

Studienprotokoll

GET Sleep - Stepped Care Modell für die Behandlung von Schlafstörungen (Version 1, 12.01.2020)

Zusammenfassung des Projekts (Abstract oder tabellarische Synopse)

In diesem vom Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss geförderten Projekt soll ein leitlinienkonformes sektorenübergreifendes Stepped Care Modell für die Behandlung von chronischen Schlafstörungen eingeführt und in drei verschiedenen Varianten evaluiert werden. Dabei werden in Baden-Württemberg und Bayern Hausarztpraxen darin geschult, die Behandlung von Insomnien in Übereinstimmung mit den Leitlinien in einem gestuften Behandlungspfad mit den folgenden Stufen zu organisieren: 1. Hausärztliche standardisierte Diagnostik und psychoedukative Erstbehandlung; 2. Internet- und mobil-basierte Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I): In dieser Stufe werden drei verschiedene Varianten evaluiert, die sich in der Intensität der therapeutischen Unterstützung unterscheiden; 3. Psychotherapeutische, psychiatrische oder schlafmedizinische Fachbehandlung. Die primäre Fragestellung von GET Sleep ist, für welche Patientengruppe (mit oder ohne psychische und/oder körperliche komorbide Erkrankung) welche Variante der sektorenübergreifenden neuen Versorgungsform am geeignetsten ist. Dies schließt die Fragen nach der differentiellen Wirksamkeit, der Kosten-Effektivität und den Begleitumständen der Implementierung der neuen Versorgungsform ein. Zentrale Ziele des Projekts sind die Verbesserung der Versorgungsqualität und Versorgungseffizienz für die betroffenen Patienten und die Behebung des bestehenden Versorgungsdefizits für chronische Schlafstörungen. Insbesondere soll die Anzahl leitlinienkonformer Behandlungen erhöht werden, die nicht indizierte Langzeiteinnahme von Hypnotika und damit auch unnötige Polymedikation reduziert werden und die Versorgung an inner- und intersektoralen Schnittstellen optimiert werden, so dass die direkten und indirekten Kosten von chronischen Schlafstörungen gesenkt werden können. Zudem soll mit dem strukturierten Versorgungsmodell die fach- und sektorenübergreifende Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, psychologischen Psychotherapeuten und ambulant und stationär tätigen Fachärzten verbessert werden. Bei positiver Evaluation besteht das Ziel, die neue Versorgungsform in die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Gestaltung der Versorgung aufzunehmen und in die Regelversorgung zu überführen.

Verantwortlichkeiten

Studienleiter/in

Prof. (apl.) Dr. Dr. Kai Spiegelhalter; Prof. Dr. Dieter Riemann
Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Abteilung für Klinische Psychologie und Psychophysiologie,
Hauptstraße 5, 79104 Freiburg,
Tel.: 0761/270-69780; 0761/270-69190,
E-Mail: kai.spiegelhalter@uniklinik-freiburg.de; dieter.riemann@uniklinik-freiburg.de

Konsortialpartner

- Prof. Dr. David Daniel Ebert; Dr. Elena Heber (Geschäftsführung),
GET.ON Institut GmbH,
Rothenbaumchaussee 209, 20149 Hamburg,
Tel.: 09131/85-67566; 040/53252867,
E-Mail: d.ebert@geton-institut.de; kontakt@geton-institut.de
- Prof. Dr. Harald Baumeister; Prof. Dr. Morten Moshagen
Universität Ulm, Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie, Abteilung
Psychologische Forschungsmethoden
Albert-Einstein-Allee 47, 89081 Ulm,
Tel.: 0731/50-32800; 0731/50-31850,
E-Mail: harald.baumeister@uni-ulm.de; morten.moshagen@uni-ulm.de
- Dr. Andy Maun; Prof. Dr. Wilhelm Niebling
Universitätsklinikum Freiburg, Lehrbereich Allgemeinmedizin,
Elsässer Straße 2m, 79110 Freiburg,
Tel.: 0761/270-72460; 0761/270-72490,
E-Mail: andy.maun@uniklinik-freiburg.de; wilhelm.niebling@uniklinik-freiburg.de
- Ludwig Klitzsch,
Ideamed GmbH,
Defreggerweg 2-6, 83707 Bad Wiessee,
Tel.: 08022/846-149,
E-Mail: ludwig.klitzsch@ideamed.de
- Prof. Dr. Kneinja Richter
Schlafambulanz im Klinikum Nürnberg als Teil des Zentrums für Schlafmedizin – Klinikum
Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg, Tel.: 0911 / 398-7427,
E-Mail: schlafambulanz@klinikum-nuernberg.de
- Beteiligte Krankenkasse: Barmer Ersatzkasse (BARMER)

Finanzierung

Das Projekt wird aus Mitteln des Innovationsfonds zur Förderung von neuen Versorgungsformen (§ 92a Abs. 1 SGB V) finanziert (Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss).

