhise terapeudi või isejuhitud kognitiivse käitumisteraapia programmi MoodGym efektiivsusest depressiooni, ärevushäire ja üldise psühholoogilise distressi ravis täisealistel. Kontrollid said tavaravi, olid ootejärjekorras, kasutasid teist veebipõhist programmi või ravi ei saanud.

Tulemusnäitajaid hindasid nii terapeutid kui uuritavad ise. Valim koosnes valdavalt noorematest naistest. Leiti, et MoodGymi efektiivsus depressiooni ravis on väike (efekti suurus Hedge's $g=0,36$, 95%CI 0,17-0,56, heterogeensus $I^2=78\%$ näitab uuringutulemuste olulist erinevust) ja kui kohandati publikatsiooninihkele, siis statistiliselt ja kliiniliselt ebaoluline ($g=0,17$, 95%CI -0,01-0,38). Ärevushäire ravis oli efektiivsus mõõdukas ($g=0,57$, 95%CI 0,20-0,94, $I^2=85\%$). Tulemusi mõjutas segava tegurina kontrollsekkumiste erinevus, arstipoolne juhtimine ja ravisoostumus. Uuringu keskkond (kliiniline vs mittekliiniline), tootja esindaja osalus uuringus tulemusi ei mõjutanud. Järeldati, et erinevate segavate faktorite esinemine, publikatsiooninihe viitavad uuringute madalale kvaliteedile, kuid on võimalik, et sekkumine on mõnevõrra efektiivne depressiooni ja mõõdukalt efektiivne ärevushäire korral. MoodGymi kasuks räägib tema lai kättesaadavus (tasuta veebipõhine programm), kuid probleemiks on madal soostumus, alla 10%. MoodGymi võib kasutada populatsioonipõhise sekkumisena, kuid ta toimib vähestele kasutajatele. Üldistatavus noortelt naistelt teistele sihtrühmadele on piiratud. Võib järeldada, et MoodGymi mõju depressiooni sümptomite vähenemisele on väike ja ebakindel. Kuna kõik uuringud põhinesid sarnasel meetodikal ja tulemuste hindamisel, on puulitud tulemuse valiidsus piiratud ja tõendatuse tase mõõdukas.

4. Löbner, et al 2018 [45] esmatasandi nimistupõhine klaster-RCT ($n=647$, 112 perearsti nimistut) kerge ja keskmise raskusega depressiooni sümptomitega täisealiste raviks lisana tavaravile 6 nädala ja 6 kuu jooksul. Perearstikeskused klaster-randomiseeriti sekkumisrühma (veebipõhine sekkumine MoodGym lisana tavaravile) ja kontrollrühma (tavaravi). Valim koostati perearstide nimistute alusel, siseneda said eelneva depressiooni diagnoosiga ja värbamise hetkel kerge või keskmise raskusega depressiooni sümptomitega (PHQ-9 5-19) täisealised. Kuna eeldati suhteliselt väikest mõju, oli valim suur. Valimist moodustasid naised 69%, keskmine vanus 43,9 aastat. Esmane tulemusnäitaja oli eneseraporteeritud depressiooni raskus BDI-II ja PHQ-9 skaaladel. Teostati nii ravikavatsuste kui protokollijärgne analüüs. Statistik ja vastutavad uurijad olid sekkumisele pimendatud, uuritavad mitte. Leiti statistiliselt oluline erinevus BDI-II skaalal sekkumisrühma kasuks, mis vastas väikesele efekti suurusele (6 nädalat, $d=0,36$, 95% CI 0.19 - 0.53, $p<0,001$; 6 kuud: $d=0,41$, 95% 0.22 - 0.59, $p<0,001$). Piirangutena toodi välja madal esmane osalusmäär. Järeldati, et MoodGym on efektiivne depressiooni sümptomite vähendamisel kerge ja keskmise raskusega depressiooniga patsientidel ja meetodit tuleks kasutada laialdaselt esmatasandil. Uuringus esinesid järgnevad piirangud. Informeeritud nõusoleku andsid osalevad perearstid, kuid mitte uuritavad, kellele vaid tutvustati programmi. Osalusmäär oli madal, 4840 perearstist nõustus osalema 190. Sekkumisrühma depressiooni sümptomite raskuse baasnäitajad olid statistiliselt kõrgemad kui kontrollrühmal (BDI-II 23,6 (95%CI 22,4-24,8) vs 20,4 (19,1-21,6), PHQ-9 12,6 (11,8-13,3) vs 10,7 (9,9-11,6)), mis nii suure valimi korral viitab võimalikule randomiseerimisega seotud valikunihkele, mis omakorda viitab uuringu meetodika puudustele. Selle piirangu tõid välja ka autorid ise. Kuna 6. nädala tulemusnäitajad olid mõlemas rühmas sarnased (BDI-II 18,2, 95%CI 17,0-19,4 vs 19,1, 95%CI 17,7-20,5; PHQ-9 vastavalt 9,5 mõlemas rühmas), hinnati tulemusnäitajana mõlema rühma sümptomite paranemist ja absoluutse languse erinevust, mis mõlemad olid statistiliselt olulised, kuid kliiniliselt ebaolulised (näiteks BDI-II languse rühmadevaheline erinevus 2,84 punkti, $d=0,36$, PHQ-9 languse erinevus 1,04 punkti, $d=0,17$). Koguti ka tavaravi andmeid mõlemas rühmas, kuid neid ei analüüsitud ega nendele ei kohandatud (väideti, et neid kasutatakse hiljem kulutõhususe analüüsis), mis ei võimaldanud sekkumise efektiivsust uuringus objektiivselt hinnata. Piirangutena tõid autorid ära väikese osalusmäära ja põhjendasid seda üldise negatiivse suhtumisega veebipõhistesse programmidesse. Madal osalusmäär viitab valikunihkele ja piiratud üldistatavusele. Lisaks ei olnud perearstid sekkumisele pimendatud ja said uuritavate suhtumist mõjutada. Lõpuks kasutati väljalangevuse vähendamiseks rahalist motivaatorit, mis võis tulemusi mõjutada. Kokkuvõttes on see madala kvaliteediga uuring, mille tulemused on piiratud valiidsuse ja üldistatavusega. Tulemused on esitatud selektiivselt, kuid täpsemal

analüüsil selgub, et sekkumine ei olnud efektiivne või oli selle mõju väike ja kliiniliselt ebaoluline.