Registrierung in einem öffentlich zugänglichen Studienregister

Das Studienprotokoll des Projekts wird inklusive detaillierter Darstellung der Methodik vor Einschluss des ersten Patienten publiziert, eine Registrierung der Studie erfolgt unter <https://www.drks.de/> und <https://clinicaltrials.gov/>.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Ein- oder Durchschlafstörungen, die sich negativ auf die Leistungsfähigkeit oder Tagesbefindlichkeit auswirken, werden als Insomnien bezeichnet.¹ Diese sind eine der häufigsten Erkrankungen, denen Ärzte in der klinischen Versorgung der Allgemeinbevölkerung begegnen und betreffen in chronischer Form etwa 10% der Bevölkerung in westlichen Industrienationen^{2,3} und bis zu 20% der Patienten in Hausarztpraxen.⁴ Dabei wird die richtige Diagnose in vielen Fällen nicht gestellt. So zeigen Daten der BARMER, dass im Jahr 2015 in Baden-Württemberg und Bayern nur 1,5% bzw. 1,1% der Versicherten eine Insomnie-Diagnose erhielten, womit mindestens 85% der Patienten unerkannt blieben. Darüber hinaus wird der Großteil der Patienten derzeit falsch behandelt. Während Leitlinien eine psychotherapeutische Behandlung der Insomnie empfehlen, wird diese nahezu nie angewendet, stattdessen erhielten die Versicherten der BARMER in Baden-Württemberg und Bayern im Jahr 2015 durchschnittlich 1,6 Verordnungen für Schlafmittel. Dabei werden die in Leitlinien explizit nicht empfohlenen Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem und Zopiclon am häufigsten verordnet, was sehr problematisch ist, da diese bei längerer Einnahme zu Toleranz und Abhängigkeit führen, und, insbesondere bei älteren Patienten, zu nächtlicher Verwirrtheit und Stürzen. Auf den Plätzen drei und vier der häufigsten Verordnungen folgen die sedierenden Antidepressiva Mirtazapin und Trimipramin, die in Leitlinien ebenfalls nicht empfohlen werden, da zu ihrer Effektivität im Insomniebereich kaum wissenschaftliche Evidenz vorliegt.⁵ Das beschriebene Versorgungsdefizit und die offenkundige Fehlversorgung von Insomnien sind gesundheitsökonomisch sehr relevant. So sind Insomnien vor allem aufgrund von verminderter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz mit sehr hohen indirekten Gesundheitskosten verbunden. Diese betragen in Deutschland etwa 7.800 Euro pro Insomnie-Patient pro Jahr, was jährliche Gesamtkosten von mehr als 40 Milliarden Euro ergibt, wovon sich mindestens 7 Milliarden Euro durch eine fachgerechte Behandlung einsparen lassen würden.⁶

Komplizierend kommt hinzu, dass die chronische Insomnie krankheitsübergreifend auftritt. Bei nahezu allen körperlichen und psychischen Erkrankungen kann es begleitend auch zu Schlafstörungen kommen,^{7,8} wobei die Insomnie den Verlauf vieler dieser Erkrankungen negativ beeinflusst.^{9,10} Dementsprechend führt eine Verbesserung des Schlafs auch zu einer Besserung der körperlichen und

psychischen Erkrankungen, beispielsweise im Bereich von chronischen Schmerzerkrankungen¹¹ und Depressionen.¹² Die Insomnie ist allerdings auch ein wichtiger Risikofaktor für die erstmalige Entwicklung von körperlichen und psychischen Erkrankungen, v.a. von der unipolaren Depression und der koronaren Herzerkrankung, den beiden wichtigsten Erkrankungen in industrialisierten Ländern.¹³ Das Erkrankungsrisiko für die unipolare Depression wird durch die Schlafstörung ungefähr verdoppelt,¹⁴ das Risiko, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln, steigt um ungefähr 40%.¹⁵ Während die genannten wissenschaftlichen Erkenntnisse die Relevanz der Insomnie im Kontext anderer Erkrankungen verdeutlichen, hat der enge Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und anderen Erkrankungen aus Patientensicht auch einen wichtigen Nachteil: meistens stehen andere Erkrankungen im Vordergrund, so dass die Insomnie nicht erkannt und nicht behandelt wird.¹⁶

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM),⁵ der European Sleep Research Society (ESRS)¹⁷ sowie des American College of Physicians (ACP)¹⁸ empfehlen die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) als Behandlungsmethode der ersten Wahl. Diese auf den Schlaf fokussierte psychotherapeutische Kurzzeitbehandlung umfasst vier Module: 1) Psychoedukation zum Thema Schlaf; 2) Entspannungsübungen; 3) Schlafrestriktion und/oder Stimuluskontrolle; und 4) das Hinterfragen dysfunktionaler Überzeugungen, die mit dem Thema Schlaf zu tun haben.¹⁹ Eine pharmakologische Behandlung von Insomnien wird in den oben genannten Leitlinien dagegen nicht empfohlen. Aufgrund fehlenden Wissens um die nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen für Insomnien, des höheren Zeitaufwands der KVT-I im Vergleich zu pharmakologischer Behandlung und eines Mangels an entsprechend ausgebildeten Therapeuten werden die Empfehlungen der Leitlinien jedoch bislang kaum umgesetzt. Stattdessen kommt es zu der beschriebenen Fehlversorgung mit pharmakologischen Substanzen sowie zu unnötigen Überweisungen in kostenintensive Schlaflabore.

Ein vielversprechender Ausweg aus diesem Versorgungsdefizit ist Implementierung eines für Hausärzte leicht implementierbaren und für Patienten möglichst barrierefreien gestuften Versorgungsmodells unter Nutzung digitaler Möglichkeiten. So bietet es sich an, in einem Stepped Care Modell^{20,21} Patienten niederschwellig Psychoedukation als ersten potentiellen Behandlungsschritt anzubieten. Bisherige Forschung zeigt aber, dass monotherapeutische Psychoedukation für die Indikation Insomnie eher geringfügig wirksam ist,²² in manchen Studien wurde Psychoedukation daher auch als Kontrollbedingung eingesetzt.^{z.B.23} Aufgrund der geringen Wirksamkeit von alleiniger Psychoedukation wird davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patienten die 2. Stufe des Versorgungsmodells in Anspruch nehmen wird. Zusätzlich wird es aufgrund dessen möglich sein, dass Patienten mit schwierigen Behandlungsverläufen in Absprache mit dem Hausarzt sowie mit dessen Zustimmung die 1. Stufe des Versorgungsmodells überspringen. Gleichermäßen belegt die Forschung der letzten Jahre, dass die Behandlung der Wahl, die KVT-I, digital vermittelbar ist. Diese Therapie zeigt in Meta-Analysen eine sehr gute Effektivität, die vergleichbar zur Effektivität von

konventioneller „face-to-face“ KVT-I ist.²⁴ Darüber hinaus steht die telemedizinische Behandlung jederzeit ohne Einschränkungen und von überall aus zur Verfügung, so dass auch Patienten in strukturschwachen Regionen erreicht werden können. Zudem können die Patienten in einem selbst gewählten Tempo arbeiten und erforderliche Lernschritte so oft wie gewünscht wiederholen. Die internet- und mobil-basierte KVT-I ist dementsprechend ein wichtiger und innovativer Bestandteil der hier beschriebenen neuen Versorgungsform. Allerdings sind relevante Forschungsfragen zu beantworten, bevor die internet- und mobil-basierte KVT-I flächendeckend implementiert werden kann. Dazu zählen unter anderem: 1) die Frage der Wirksamkeit unter Routinebedingungen bei Patienten, die nicht jung, technikaffin und bildungsnah sind; 2) die Frage nach der optimalen Intensität der therapeutischen Begleitung der internet- und mobil-basierten KVT-I unter den Gesichtspunkten Wirksamkeit, Kosten-Effektivität und Adverse-Events; und 3) die Frage, für welche Patientengruppen (komorbide psychische und/oder körperliche Erkrankungen vs. keine Komorbidität) welches Vorgehen indiziert ist. Sollte die internet- und mobil-basierte KVT-I zu keiner ausreichenden Symptomverbesserung führen, sollte ein gestuftes Versorgungsmodell die Weiterversorgung der Patienten in intensivierten Behandlungssettings gewährleisten. Die neue Versorgungsform GET Sleep stellt ein derartiges gestuftes Versorgungsmodell dar und die vorliegende Studie zielt auf die Evaluation der Wirksamkeit der neuen Versorgungsform insgesamt sowie explorativ auch der drei definierten Stufen.

Quellen:

1. Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalter, K. (2015). Insomnia disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15026.
2. Hapke, U., Maske, U. E., Scheidt-Nave, C., Bode, L., Schlack, R., & Busch, M. A. (2013). Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, *56*, 749-754.
3. Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, *6*, 97-111.
4. Shochat, T., Umphress, J., Israel, A. G., & Ancoli-Israel, S. (1999). Insomnia in primary care patients. *Sleep*.
5. Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., ... & Spiegelhalter, K. (2017). S3-Leitlinie nicht erholsamer schlaf/Schlafstörungen – Kapitel Insomnie. *Somnologie*, *21*, 2-44.
6. Thiart, H., Ebert, D. D., Lehr, D., Nobis, S., Buntrock, C., Berking, M., ... & Riper, H. (2016). Internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia: a health economic evaluation. *Sleep*, *39*, 1769-1778.
7. Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalter, K., Feige, B., Nissen, C., ... & Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin*, *142*, 969.
8. Smagula, S. F., Stone, K. L., Fabio, A., & Cauley, J. A. (2016). Risk factors for sleep disturbances in older adults: evidence from prospective studies. *Sleep Medicine Reviews*, *25*, 21-30.
9. Tang, N. K., Goodchild, C. E., Sanborn, A. N., Howard, J., & Salkovskis, P. M. (2012). Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: a multilevel daily process study. *Sleep*, *35*, 675-687.
10. Pigeon, W. R., Hegel, M., Unützer, J., Fan, M. Y., Sateia, M. J., Lyness, J. M., ... & Perlis, M. L. (2008). Is insomnia a perpetuating factor for late-life depression in the IMPACT cohort?. *Sleep*, *31*, 481-488.
11. Tang, N. K., Lereya, S. T., Boulton, H., Miller, M. A., Wolke, D., & Cappuccio, F. P. (2015). Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep*, *38*, 1751-1764.
12. Balleio, A., Aquino, M. R. J. V., Feige, B., Johann, A. F., Kyle, S. D., Spiegelhalter, K., ... & Baglioni, C. (2018). The effectiveness of behavioural and cognitive behavioural therapies for insomnia

- on depressive and fatigue symptoms: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 37, 114-129.
13. Lopez, A. D., & Murray, C. C. (1998). The global burden of disease, 1990–2020. *Nature Medicine*, 4, 1241.
 14. Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., ... & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135, 10-19.
 15. Li, M., Zhang, X. W., Hou, W. S., & Tang, Z. Y. (2014). Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cardiology*, 176, 1044-1047.
 16. Stepanski, E. J., & Rybarczyk, B. (2006). Emerging research on the treatment and etiology of secondary or comorbid insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 7-18.
 17. Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., ... & Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, 26, 675-700.
 18. Qaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A., Cooke, M., & Denberg, T. D. (2016). Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 165, 125-133.
 19. Spiegelhalder, K., Backhaus, J., & Riemann, D. (2011). Schlafstörungen (2., überarb. Aufl.). *Göttingen: Hogrefe*.
 20. Espie, C. A. (2009). “Stepped care”: a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep*, 32, 1549-1558.
 21. Domhardt, M., Baumeister, H. (2018). Psychotherapy of adjustment disorders: Current state and future directions. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19, 21-35.
 22. Irish, L. A., Kline, C. E., Gunn, H. E., Buysse, D. J., & Hall, M. H. (2015). The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 22, 23-36.
 23. Bjorvatn, B., Fiske, E., & Pallesen, S. (2011). A self-help book is better than sleep hygiene advice for insomnia: A randomized controlled comparative study. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52, 580-585.
 24. Zachariae, R., Lyby, M. S., Ritterband, L. M., & O'Toole, M. S. (2016). Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 1-10.