5. Gilbody, et al 2017 Br J Psych [46] ja Brabyn, et al 2016 [47] pragmaatiline RCT REEACT-2 (n=369, keskmine vanus 40,6 a.) MoodGymi efektiivsuse suurendamise võimalusest kerge, mõõduka või raske depressiooni ravis esmatasandil telefonitoe lisamise teel. REEACT uuringus selgus, et iCBT madal efektiivsus võib olla tingitud kasutajate madalast huvist ja ravisoostumusest. Antud uuringus hinnati spetsialisti poolse telefonitoe lisamise (sekkumine) efektiivsust depressiooni sümptomite paranemisele võrreldes enesejuhitud MoodGymi programmiga (kontroll). Hinnati depressiooni sümptomite raskust PHQ-9 abil, ärevushäire raskust GAD-7 abil ja somaatikat PHQ-15 abil 4. ja 12. kuul. Baasnäitajad olid mõlemas rühmas võrreldavad (PHQ-9=16), randomiseerimine töötas. Leiti, et depressiooni raskus PHQ-9 skaalal oli 4. kuul 1,9 punkti (95%CI 0,5-3,3) väiksem kui ilma telefonitoeta programmi kasutusel (1,9 punkti on võrreldav Coheni $d=0,32$, mida loetakse väikeseks-mõõdukaks erinevuseks). 12. kuuks oli see erinevus kadunud. Kogu jälgimisperioodi ulatuses kumulatiivselt oli toega programm efektiivsem 1,4 punkti (95%CI 0,2-2,6), mis on 27-punktilisel skaalal subkliiniline erinevus. Graafikutelt selgus, et kahe rühma erinevus ei olnud üheski ajapunktis statistiliselt oluline, mis ei lähe kokku eelnevaga. Spetsialisti poolne telefonitugi suurendas programmi kasutust ja ravisoostumust (sisselogimiste arvu põhjal) 1,5 korda, kuid see langes uuringu lõpuks 10-20%ni uuritavatest. Järeldati, et telefonitoe lisamine suurendas programmi efektiivsust, kuid vaatamata sellele jäi selle mõju väikseks ja võrreldavaks teiste madala intensiivsusega psühholoogiliste sekkumistega. Uuring oli hästi läbi viidud, seleksiooninihke risk väike, mõõtmisnihke risk mõõdukas. Tegemist oli pragmaatilise uuringuga, mis vähendab riski, et tulemused on üle hinnatud. Uuritavad värvati esmatasandilt ja mitte veebist, mis suurendab üldistatavust ja vähendab valikunihet. Valim oli piisav väikeste erinevuste avastamiseks. Jälgimisperiood oli piisavalt pikk, et hinnata kaugtulemusi. Lisaks hinnati lõpptulemusi enesehindamise teel, mis võib tekitada mõõtmisnihke ja tulemusi ilustada. Suur väljalangevus näitab, et meetod ei sobi paljudele depressiooniga haigetele. Telefonitoe lisamise mõju peab siiski lugema väikseks, kuna jäi statistilise olulisuse piirile ja selle kliiniline olulisus on küsitav. Kuna see on ainus teadaolev vastavateemaline sõltumatu võrdlusuuring, tuleks selle tulemust siiski teenuse rakendamisel arvesse võtta. Telefonitoe lisamine tavaprogrammile suurendas tervisetulemit ja oli kulusäästev ehk dominantne.
6. Lee, et al 2021 [48] MoodGymi kuluefektiivsuse hindamine ärevushäire preventsooniks Austraalia teismelistel 11-17. aastat. Hindamiseks koostati Markovi mudel, kus sekkumiseks oli MoodGym kõigile koolilastele (universaalne sekkumine kooli tingimustes 5 nädala jooksul) ja võrdluseks sekkumise puudumine. Hindamisse kaasati kaudsed kulud, mis ilmselt suurendas kuluefektiivsust, kuna tegemist oli noorte inimestega ja ajahorisont oli 10 aastat, lisaks eeldati iga puudunud koolipäeva kaudseks kuluks ka vanemate töölt puudumine. Peab arvestama, et programmi efektiivsust hinnati mudelis RCT tulemuste alusel, kus mõõdeti ärevushäire sümptomite raskuse muutust ajas. Liideti kolme RCT tulemused ja saadi suhteliseks riskiks sekkumise järgselt $RR=0,79$ (95%CI 0,65-0,95) ehk näidati 21% sümptomite raskuse vähenemist, mis on suur. Kuuendal kuul saadi languseks koguni 36%. Sellised suured erinevused, mis on arvatud languste ja mitte ajapunktide keskmiste alusel on eksitavad. Ilmselt suurendas kuluefektiivsust ka madal väljalangevus, kuna klassiruumis ei saa sekkumisest loobuda. Leiti, et MoodGym oleks dominantne (lisanduv tervisekasu koos kulude vähenemisega). Samuti arvestati tasuvusmäär (return on investment, ROI), mis näitas 3,06\$ suurust rahalist võitu igalt investeeritud dollarilt. Järeldati, et MoodGymi võiks kasutada Austraalia koolides ärevushäire preventsooniks. Uuringust võib järeldada, et MoodGym võib olla kuluefektiivne ärevushäire preventsoonis, kuid tulemuste valiidsus on piiratud. Selliste uuringute kõrvale oleks vaja rohkem analoogseid uuringuid.

Kokkuvõttes on tegemist suhteliselt hästi uuritud programmiga. On võimalik, et sekkumine on nõrgalt efektiivne, kuid uuringutulemuste piiratud valiiduse tõttu selles kindel olla ei saa. Vajalikud kõrgekvaliteetsed efektiivsuse uuringud ja kuluefektiivsuse hindamised.

iCBT süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid

Uuringud

1. Karyotaki, et al 2017 JAMA Psychiatry [49] metaanalüüs enesejuhitud iCBT efektiivsuse kohta depressiivsete sümptomite ravis (n=13 RCT-d aastatest 2002-2015, 3876 uuritavat, kelle keskmine vanus 42 a, 66% naised). Uuringutesse kaasati nii depressiooni diagnoosiga kui ka eneseraporteeritud sümptomitega täiskasvanud, kusjuures sümptomite raskus varieerus. Sekkumisrühm sai iCBT, kontrollid kas tavaravi või kaasati nad iCBT ootejärjekorrast. Tulemusnäitaja oli depressiooni sümptomite raskus BDI-2, Center for Epidemiological Studies Depression Scale ja Patient Health Questionnaire skooride alusel. Erinevate uuringute tulemused standardiseeriti ühtseks skooriks. Uuringus kasutati uuritavate originaal- ja mitte agregeeritud andmeid, mis on uuringu tugevus, puuduvad andmed imputeeriti. Statistiline analüüs ja metanalüüs olid põhjalikult kirjeldatud. Uuringu võimsus oli piisav väikeste erinevuste leidmiseks. Leiti, et iCBT oli efektiivne depressiooni sümptomite raskuse vähendamisel (g=0,27, 95%CI 0.17-0.37; P < 0,001), samuti näidati efektiivset ravivastust (OR=1.95; 95% CI 1.52-2.50; NNT=8 (95%CI 6-12). Tulemused olid paremad protokollijärgsel analüüsil, kuid siin peab arvestama selektsiooninihkega. Samas olid tulemused suhteliselt heterogeensed (I²=70%) ja leiti ka publikatsiooninihe. Järeldati, et iCBT on efektiivne ja seda saab kasutada tavaravis, muuhulgas ka inimestel, kes väldivad arsti kontakti. Objektiivselt näitab tulemus madalat-mõõdukat efektiivsust, mis on statistiliselt oluline, aga mille kliiniline olulisus on piiripealne (olulisuse piiriks on loetud d=0,24). Metaanalüüsi kvaliteet oli hea, kasutati individuaalseid andmeid, andmekogumine oli põhjalikult kirjeldatud, nihete hindamist teostati Cochrane instrumendiga ja leiti, et valdav osa RCT-sid olid hea kvaliteediga ja nihked olid ebaolulised. Piiranguteks olid suur heterogeensus ja publikatsiooninihe; ei hinnatud sümptomite kestust; valimid koostati küsitluse põhjal, mistõttu tulemuste üldistatavus depressiooni diagnoosiga sihtrühmale oli oluliselt piiratud ja võis esineda selektsiooninihe; pikaajalisi tulemusnäitajaid ei hinnatud. Lisaks ei täpsustatud iCBT instrumente ja kaasati erinevate tootjate uuringud. Arvestades piiripealset tulemust ja madalat-mõõdukat tõendust võib iCBT efektiivsust depressiooni ravis hinnata nõrgaks-mõõdukaks. Metaanalüüsi kvaliteet oli hea, tõendatuse tase tugev.
2. Rogers, et al 2017 [50] süstemaatiline ülevaade RCT-del põhinevatest metaanalüüsides, mis hindavad veebipõhiste tervisesekkumiste efektiivsust; vaimse tervise osas hinnati valdavalt depressiooni, ärevushäire, post-traumaatilise stressi ja foobiate alaseid sekkumisi, vähem paanika- ja söömishäirega seotud sekkumisi. Kokku leiti 71 metaanalüüsi 268 RCT-ga, kuid ei olnud ära toodud, kui suur osa neist puudutas vaimset tervist. Depressiooni alastest sekkumistest toodi välja MoodGYM, Bluepages, Deprexix, Kleur Je Leven (Color Your Life), ärevushäire alastest Mental Health Online, This Way Up, Stress and Mood Management jt. Artiklis kirjeldati lühidalt kõige olulisemaid tulemusi RCTdest, näiteks Deprexix kohta toodi välja NNT=4. Tundus, et uurimistöö eesmärk oli näidata, et on mitu e-programmi, mis on tõenduspõhised ja suhteliselt efektiivsed (NNT<5) ja millest võib tulla suur tervisekasu rahvastikus, muuhulgas ka neile, kes väldivad kontakti tervishoiusüsteemiga (sotsiaälärevus).
3. Pasarelu, et al 2017 [40] metanalüüs (n=19 RCT, 2952 uuritavat) iCBT programmide efektiivsusest depressiooni ja ärevushäire ravis. Uuringusse lülitati erinevate programmide efektiivsuse uuringud, mille kvaliteet hinnati heaks, nihete risk madalaks ja ainsa piiranguna toodi välja pimendamise puudumine. Programmide efektiivsust hinnati sekkumisrühmades