Projektziele (primäre/sekundäre Ziele und/oder Hypothesen)

Zentrale Ziele des Projekts sind die Verbesserung der Versorgungsqualität und Versorgungseffizienz für die betroffenen Patienten und die Behebung des bestehenden Versorgungsdefizits für chronische Schlafstörungen. Insbesondere soll die Anzahl leitlinienkonformer Behandlungen erhöht werden, die nicht indizierte Langzeiteinnahme von Hypnotika und damit auch unnötige Polymedikation reduziert werden und die Versorgung an inner- und intersektoralen Schnittstellen optimiert werden, so dass die direkten und indirekten Kosten von chronischen Schlafstörungen gesenkt werden können. Zudem soll mit dem strukturierten Versorgungsmodell die fach- und sektorenübergreifende Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, psychologischen Psychotherapeuten und ambulant und stationär tätigen Fachärzten verbessert werden.

Die primäre Fragestellung von GET Sleep ist, für welche Patientengruppe welche Variante der sektorenübergreifenden neuen Versorgungsform am geeignetsten ist. Dies schließt die Fragen nach der differentiellen Wirksamkeit, der Kosten-Effektivität und den Begleitumständen der Implementierung der neuen Versorgungsform ein. Die vier untersuchten Patientengruppen umfassen Patienten mit

- 1) Insomnie ohne psychische oder körperliche Komorbidität,
- 2) Insomnie mit psychischer Komorbidität,
- 3) Insomnie mit körperlicher Komorbidität und

4) Insomnie mit psychischer und körperlicher Komorbidität.

Die drei untersuchten Varianten der sektorenübergreifenden neuen Versorgungsform unterscheiden sich im Ausmaß und in der Art der Therapeutenunterstützung in Stufe 2 des Stepped Care Modells (internet- und mobil-basierte kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien, iKVT-I). Die Untersuchung dieser drei Varianten der sektorenübergreifenden neuen Versorgungsform ist notwendig, da die optimale Intensität der therapeutischen Begleitung der iKVT-I unter den Gesichtspunkten Wirksamkeit, Kosten-Effektivität und Adverse-Events bislang nicht bekannt ist. Die Untersuchung dieser differentiellen Wirksamkeit für verschiedene Patientengruppen ist die zentrale Forschungsfragestellung des Projekts.

Die generelle und differentielle Wirksamkeit der drei Varianten (Interventionsgruppen, IG) der neuen Versorgungsform (IG1,IG2,IG3) wird im Vergleich mit Treatment as Usual (Kontrollgruppe, KG) in einer cluster-randomisierten kontrollierten Studie konfirmatorisch untersucht. Wir gehen davon aus, dass die Interventionsgruppen der Kontrollgruppe hinsichtlich der differentiellen Wirksamkeit überlegen sind, d.h. dass die Behandlung in den Interventionsgruppen verglichen mit derjenigen in der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Insomnie-Schweregrads führt. Weiterhin gehen wir davon aus, dass die Interventionsgruppen der Kontrollgruppe auch hinsichtlich sekundärer Zielgrößen wie z.B. Lebensqualität überlegen sind. Zusätzlich gehen wir von Unterschieden zwischen den Interventionsgruppen aus. Am ehesten ist von einer steigenden Effektivität bei steigender Behandlungsintensität auszugehen (IG1 > IG2 > IG 3 > TAU).

Zielgrößen

Primäre Zielgröße

Schweregrad der Insomnie gemessen durch den Insomnia Severity Index (ISI) 6 Monate nach Behandlungsbeginn

Sekundäre Zielgrößen

Schlafbezogene Parameter (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) Anzahl von Patienten mit nicht indizierter Einnahme von Hypnotika, Lebensqualität (Assessment of Quality of Life, AQOL), Symptomschwere und Inzidenz von Depressionen (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, self-report, QIDS-SR), Angst (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7), körperliche Symptome (Assessment-Instrument der DEGS-Studie des Robert Koch-Instituts), patientenseitige Akzeptanz/ Zufriedenheit mit der Intervention (Client Satisfaction Questionnaire, adaptiert für internet-basierte Interventionen, CSQ-I), Adhärenz zu den Behandlungsempfehlungen (Schlafstagebücher), Adverse Events und Nebenwirkungen der internet- und mobil-basierten Behandlung (Inventar zur Erfassung negativer Effekte von Psychotherapie, INEP), direkte und indirekte medizinische und nicht-medizinische Kosten (deutsche Version des TiC-P, ein etabliertes Selbstbericht-Instrument zur Erfassung direkter und indirekter Kosten), Anzahl leitlinienkonformer Behandlungen (medizinische

Daten), Medical Record Data (Diagnosen, Medikamente und Blutbild gemäß Datenübermittlung durch Hausarzt), Reporting-Daten von GET.ON (Nutzungsdaten auf der Interventionsplattform), Sekundärdaten der BARMER bzgl. Kosteneffektivität (Gesundheitsleistungen und deren Kosten)

Studiendesign

Bei diesem multizentrischen Projekt handelt es sich um eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie zur Bestimmung der generellen und differentiellen Wirksamkeit von drei verschiedenen Varianten der neuen Versorgungsform, die sich hinsichtlich der Intensität des persönlichen Kontakts im E-Health-Angebot unterscheiden, im Vergleich mit Treatment as Usual (TAU).

Studienarme

- 1) Interventionsgruppe 1 (IG1): hier erhalten die Patienten in Stufe 2 des Stepped Care Modells zusätzlich zu Erst- und Abschlussgespräch ein intensives Coaching durch Psychologen mit einem Zeitaufwand von 8 x 25 min (GET.ON Insomnie Standard)
- 2) Interventionsgruppe 2 (IG2): hier erhalten die Patienten in Stufe 2 des Stepped Care Modells zusätzlich zu Erst- und Abschlussgespräch ein Adhärenz-fokussiertes Coaching durch Psychologen mit einem mittleren geschätzten Zeitaufwand von insgesamt 50 min (GET.ON Insomnie Flex)
- 3) Interventionsgruppe 3 (IG3): hier erhalten die Patienten in Stufe 2 des Stepped Care Modells abgesehen von Erst- und Abschlussgespräch keine weitere Therapeutenunterstützung (GET.ON Insomnie Basic)
- 4) Kontrollgruppe: Die Kontrollgruppe wird von den jeweiligen Hausärzten nach ihrem üblichen Behandlungskonzept behandelt („Treatment as usual“).

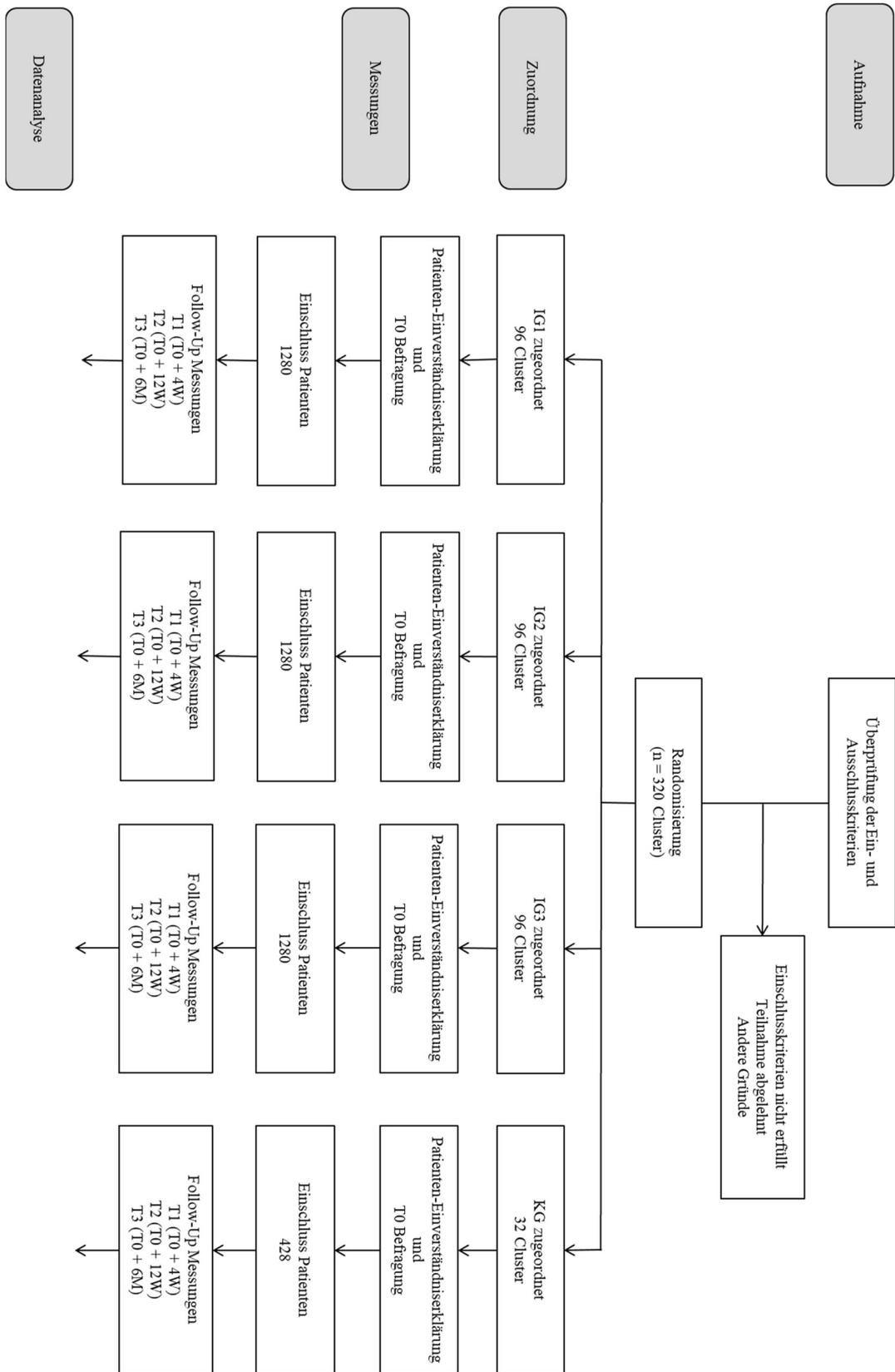
Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt durch die Abteilung Psychologische Forschungsmethoden der Universität Ulm balanciert mit permutierten Blöcken variabler Länge, stratifiziert nach Bevölkerungsdichte und Einkommensverteilung im Einzugsgebiet der Hausarztpraxen. Die vier telemedizinisch arbeitenden Hausarztpraxen werden jeweils einer der vier Bedingungen randomisiert zugewiesen (IG1, IG2, IG3, KG). Da sich die KG voraussichtlich deutlich stärker von den IGs in den Zielparametern unterscheidet als die IGs untereinander, werden die Studienteilnehmer aus ethischen Gründen und zur Kostenreduktion im Verhältnis 3:3:3:1 (IG1:IG2:IG3:KG) randomisiert.

Verblindung

Eine Verblindung der Behandler ist aufgrund der spezifischen Charakteristika der Interventionen nicht möglich, teilnehmende Patienten werden über die Studie ausführlich aufgeklärt und können demnach auch schlussfolgern, welcher Bedingung sie zugewiesen wurden.