enne-pärast meetodil, võrdlusena kasutati languste omavahelist enne-pärast võrdlust. Leiti, et ärevuse ja depressiooni ravis on iCBT efektiivsus suur või mõõdukas (ärevus $g=0,82$, 95%CI 0,58-1,05, depressioon $g=0,79$, 95%CI 0,59-1,00), elukvaliteedi osas mõõdukas ($g=0,56$, 95%CI 0,37-0,73), heterogeensus väike-mõõdukas. Järeldati, et iCBT on efektiivne depressiooni ja ärevuse ravis. Uuringus kasutati uuringute tulemusi ja mitte originaalandmeid. Metaanalüüs oli läbi viidud hästi, kuid autorid ei olnud süvenenud kliiniliste võrdlusuuringute meetodika alustesse, mistõttu tulemuste interpreteerimine oli puudulik. Tõendus iCBT efektiivsuse kohta depressiooni ja ärevushäire ravis jäi seetõttu piiratuks.

4. Firth, et al 2017 [39] metanalüüs ($n=9$ RCT, 1837 uuritavat, keskmine vanus 36 a, 35% mehed) nutitelefonirakenduse põhiste CBT sekkumiste efektiivsusest ärevushäire ravis. Valim oli heterogeenne (uuritavad leiti nii üldrahvastikust, depressiooni või ärevushäirega patsientide hulgast, tervishoiutöötajate seast jne), ärevushäire suurus oli uuringutes erinev. Hindamiseks kasutati erinevaid instrumente (GAD-7, DASS, HADS, STAI, BAI, SIAS, LSAS). Tegemist oli avatud uuringutega. Leiti, et ärevushäire raskuse vähenemine nutitelefonipõhise programmi korral oli suurem kui kontrollidel ($g=0,325$, 95% C.I.=0.17–0.48, kõrge heterogeensus). Mõju oli suurem ilma kontrollsekkumiseta uuringutes ($g=0,45$) ja väiksem uuringutes, kus kontrollrühmas kasutati mingit muud sekkumist ($g=0,19$). Eraldiseisvates uuringutes erinevused üldjuhul statistiliselt olulised ei olnud, kuid suure valimi alusel saavutati statistiliselt oluline erinevus, mis võimaldas näidata telefoniprogrammide efektiivsust. Publikatsiooninõhet ei leitud. Järeldati, et nutitelefonipõhised ärevushäire sekkumised on efektiivsed ja aitavad vähendada ärevushäiret. Uuringu piiranguteks oli suur heterogeensus, pimedamise puudumine, valimid olid väikesed, ei kirjeldatud ärevushäire hindamise meetodikaid (sõnastusest jäi tunne, et uuringutes hinnati grupisiseste languste erinevusi ja otsest rühmade võrdlust ei kasutatud), ei kirjeldatud osalusmäära ja väljalangevust, välditi tulemuste avaldamist absoluutarvudes ja kasutati umbmäärast efekti suuruse mõõdikut Hedges'i g . Metaanalüüsi kvaliteet piiratud ja tõendus nutipõhiste sekkumiste efektiivsuse osas nõrk.
5. Carl, et al 2017 [38] metanalüüs ($n=30$ RCT, 1057 uuritavat) virtuaalreaalsusel põhinevate sekkumiste VRET efektiivsusest ärevushäire ravis. Valimid olid heterogeensed, sisenemiseks ei olnud vajalik ärevushäire diagnoos. Efektiivsuse hindamiseks oli asutusel 62 erinevat instrumenti. Leiti, et VRET on kõrgelt efektiivne nii ilma kontrollsekkumiseta ($g=0,90$) kui ka alternatiivse psühholoogilise kontrollsekkumisega ($g=0,78$) uuringutes. Nutitelefonil teel pakutud sekkumist võrreldi ka tavavisiidil pakutud sekkumisega ja erinevust ei leitud ($g=-0,07$). Heterogeensus oli kõigi võrdluste korral mõõdukas. Enamuses uuringutes puudus kontrollsekkumine. Uuringus olid mitmed piirangud, mis üldjoones kattuvad metanalüüsiga Firth, et al 2017. Võib eeldada, et VRET võib olla mõnevõrra efektiivne ärevushäire ravis, kuid tõendus selle kinnitamiseks on nõrk.
6. Santoft, et al 2019 [5] metaanalüüs RCTdest ($n=34$ RCT-d, 5358 uuritavat) kognitiivse käitumisteraapia (CBT) efektiivsusest depressiooni sümptomite ravis täiskasvanutel esmatasandil. Seni suurim metanalüüs. CBT defineeriti kui kognitiivne teraapia, käitumisteraapia või nende kombinatsioon kas tavavisiidil või online programmi abil, kusjuures eeldus oli kontakt terapeudiga (arvestati ka sekkumistega, kus tugi oli minimaalne, näiteks vaid üks telefonikontakt). Valdavalt uuriti isejuhitud online programme (52%). Uuritavatel võis olla depressiooni diagnoos või lihtsalt sümptomid, millega pöörduiti perearstile. See tähendab, et sisenemiskriteeriumid olid laiad ja valim heterogeenne. Kuigi tegemist oli esmatasandi uuringuga, on veebipõhise programmi käsitlemine esmatasandi programmina osaliselt meelevaldne. Hinnati ka nihkeid, statistiline analüüs oli kirjeldatud. Leiti, et CBT on efektiivsem kui kontroll, milleks loeti tavaravi (63%), antidepressantravi, psühholoogi abi, ootejärjekord või platseebo (?) ($g=0,17$ (95% CI 0.10–0.24), seda nii diagnoosiga kui diagnoosita (sümptomitega) isikutel, nii individuaalses kui rühmateraapias, enesejuhituna või terapeudi poolt pakutuna, selle kasutusmäär on suurem (OR=2.47, 95%CI 1,60–3,80), samuti ka remissioonimäär (OR=1.56, 95% CI 1.15–2.14). Sugu, depressiooni raskus, vanus,