Graphische Darstellung des Studiendesigns



IG1: Interventionsgruppe 1; IG2: Interventionsgruppe 2; IG3: Interventionsgruppe 3; KG: Kontrollgruppe; W: Wochen; M: Monate

Studienpopulation

Einschlusskriterien

Erwachsene Patienten (N = 4.268) mit nicht-organischer Insomnie (ICD-10: F51.0) oder Ein- und Durchschlafstörungen (ICD-10: G47.0)

Ausschlusskriterien

Unbehandeltes Schlafapnoe-Syndrom (ICD-10: G47.3); unbehandeltes Restless Legs Syndrom / Syndrom der nächtlichen periodischen Beinbewegungen (ICD-10: G25.8); unbehandelte Hyperthyreose; aktuell laufende Psychotherapie für Insomnie; Erkrankungen, die durch die (i)KVT-I verschlechtert werden können (bipolare affektive Störung, ICD-10: F31.x; Epilepsie, ICD-10: G40.x); Erkrankungen oder Situationen, die die zuverlässige Nutzung der internet- und mobil-basierten Behandlung gefährden (z.B. Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen, ICD-10: F00-F09; Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen, ICD-10: F10-F19; Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen, ICD-10: F20-F29), akute Suizidalität

Anzahl der Studienteilnehmer

4.268 (1280 in jeder Interventionsgruppe und 428 in der Kontrollgruppe)

Rekrutierungsmaßnahmen (wo und wie werden die Teilnehmer rekrutiert?)

Die Rekrutierung der hausärztlichen Leistungserbringer erfolgt in Baden-Württemberg über die Lehrpraxen des Bereichs Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Freiburg (Dr. Maun, Prof. Niebling) und die QP-Qualitätspraxen GmbH, sowie in Bayern über das Hausarztnetz E-COMPARED, das im Rahmen eines EU-Projekts vom Konsortialpartner Prof. Ebert aufgebaut wurde. Diese Hausarztnetze umfassen mehr als 320 Hausarztpraxen. Zudem werden vier telemedizinisch arbeitende Hausarztpraxen an dem Projekt teilnehmen, die durch die Ideamed GmbH bereitgestellt werden. Auch Hausarztpraxen in Baden-Württemberg und Bayern außerhalb dieser Netzwerke, die z.B. über Online-Marketing oder Pressearbeit/Vorträge der Projektleitung aufmerksam werden, haben die Möglichkeit, am Projekt teilzunehmen. Hausärzte können sich bei Interesse auf der Homepage www.getsleep.de registrieren oder die Projektleitung direkt kontaktieren. Im Anschluss wird mit den Hausärzten ein Vertrag geschlossen und die Praxis wird durch die Konsortialpartner in Ulm in eine der vier Studienarme randomisiert. Die Praxen erhalten dann Flyer, die sie in ihren Praxen auslegen können, sodass interessierte Patienten ihre Hausärzte auf die Studie ansprechen können. Die teilnehmenden Hausärzte sprechen aber auch gezielt geeignete Patienten an. Eine aktualisierte Liste aller teilnehmenden Praxen wird regelmäßig an die Landesärztekammer Baden-Württemberg geschickt. Zudem wird die BARMER über Mailings Studienteilnehmer über die Studie informieren. Vor dem Hintergrund der Versicherungszahlen der BARMER (für ca. 25.000 Personen in Bayern und Baden-Württemberg lässt sich eine Eignung schon auf Basis der dokumentierten Versicherten-Daten feststellen) und einer in früheren Studien erzielten Response-Rate von 10% mit entsprechender

Vorgehensweise wird davon ausgegangen, dass etwa 2.500 Teilnehmer auf diesem Weg rekrutiert werden. Darüber hinaus sind Mittel für eine umfangreiche Öffentlichkeitsarbeit vorgesehen, wobei aufgrund der komplementären Expertisen der Konsortialpartner eine große Breitenwirkung erzielt werden kann. Falls trotz dieser Maßnahmen Rekrutierungsprobleme entstehen, werden weitere Hausarztpraxen rekrutiert, zunächst über Hausarztnetze, die in der Vergangenheit mit der BARMER zusammengearbeitet haben. Zudem können Rekrutierungsprobleme, die nur bei den Hausarztpraxen mit Präsenz oder nur bei den telemedizinisch arbeitenden Hausarztpraxen auftreten, durch den jeweils anderen Rekrutierungspfad aufgefangen werden. Wenn Patienten selbst auf die Studie aufmerksam werden, können diese entweder ihren eigenen Hausarzt darüber informieren und motivieren, an der Studie teilzunehmen oder über die Online-Praxen der Ideamed GmbH teilnehmen.

Studienablauf

Verfahren zur Aufklärung und Einholung der Einwilligung:

Interessierte und potentiell geeignete Patienten werden mündlich (über die Hausärzte) und schriftlich (online über www.getsleep.de) nach Erstellung eines Accounts detailliert im Rahmen der Patienteninformation über die Studie informiert. Hierbei haben die Patienten außerdem die Möglichkeit, aufkommende Fragen persönlich mit ihrem Hausarzt oder telefonisch mit Projektmitarbeitern zu klären. Das informierte Einverständnis wird online gegeben und ist eine Voraussetzung für die Teilnahme an dem Projekt. Die Einwilligung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Nach der Erstellung des Accounts auf www.getsleep.de erfolgt die automatisierte Zusendung eines Unipark-Links, welcher zu einer Onlinebefragung über ebendiesen Anbieter durch die Universität Ulm führt. In dieser Befragung enthalten sind die Einverständniserklärung, Formulare zur Angabe von sowohl personenbezogenen Daten wie Name und Geburtsdatum als auch von Kontaktinformationen wie Adresse und Telefonnummer, eine Aufklärung über die allgemeinen Geschäftsbedingungen und eine Zusammenstellung von Fragebögen, mit denen studieninhaltliche Daten zum Ausgangszeitpunkt erhoben werden (Baseline-Messung, T0). Klardaten werden dabei getrennt von Fragebogendaten erhoben und gespeichert. Zugriff auf diese via Unipark erhobenen Daten hat ausschließlich die Universität Ulm, welche die Informationen unter einer Studien-ID anlegt und speichert. Die digitalen Einverständniserklärungen werden durch das Studienteam der Universität Ulm nach aktuellen Sicherheitsstandards verschlüsselt (mind. AES-256) aufbewahrt. Grundsätzlich werden sämtliche Evaluationsdaten (auch die weiterer Erhebungen) pseudonymisiert zusammen mit der Studien-ID gespeichert. Es existiert eine Referenzliste, die Klardaten (Name, Kontaktdaten) mit der Studien-ID verbindet, d.h. durch die ein Personenbezug hergestellt werden kann. Diese Referenzliste wird jedoch

getrennt von den Evaluationsdaten aufbewahrt und ist nur dem Studienteam der Universität Ulm zugänglich.

Der Einverständniserklärung ist eine E-Mail-Adresse des Konsortialpartners aus Ulm beigelegt, an welche sich die Teilnehmer wenden können, um Betroffenenrechte geltend zu machen. In der Einverständniserklärung wird transparent beschrieben, welche Studienverantwortlichen neben Ulm mit Klardaten des Patienten befasst sind (v. a. HÄ und Behandler bei Ideamed und GET.ON), dass eine Zuordnung von Evaluationsdaten und Personeninformationen jedoch ausschließlich durch die Universität Ulm möglich ist. Die Einverständniserklärung und weiterführende Patienteninformationen werden auf www.getsleep.de jederzeit abrufbar sein. Die einfache Möglichkeit, ein Widerrufsformular online an Ulm zu senden, ist ebenfalls über diese Seite permanent gegeben.

Maßnahmen (Intervention/Kontrolle)

Folgend eine detaillierte Beschreibung der drei Stufen des Versorgungsmodells:

1) Hausärztliche standardisierte Diagnostik und psychoedukative Erstbehandlung: Auf Basis einer standardisierten schlafbezogenen Anamnese und, bei Bedarf, einer Blutentnahme (kleines Blutbild, TSH, γ -GT) prüfen Hausärzte, ob Patienten für das Projekt geeignet sind. Langzeiteinnahmen von Hypnotika werden geprüft, wobei gegebenenfalls ein Absetzen eingeleitet wird. Hierfür können die Hausärzte einen telefon- oder videogestützten psychiatrischen Konsiliardienst des Universitätsklinikums Freiburg in Anspruch nehmen. Die psychoedukative Erstbehandlung beinhaltet die Vermittlung der so genannten „schlafhygienischen Regeln“ sowie basale Informationen zu den Themen Schlaf und Schlafstörungen, wobei der Behandlungserfolg nach zwei bis vier Wochen kontrolliert wird. Bei fehlendem Behandlungserfolg, welcher durch den Eindruck des jeweiligen Patienten operationalisiert ist, werden Patienten der 2. Stufe des Modells zugewiesen. Bei Patienten, die bereits einige Jahre an chronischen Schlafstörungen leiden und schon viele Behandlungsmöglichkeiten ausprobiert haben, kann es sinnvoll sein, die psychoedukative Erstbehandlung der 1. Stufe zu überspringen und direkt in die 2. Stufe überzugehen. Dies ist nach Absprache und mit Zustimmung des Hausarztes möglich. Patienten, die keinen Internetzugang und/oder für die Interventionsdurchführung notwendiges Endgerät haben, werden bei fehlendem Behandlungserfolg nach Stufe 1 direkt der 3. Stufe zugewiesen, so dass Ungleichheiten in der Versorgungsqualität vermieden werden. Zusätzlich zu den Hausarztpraxen aus den beteiligten Hausarztnetzen werden vier telemedizinisch arbeitende Hausarztpraxen an dem Projekt teilnehmen. Gegebenenfalls notwendige Blutentnahmen werden dabei über die Hausärzte vor Ort der Patienten organisiert. Ansonsten entspricht der telemedizinische Ablauf dem Ablauf in den anderen Hausarztpraxen.

2) Internet- und mobil-basierte KVT-I: Die eingesetzte therapeutengestützte internet- und mobil-basierte Behandlung GET.ON Insomnie des GET.ON Instituts beruht auf der KVT-I und umfasst

somit Psychoedukation, Entspannungstechniken, Schlafrestriktion, Stimuluskontrolle und kognitive Interventionen. Psychoedukationsinhalte, die Patienten bereits aus Stufe 1 kennen, können übersprungen werden. Die internet- und mobil-basierte Behandlung wird zur Bestimmung einer möglichst optimalen Kosten-Effektivität in drei verschiedenen Intensitäts-Varianten durchgeführt, die sich im Ausmaß und in der Art der Therapeutenunterstützung unterscheiden. Alle Patienten erhalten ein telefonisches/video-basiertes Erstgespräch zur Bedürfnisklärung sowie zum Beziehungs- und Motivationsaufbau sowie ein Abschlussgespräch, in dem gegebenenfalls Empfehlungen für eine weitere Behandlung gegeben werden. Die Variante GET.ON Insomnie Standard enthält darüber hinaus ein intensives Coaching durch Psychologen mit einem Zeitaufwand von 8 x 25 min (Interventionsgruppe 1), die Variante GET.ON Insomnie Flex zeichnet sich durch ein reines Adhärenz-fokussiertes Coaching durch Psychologen mit einem mittleren geschätzten Zeitaufwand von insgesamt 50 min aus (Interventionsgruppe 2), und in der Variante GET.ON Insomnie Basic ist keine weitere Therapeutenunterstützung vorgesehen (Interventionsgruppe 3). Der Behandlungserfolg der internet- und mobil-basierten KVT-I wird dem Hausarzt in einem Befundbericht übermittelt, so dass im Bedarfsfall die Zuweisung zu einer weiteren Behandlungsstufe eingeleitet werden kann. Der Hausarzt entscheidet auf Empfehlung von GET.ON über die Zuweisung in die 3. Stufe des Stepped Care Modells.