sessioonide arv, sessioonide pikkus tulemust ei mõjutanud. Keskmine jälgimisaeg oli 10,2 kuud (SD 9,4) ning selle järel oli tulemus siiski veel nõrgalt positiivne ($g = 0.17$, 95% CI 0.10–0.24). NNT oli 5, kuid selle tõlgendamisel peab lähtuma mitte ainult statistilisest olulisusest, vaid arvestama ka kliinilist olulisust. Järeldati, et CBT on efektiivne depressiooni ravis esmatasandil nii lühi- kui pikaajaliselt, kuid mööndi, et efektiivsus on väike ja statistiline olulisus ei tähenda veel kliiniliselt olulist toimet. Nihked olid olulised, seotud eeskätt selektiivse raporteerimisega, suure väljalangevusega (ja vastavate andmete puudumisega) ja pimendamise puudumisega. 91% uuringutest oli nihkes. Heterogeensus oli suur, 40%. Publikatsiooninihet ei leitud. Valdavas osas uuringutes rühmade vahel erinevust ei leitud, kuid metanalüüsis tuli see siiski välja statistiliselt olulisena, kuid kliiniliselt ebaolulisena. Metaanalüüsi kaasatud uuringute tulemused olid piiratud valiidsusega ja nende üldistatavus piiratud. Võib järeldada, et CBT on väheefektiivne depressiooni sümptomite ravis. Uuringus ei hinnatud eraldi individuaalsete veebipõhiste sekkumiste efektiivsust võrreldes kontaktteraapiaga, kuna erinevaid formaate on kasutusel mitmeid, ja online programmid lisati individuaalse sekkumise kategooriasse. Samuti ei toodud ära veebipõhiste sekkumiste nimetusi. Seetõttu ei ole võimalik veebipõhiste sekkumiste efektiivsust eraldi hinnata. Metaanalüüs ise oli hea kvaliteediga.

7. Zhang, et al 2019 [51] metanalüüs (57 uuringut ja 10701 uuritavat) kognitiivse käitumisteraapia (CBT) efektiivsusest depressiooni ja ärevushäire ravis esmatasandil. Kaasati uuringud, mis hindasid esmatasandi tervishoiutöötaja poolt juhitud kontakt- või veebiplatvormipõhise sekkumise efektiivsust, kui ka uuringud, kus hinnati väljaspool tervishoiusüsteemi pakutud sekkumisi, sealhulgas veebipõhiseid, kusjuures eelduseks oli, et sekkumine on toetatud või välja kirjutatud tervishoiutöötaja poolt. Kaasati nii veebipõhised kui tavavisiidi käigus pakutud, isejuhitud, individuaal- ja grupiteraapiad. Uuringu meetoodika oli pädev ja piisavalt lahti kirjutatud. Uuritavate keskmine vanus oli 45 aastat, 70% neist olid naised. 67% sekkumistest viidi läbi esmatasandil ja ülejäänud väljaspool esmatasandit (eeldusel, et perearst oli selle ordineerinud) või kombineerituna, 86% uuringutest kirjeldas individuaalseid sekkumisi, 12% grupipõhiseid sekkumisi, 2% paarisekkumisi. Individuaalse sekkumise keskmine kestus oli 48 (SD 9,9) minutit, keskmiselt pakuti 8,7 sessiooni 12 nädala vältel. 37% sekkumistest olid tehnoloogiapõhised. 85% võrreldi sekkumist tavaraviga. Heterogeensus oli suur. 5-punktilisel RCT kvaliteediskaalal oli uuringute keskmine kvaliteet 3,3, põhilisteks probleemideks olid puudulik randomiseerimine, pimendamise puudumine ja suur väljalangevus. Publikatsiooninihet ei leitud. Leiti CBT mõõdukas efektiivsus ($d=0,40$, 95% CI 0,26-0,57) depressiooni ja ärevushäire ravis kombineerituna, pisut suurem depressiooni ($d=0,43$, $p<0,001$) kui ärevuse ($d=0,39$, $p<0,001$) osas. Esmatasandil pakutavad sekkumised osutusid efektiivseks ($d=0,41$, $p<0,001$), kuid väljaspool esmatasandit pakutavad mitte ($d=0,37$, $p=0,11$). Individuaalteraapia osutus mõõdukat efektiivseks ($d=0,40$, $p<0,001$) ja grupiteraapia mitte ($d=0,39$, $p=0,07$). Veebipõhised sekkumised olid mõõdukat efektiivsed ($d=0,56$, $p<0,001$), kontaktsekkumised pisut vähem ($d=0,36$, $p<0,001$). Uuringust võib järeldada, et CBT, kas veebipõhiselt või individuaalse kontaktsekkumisena on mõõdukkalt efektiivne. Kuna uuringute tulemusi absoluutse riskina ei näidatud, on jätkuvalt raske hinnata sekkumiste kliinilist efektiivsust. Statistiliselt olulised tulemused sõltusid eeskätt valimi suurusest ja mitte meetodist, millest võib järeldada, et kliiniline kasu ei ole väga suur. Samas on kasu online programmide võrreldav kontaktsekkumise kasuga, mis näitab, et seda saaks edukalt kasutada need, kes arsti juures ei käi, kuid kellel esinevad depressiooni või ärevuse sümptomid. Lisaks ei pruugi esmatasandil olla piisavalt aega ja ressursse sellise kontaktsekkumise pakkumiseks. Metaanalüüsis ei täpsustatud veebipõhiste sekkumiste nimetusi ega tootjaid. Tulemused ühtivad eelnevate metanalüüside tulemustega. Metaanalüüsi kvaliteet oli hea.
8. Massoudi, et al 2019 [52] sõltumatu metaanalüüs ($n=14$ uuringut, 4183 uuritavat) depressiooni ja ärevushäire raviks kasutatavate e-lahenduste efektiivsuse ja kuluefektiivsuse hindamiseks. Kaasatud uuringute metodoloogiline kvaliteet oli madal või mõõdukas ja heterogeensus suur, lisaks hinnati erinevaid sekkumisi koos. Leiti, et puulitud standardiseeritud keskmiste

lühiajaline erinevus oli väike, $g=0,19$ (95%CI 0,06-0,31) ja pikaajaline pisut suurem, 0,22 (95%CI 0,09-0,35). Neljas uuringus hinnati sekkumiste kuluefektiivsust ja nendest kolmes leiti, et need võivad olla kuluefektiivsed, kuid arvutamise metoodika ja tulemuste interpreteerimine jäi ebaselgeks. Hinnati ka nihete riski ja leiti, et pooled uuringud on kõrge või ebaselge nihete riskiga. Läbiv probleem nendes uuringutes on pimendamise puudumine, millele ei ole head lahendust, kuid mis võib tulemusi oluliselt kallutada. Autorite järeldused olid siiski suhteliselt konservatiivsed. Järeldati, et e-sekkumised depressiooni ja ärevushäire raviks võrreldes sekkumise puudumisega on minimaalselt efektiivsed ja võivad olla ka kuluefektiivsed. Arvestades suurt potentsiaalset sihtrühma võib väike individuaalne tervisekasu transleeruda suureks kasuks kogurahvastikus, kuid käesoleval hetkel on tõendus selliste laiapõhjaliste sekkumiste rakendamiseks piiratud ja vajalikud on lisauuringud nii efektiivsuse kui kuluefektiivsuse osas. Metaanalüüs oli hea metodoloogilise kvaliteediga, kuid kuna kaasatud uuringute tulemuste valiidsus ja üldistatavus on madal, jääb tõendatuse tase piiratuks.

9. Etzelmueller, et al 2020 [53] metanalüüs iCBT sekkumiste efektiivsusest depressiooni ja ärevushäire ravis. Vajaduse uuringu järele tingis asjaolu, et tõendus iCBT sekkumiste efektiivsuse kohta tavaravis on nõrk, kuna uuringutes esinevad erinevad nihked, uuringute heterogeensus on suur ja üldistatavus piiratud. Analüüsi kaasati 19 uuringut. Vaatamata suurele heterogeensussele leiti puulitud andmete alusel efektiivsuseks $g=1,78$ depressiooni ravis ja 0,94 ärevushäire ravis. Järeldati, et iCBT on rakendatav depressiooni ja ärevushäire tavaravis. Kuna sekkumiste valik on suur, soovitasid autorid kasutada RCTdes tõendatud efektiivsusega programme. Tulemustest võiks järeldada, et sekkumiste mõju oli suur. Probleemiks oli aga asjaolu, et efekti hindamiseks kasutati nn enne-pärast võrdlust ja mitte rühmadevahelisi erinevusi. Tegemist on põhimõttelise küsitavusega RCT tulemuste interpreteerimisel, mistõttu tõendus efektiivsuse osas piiratud.
10. Karyotaki, et al 2021 JAMA Psychiatry [54] süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs veebipõhise kognitiivse käitumisravi (iCBT) efektiivsusest depressiooni ravis. Leiti 42 RCT-d, mis koondasid 9751 uuritavat, analüüsi kaasati 39 RCTd 8107 täisealise uuritava individuaalsete originaalandmetega. Uuringusse kaasati RCTd sõltumata uuritud sekkumise nimetusest ja tootjast. Eraldi hinnati spetsialisti poolt juhitud iCBT ja enesejuhitud (ehk juhtimata) iCBT efektiivsust. Uuringutes võrreldi kas juhitud ja juhtimata sekkumist omavahel või sekkumist erinevate kontrollidega (tavaravi, ootejärjekord). Hinnati ainult veebipõhiseid sekkumisi. Metaanalüüsis kasutati sekkumise efekti hindamiseks enesehinnangulist PHQ-9 absoluutväärtusi ja mitte d ega g statistikuid, mis võimaldas hinnata sekkumise tegelikku mõju. Teised depressiooni skaalad konverteeriti PHQ-9 väärtusteks valideeritud konversiooni algoritmide abil. Hinnati uuringurühmade standardiseeritud keskmiste PHQ-9 väärtuste erinevust uuringu lõpus, 6 ja 12 kuud pärast randomiseerimist. Nihet hinnati Cochrane riskihindamise instrumendi abil. Hinnati ka heterogeensusust ja publikatsiooninihet. Tulemused kihitati vastavalt depressiooni raskusele. 21 uuringus hinnati juhitud iCBT ja 13 uuringus juhtimata iCBT efektiivsust võrreldes kontrollidega (tavaravi 15, ootejärjekord 22 uuringut), 5 uuringus võrreldi neid omavahel. 12 uuringus kasutati kommertsiaalset iCBT programmi, 27 uuringus kohapeal koostatud mittekommertsiaalset programmi. Sekkumine koosnes keskmiselt 8 (SD 2,8) sessioonist 9 (SD 2,5) nädala jooksul. Uuringud viidi läbi 12 riigis (Euroopa, Põhja-Ameerika, Hiina). Leiti, et keskmine depressiooni raskus PHQ-9 alusel uuringu algul oli 13,7 (SD 4,3) juhitud iCBT ja 14,2 (4,9) juhtimata iCBT korral, 15,2 (5,3) tavaravi ja 13,2 (4,6) ootejärjekorra uuritavatel. Ravi lõpul olid kõik keskmiselt oluliselt väiksemad: vastavalt 7.6 (5.0), 9.2 (5.9), 9.8 (5.5), and 12.0 (6.4). Leiti, et sekkumine oli efektiivne ja ravi lõppemisel oli erinevus kõikides võrdlustes sekkumiserühma kasuks järgnevalt: juhitud vs juhtimata iCBT standardiseeritud keskmine PHQ-9 erinevus (SMD) oli -0.8 (95% CI $-1.4, -0.2$), juhitud iCBT vs tavaravi -1.7 (95% CI $-2.3, -1.1$) ja vs ootejärjekord -3.3 (95% CI $-3.9, -2.6$), juhtimata iCBT vs tavaravi -0.9 (95% CI $-1.5, -0.3$) ja vs ootejärjekord -2.5 (95% CI $-3.2, -1.8$). 6. kuul oli erinevus oluliselt väiksem kõigis võrdlustes: juhitud vs juhtimata iCBT -0.1 (95% CI $-0.6,$

0.3, stat ebaoluline) ja vs tavaravi -1.1 (95% CI $-1.7, -0.5$), juhtimata iCBT vs tavaravi -1.0 (95% CI $-1.5, -0.5$). 12. kuuks olid kõik erinevused statistiliselt ebaolulised. Efektiivsus kergete sümptomitega haiguse korral oli väike ja valdavalt statistiliselt ebaoluline, kuid suurenes sümptomite raskusega. Järeldati, et nii juhitud kui juhtimata iCBT on efektiivsem kui tavaravi nii sekkumise lõpul, 6. kui ka 12. kuul, kuid efektiivsus väheneb ajas; juhitud iCBT on efektiivsem kui juhtimata iCBT, kuid erinevus väheneb ajas. Kuigi vähemefektiivsem, on juhtimata iCBT-l potentsiaalne kasutus ressursside piiratuse ja spetsialistide nappuse korral. Uuringu tugevuseks oli suur võimsus ja uuritavate individuaalandmed, mis võimaldasid suurendada hinnangute täpsust. Pikaajalisi tulemusnäitajaid hinnati vaid 8 uuringus ja nende täpsus on väiksem. Autorite hinnangul oli nihe üldiselt väike, kuid peab märkima, et kõigis uuringutes esines kõrge mõõtmisnihke risk (tulemusi enesehindasid pimendamata uuritavad, kuigi on võimalik kasutada pimendatud hindajaid), esines mõõdukas publikatsiooninihe. Samas näitasid kõik uuringud sarnast efektiivsust. Tulemuste interpreteerimisel tuleb arvestada ka asjaolu, et erinevused olid küll statistiliselt olulised, kuid kliiniliselt suhteliselt väikesed (PHQ-9 skaalal 1-2 punkti). Kliiniliselt oluliseks loetakse PHQ-9 muutust 3-6 punkti võrra [54,55]. Statistiline olulisus saavutati eelkõige suure valimi tõttu. Uuringu tugevuseks on originaalandmete kasutus ja tulemuste avaldamine absoluutväärtustes. Metaanalüüs on hea kvaliteediga ja näitab, et iCBT on nõrgalt efektiivne depressiooni ravis ja selle kliiniline efektiivsus on väike.

Ravijuhised

1. NICE täisealiste depressiooni 2022. aasta ravijuhiste kavand (eeldatav kinnitus 2022. aasta mais) [56] pakub ravi kättesaadavuse parandamiseks depressiooni sagenemise ja COVID-19 tingimustes ravimeetodite valikut ehk nn ravimenüüd, millest spetsialist ja patsient valivad vajaduste ja eelistuste alusel jagatud otsusena sobiva(d) meetodi(d). Ravijuhised soovivad ühe valikuna kerge, mõõduka ja raske depressiooni raviks spetsialisti toetatud individuaalseid kognitiivse käitumisravi põhimõtetest lähtuvaid eneseabi programme kas kontaktvisiitidena, telefoni teel või veebipõhiselt.
2. American Psychological Association (APA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression 2019. aasta ravijuhis [4] soovib kognitiivset käitumisteraapiat esmavalikuna eeskätt noortele ja täisealistele, kuid ei eelista seda alternatiividele (psühhoteraapia, antidepressantravi, psühhodünaamiline ravi), kuna tõendus selle meetodi suuremast efektiivsusest puudub. Juhis ei käsitle ega soovita e-sekkumisi.
3. Anxiety and Depression Association of America (ADAA) 2020. aasta depressiooni ravijuhis [6] soovib kognitiivset käitumisteraapiat esmavaliku ravina (kas individuaalselt või grupis) täisealistele ja noortele ka monoterapiana või kombinatsioonis antidepressantraviga. E-sekkumisi ei käsitleta.

Kokkuvõttes on ravijuhiseid, mis käsitlevad veebipõhiseid sekkumisi eraldi tavasekkumistest vähe. Erandina paistab silma NICE, kes on soovitanud muuhulgas ka veebipõhiseid programme. Laialdast nimetatud programmide soovitus ei leidnud. Võimalik, et selle põhjuseks on nende madal efektiivsus ja kuluefektiivsuse hinnangute vähesus.

Kokkuvõte

Huvi veebipõhiste kognitiivteraapia programmide (iCBT) vastu suureneb, kuna need võivad olla efektiivsed ja on potentsiaalselt kasutatavad laialt sihtrühmal esmatasandi arstiabis. Programme on suhteliselt palju ja valdava osaga on läbi viidud ka kliinilised uuringud. Uuringute tulemused on valdavalt positiivsed ja ühesuunalised, mis viitab sekkumiste nõrgale või mõõdukale efektiivsusele depressiooni ja ärevushäire ravis.

Samas on uuringutute heterogeensus suur ja tulemuste valiidsus ja üldistatavus piiratud. Uuringute meetodikas on läbivalt sarnased küsitavused, mis tunduvad olevat koolkonnapõhised, kuid mis raskendavad oluliselt objektiivset hindamist. Esiteks on tegemist heterogeensete valimitega, mis on valdavalt eneselekteeritud. Uuritavate värbamine toimub ilma konkreetse valimiraamita, valdavalt lihtsalt veebist, telefonikõne teel või psühhoterapeudi soovitusel, mistõttu ei saa välistada valikunihet, st uuringus osalevad terviseteadlikumad inimesed.

Teiseks ei ole uuringutes kasutatud pimendamist, mis piisava ressursi korral oleks põhimõtteliselt võimalik väliste hindajate rakendamise abil. Enesehindamise kasutamine avatud uuringu tingimustes võib tekitada vastajanihke ja viia tulemuste ülehindamisele. Uuringud on avatud ja ei saa välistada, et sekkumiserühmas toimus ka intensiivsem ravi, mille mõju tõlgendatakse meelevaldselt sekkumise mõjuna. Samuti võivad kontrollrühma uuritavad olla pettunud ja hinnata oma tulemusi alla.

Kolmandaks on tulemusi hinnatud valdavalt rühmasiseselt ehk on kirjeldatud muutust depressiooni skaalal uuringu ajal (nn enne-pärast võrdlus). Selline hindamine on kasutusel kohortuuringus, kus puudub võrdlusrühm ja mille tõendatusse tase on seetõttu madalam kui RCT-l. Teiste sõnadega on gruppidevaheline võrdlus valdavalt läbi viidud grupsisestest muutuste omavahelise võrdlusena ja mitte gruppide keskmiste näitajate võrdlusena erinevates ajapunktides. Languste omavaheline võrdlus viib tulemuste ilustamiseni ja efektiivsuse ülehindamiseni, kuna tegemist on väikeste arvude omavahelise võrdlusega. Väikeste arvude erinevus võib küll osutada proportsionaalselt suureks (näiteks 5 ja 3 suhe on 1,67 ehk 5 on 67% suurem kui 3) ja võimaldab vahel näidata ka statistilist olulist erinevust, kuid sekkumise tegelik mõju jääb siiski kliiniliselt ebaoluliseks. Lisaks toimub ka haigusnähtude spontaanne paranemine ajas, mis mõjutab mõlemat uuringurühma ja mis võis olla võrreldava paranemise üks põhjusi. Metaanalüüsid, mis kasutavad uuringute koondandmeid ja mitte individuaalseid andmeid, see aspekt välja ei tule, kuna hindamiseks kasutatakse uuringutest pärinevaid riskisuhteid. Seetõttu esineb sama moonutus ka metanalüüsid.

Neljandaks ei ole gruppidevahelisi (muutuste) erinevusi kirjeldatud absoluutarvudes, vaid kasutatud on Coheni d või Hedgesi g statistikuid, kus keskmiste erinevus on läbi jagatud standardhälbega ja tulemusi väljendatakse ordinaalsel skaalal (madal, keskmine ja suur erinevus) ja mitte ajapunktide kardinaalsel skaalal nagu PHQ-9 või BDI-2 absoluutväärtused võimaldaks, mis annaks võimaluse hinnanguid paremini kvantifitseerida. On ka positiivseid erandeid. Näiteks suuremas EVIDENT uuringus (Klein, et al 2016) või metanalüüsis (Karyotaki, et al 2021) raporteeriti ka tulemuste absoluutväärtused, mille alusel selgus, et erinevused olid küll statistiliselt olulised, kuid kliiniliselt ebaolulised. Samuti selgus, et kõrvalisel hindamisel statistilist erinevust rühmade vahel ei esinenud.

Viiendaks puuduvad võrdlusuuringud terapeudi poolt kontaktvisiidil pakutava CBT-ga, mis annaks võimaluse nende efektiivsust kõige lihtsamalt hinnata. Kuuendaks peab meeles pidama, et uurijate rühmas on ka tootjate esindajad, kuid nende osalemise mõju ei ole uuringutes käsitletud. Üksikud sõltumatud uuringud (näiteks REEACT [42] või värske metanalüüs [54]) on avaldatud respektiivsetes teadusajakirjades, on hea kvaliteediga ja näitavad madalat ravisoostumust ja subkliinilist efektiivsust või toime puudumist, sõltumata spetsialisti toe olemasolust uuringu vältel ja sellest, kas programm oli tasuline või tasuta. Kuluefektiivsuse hinnanguid on vähe, nende tulemused on vastukäivad ja üldistatavus piiratud.

Kõik eelnev piirab sekkumiste efektiivsuse objektiivset hindamist. Saab ainult öelda, et on võimalik, et käsitletud sekkumised on nõrgalt või mõõdukalt efektiivsed. Madala efektiivsuse juurpõhjus võib olla madal ravisoostumus ja mitte niivõrd programm ise. iCBT programm vajab järjekindlast inimest, kellel on tahtejõudu ja püsivust enesejuhitud arvutiprogrammiga töötada ja see lõpetada, kuid depressiooni ja ärevushäire korral on keskendumine raskendatud. Üks madala ravisoostumuse põhjus paistab peituvat ka asjaolu, et ravi pakub arvuti ja mitte väljaõppinud spetsialist. Seega oleks selliste programmide rakendamisel vajalik lisada professionaali tugi kas telefoni või veebi teel. Vajalik oleks ka hinnata iCBT

efektiivsust otseses võrdluses terapeudi poolt pakutava kontakt-CBT-ga. Vajalikud on suuremad kõrgekvaliteetsed uuringud sekkumiste tegeliku efektiivsuse hindamiseks.

Oluline on ka leida, et tasuta programmid (nagu MoodGym) on sama efektiivsed kui tasulised (Deprexis). Programmide laialdasemal kasutusel tuleks eelistada tasuta programme ja kommertsiaalsete osas viia läbi kuluefektiivsuse hindamised, et vähese tervisekasuga teraapia eest makstav tasu oleks aktsepteeritav.

Kokkuvõttes võivad e-sekkumised depressiooni ja ärevushäire raviks võrreldes sekkumise puudumisega olla minimaalselt või mõõdukalt efektiivsed ja ka kuluefektiivsed. Täna on tõendus selliste laiapõhjaliste sekkumise rakendamiseks siiski piiratud ja vajalikud on lisauuringud nii efektiivsuse kui kuluefektiivsuse osas. Kõige suurem tõendusbaas ja paremad tulemused näib käesoleva ülevaate alusel olevat Deprexisel. Kui tahame seda Eestis kasutusele võtta, peaks tootjaga esmalt alustama läbirääkimisi, et täpsustada sekkumise efektiivsust ja koostada Eesti andmetel põhinev kuluefektiivsuse hinnang. Lisanduvate andmete alusel saab hinnata sekkumise tervise- ja majandusmõju ning soovitada selle kasutuselevõttu Eestis.

Viited

- 1 Jürisson M, Pisarev H, Uusküla A, *et al.* Physical-mental health comorbidity: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 2021;**16**:e0260464. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0260464
- 2 Jürisson M, Pisarev H, Uusküla A, *et al.* Prevalence of chronic conditions and multimorbidity in Estonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;**11**:e049045. doi:10.1136/BMJOPEN-2021-049045
- 3 Vos T, Lim SS, Abbafati C, *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;**396**:1204–22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- 4 American Psychological Association. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. 2019. <https://www.apa.org/depression-guideline> (accessed 13 Apr 2022).
- 5 Santoft F, Axelsson E, Öst LG, *et al.* Cognitive behaviour therapy for depression in primary care: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2019;**49**:1266–74. doi:10.1017/S0033291718004208
- 6 Anxiety and Depression Association of America. Clinical Practice Review for Major Depressive Disorder. <https://adaa.org/resources-professionals/practice-guidelines-mdd#Second-Line Treatments Combined> (accessed 13 Apr 2022).
- 7 Treatment - Clinical depression - NHS. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/clinical-depression/treatment/> (accessed 14 Apr 2022).
- 8 Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, *et al.* Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2018;**35**:502–14. doi:10.1002/DA.22728
- 9 Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L, *et al.* The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review. *Psychother Res* 2020;**30**:279–93. doi:10.1080/10503307.2019.1649732
- 10 deprexis - overcome depression effectively. <https://info.deprexis.com/> (accessed 14 Mar 2022).
- 11 Meyer B, Bierbrodt J, Schröder J, *et al.* Effects of an Internet intervention (Deprexis) on severe depression symptoms: Randomized controlled trial. *Internet Interv* 2015;**2**:48–59. doi:10.1016/J.INVENT.2014.12.003
- 12 Klein JP, Berger T, Schröder J, *et al.* Effects of a Psychological Internet Intervention in the Treatment of Mild to Moderate Depressive Symptoms: Results of the EVIDENT Study, a Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom* 2016;**85**:218–28. doi:10.1159/000445355
- 13 Zwerenz R, Becker J, Knickenberg RJ, *et al.* Online Self-Help as an Add-On to Inpatient Psychotherapy: Efficacy of a New Blended Treatment Approach. *Psychother Psychosom* 2017;**86**:341–50. doi:10.1159/000481177
- 14 Bonnet U. How effective is a web-based mental health intervention (“deprexis”) if started at psychiatric routine inpatient treatment of major depressive disorder? A pragmatic parallel-group randomized controlled trial. Published Online First: 2018. doi:10.31219/OSF.IO/4RBDJ
- 15 Berger T, Krieger T, Sude K, *et al.* Evaluating an e-mental health program (“deprexis”) as adjunctive treatment tool in psychotherapy for depression: Results of a pragmatic randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2018;**227**:455–62. doi:10.1016/J.JAD.2017.11.021

- 16 NICE. New online and mobile app for depression should be trialled on the NHS, says NICE | News and features | News | NICE. 2018.<https://www.nice.org.uk/news/article/new-online-and-mobile-app-for-depression-should-be-trialled-on-the-nhs-says-nice> (accessed 5 Apr 2022).
- 17 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**:371–7. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2017.06.081
- 18 Twomey C, O'Reilly G, Bültmann O, *et al.* Effectiveness of a tailored, integrative Internet intervention (deprexis) for depression: Updated meta-analysis. *PLoS One* 2020;**15**:e0228100. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0228100
- 19 Klein JP, Barthel B, Berger T, *et al.* Feasibility, effectiveness and safety of the self-management intervention deprexis in routine medical care: Results of an uncontrolled observational study. *Internet Interv* 2020;**22**:100341. doi:10.1016/J.INVENT.2020.100341
- 20 Gräfe V, Moritz S, Greiner W. Health economic evaluation of an internet intervention for depression (deprexis), a randomized controlled trial. *Health Econ Rev* 2020;**10**:1–11. doi:10.1186/S13561-020-00273-0/TABLES/3
- 21 Velibra | The Center for Technology and Behavioral Health. <https://www.c4tbh.org/program-review/velibra/> (accessed 14 Mar 2022).
- 22 BORIS. <https://boris.unibe.ch/80529/> (accessed 6 Mar 2022).
- 23 Berger T, Urech A, Krieger T, *et al.* Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ('velibra') for anxiety disorders in primary care: results of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2017;**47**:67–80. doi:10.1017/S0033291716002270
- 24 Research & Science at Mindable. <https://www.mindable.health/research-science/?lang=en> (accessed 14 Mar 2022).
- 25 Novego - Professionelle Hilfe bei psychischen Problemen. <https://www.novego.de/> (accessed 14 Mar 2022).
- 26 Beiwinkel T, Eißing T, Telle NT, *et al.* Effectiveness of a Web-Based Intervention in Reducing Depression and Sickness Absence: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2017;**19**(6)e213 <https://www.jmir.org/2017/6/e213> 2017;**19**:e6546. doi:10.2196/JMIR.6546
- 27 Moritz S, Schröder J, Klein JP, *et al.* Effects of online intervention for depression on mood and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;**175**:216–22. doi:10.1016/J.SCHRES.2016.04.033
- 28 Haase I, Winkeler M, Imgart H. [Anchor-based ascertaining of meaningful changes in depressive symptoms using the example of the German short form of the CES-D]. *Neuropsychiatr* 2016;**30**:82–91. doi:10.1007/S40211-016-0184-Z
- 29 Schröder J, Jelinek L, Moritz S. A randomized controlled trial of a transdiagnostic Internet intervention for individuals with panic and phobias – One size fits all. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2017;**54**:17–24. doi:10.1016/J.JBTEP.2016.05.002
- 30 GET.ON Mood Enhancer | The Center for Technology and Behavioral Health. <https://www.c4tbh.org/program-review/get-mood-enhancer/> (accessed 14 Mar 2022).
- 31 Buntrock C, Ebert D, Lehr D, *et al.* Effectiveness of a Web-Based Cognitive Behavioural Intervention for Subthreshold Depression: Pragmatic Randomised Controlled Trial. *Psychother Psychosom* 2015;**84**:348–58. doi:10.1159/000438673
- 32 Rodríguez MR, Nuevo R, Chatterji S, *et al.* Definitions and factors associated with subthreshold depressive conditions: A systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;**12**:1–7. doi:10.1186/1471-244X-12-181/TABLES/2

- 33 Ebert DD, Buntrock C, Lehr D, *et al.* Effectiveness of Web- and Mobile-Based Treatment of Subthreshold Depression With Adherence-Focused Guidance: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Behav Ther* 2018;**49**:71–83. doi:10.1016/J.BETH.2017.05.004
- 34 Reins JA, Boß L, Lehr D, *et al.* The more I got, the less I need? Efficacy of Internet-based guided self-help compared to online psychoeducation for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2019;**246**:695–705. doi:10.1016/J.JAD.2018.12.065
- 35 Hengartner MP, Plöderl M. Estimates of the minimal important difference to evaluate the clinical significance of antidepressants in the acute treatment of moderate-to-severe depression. *BMJ evidence-based Med* 2022;**27**. doi:10.1136/BMJEBM-2020-111600
- 36 Krämer LV, Grünzig SD, Baumeister H, *et al.* Effectiveness of a Guided Web-Based Intervention to Reduce Depressive Symptoms before Outpatient Psychotherapy: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom* 2021;**90**:233–42. doi:10.1159/000515625
- 37 Home - Sympatient. <https://sympatient.com/> (accessed 14 Mar 2022).
- 38 Carl E, Stein AT, Levihn-Coon A, *et al.* Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anxiety Disord* 2019;**61**:27–36. doi:10.1016/j.janxdis.2018.08.003
- 39 Firth J, Torous J, Nicholas J, *et al.* Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;**218**:15–22. doi:10.1016/J.JAD.2017.04.046
- 40 Păsărelu CR, Andersson G, Bergman Nordgren L, *et al.* Internet-delivered transdiagnostic and tailored cognitive behavioral therapy for anxiety and depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther* 2017;**46**:1–28. doi:10.1080/16506073.2016.1231219/SUPPL_FILE/SBEH_A_1231219_SM1026.DOC
- 41 moodgym - Interactive skills training for depression and anxiety. <https://moodgym.com.au/> (accessed 14 Mar 2022).
- 42 Gilbody S, Littlewood E, Hewitt C, *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**. doi:10.1136/BMJ.H5627
- 43 Duarte A, Walker S, Littlewood E, *et al.* Cost-effectiveness of computerized cognitive-behavioural therapy for the treatment of depression in primary care: findings from the Randomised Evaluation of the Effectiveness and Acceptability of Computerised Therapy (REEACT) trial. *Psychol Med* 2017;**47**:1825–35. doi:10.1017/S0033291717000289
- 44 Twomey C, O’Reilly G. Effectiveness of a freely available computerised cognitive behavioural therapy programme (MoodGYM) for depression: Meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;**51**:260–9. doi:10.1177/0004867416656258
- 45 Löbner M, Pabst A, Stein J, *et al.* Computerized cognitive behavior therapy for patients with mild to moderately severe depression in primary care: A pragmatic cluster randomized controlled trial (@ktiv). *J Affect Disord* 2018;**238**:317–26. doi:10.1016/J.JAD.2018.06.008
- 46 Gilbody S, Brabyn S, Lovell K, *et al.* Telephone-supported computerised cognitive-behavioural therapy: REEACT-2 large-scale pragmatic randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017;**210**:362–7. doi:10.1192/BJP.BP.116.192435
- 47 Brabyn S, Araya R, Barkham M, *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 (Rockv)* 2016;**20**:1–

92. doi:10.3310/HTA20890
- 48 Lee YY, Le LKD, Lal A, *et al.* The cost-effectiveness of delivering an e-health intervention, MoodGYM, to prevent anxiety disorders among Australian adolescents: A model-based economic evaluation. *Ment Heal Prev* 2021;**24**:200210. doi:10.1016/J.MHP.2021.200210
- 49 Karyotaki E, Riper H, Twisk J, *et al.* Efficacy of Self-guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Depressive Symptoms: A Meta-analysis of Individual Participant Data. *JAMA Psychiatry* 2017;**74**:351–9. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2017.0044
- 50 Rogers MAM, Lemmen K, Kramer R, *et al.* Internet-Delivered Health Interventions That Work: Systematic Review of Meta-Analyses and Evaluation of Website Availability. *J Med Internet Res* 2017;**19**. doi:10.2196/JMIR.7111
- 51 Zhang A, Borhneimer LA, Weaver A, *et al.* Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: a secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. *J Behav Med* 2019;**42**:1117–41. doi:10.1007/S10865-019-00046-Z/TABLES/5
- 52 Massoudi B, Holvast F, Bockting CLH, *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of e-health interventions for depression and anxiety in primary care: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;**245**:728–43. doi:10.1016/J.JAD.2018.11.050
- 53 Etzelmüller A, Vis C, Karyotaki E, *et al.* Effects of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Routine Care for Adults in Treatment for Depression and Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res* 2020;**22**(8)e18100 <https://www.jmir.org/2020/8/e18100> 2020;**22**:e18100. doi:10.2196/18100
- 54 Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, *et al.* Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;**78**:361–71. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2020.4364
- 55 Turkoz I, Alphs L, Singh J, *et al.* Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 2021;**143**:253–63. doi:10.1111/ACPS.13260
- 56 Project information | Depression in adults: treatment and management (update) | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0725> (accessed 16 Mar 2022).