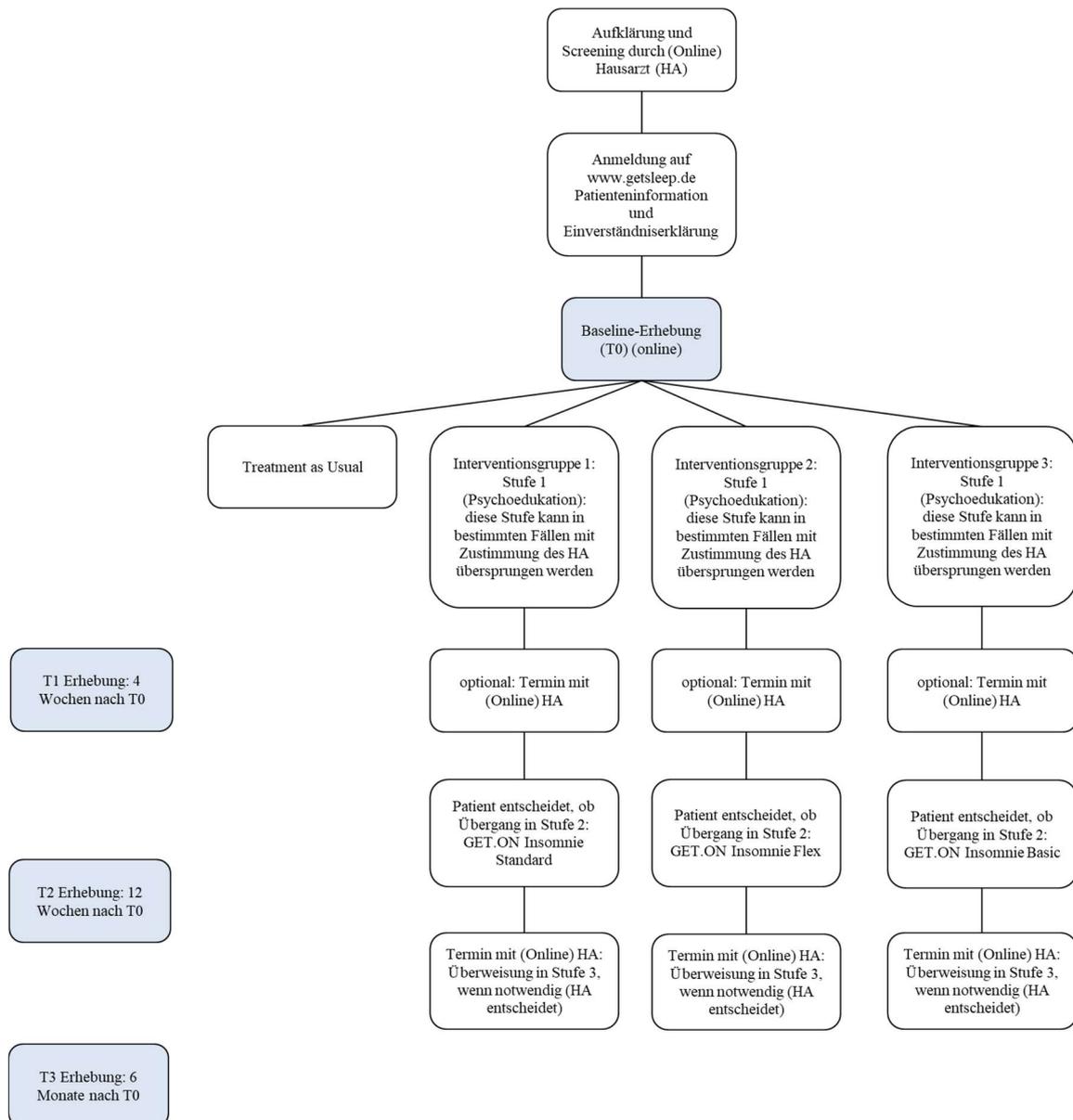
3) Psychotherapeutische, psychiatrische oder schlafmedizinische Fachbehandlung: Im Bedarfsfall überweist der Hausarzt auf Empfehlung von GET.ON in psychotherapeutische (Stufe 3a), psychiatrische (Stufe 3b) oder schlafmedizinische (Stufe 3c) ambulante Fachbehandlung. Diese Behandlung erfolgt dabei im Rahmen der Regelversorgung durch Fachkräfte, die auf die Behandlung von Insomnien spezialisiert sind. Für die psychotherapeutische und psychiatrische Fachbehandlung wird auf bestehende Kooperationen der Konsortialpartner mit in der Regelversorgung etablierten Strukturen zurückgegriffen. Für die schlafmedizinische Fachbehandlung stehen in Baden-Württemberg und Bayern zwei Zentren für Schlafmedizin als Konsortialpartner zur Verfügung (Freiburg und Nürnberg), die Studienteilnehmer der Interventionsgruppen bevorzugt behandeln. Dies soll die später in der Regelversorgung mögliche Verkürzung von Wartezeiten simulieren, die durch die neue Versorgungsform erreicht werden kann, da die meisten Patienten dann bereits vor Vorstellung in einem Zentrum für Schlafmedizin adäquat durch die Stufen 1 und 2 des Stufenmodells versorgt werden.

Die Kontrollgruppe wird von den jeweiligen Hausärzten nach ihrem üblichen Behandlungskonzept behandelt („Treatment as usual“).

Erfassung der Zielgrößen (Untersuchungen, Messungen, Datenerhebungen)

Die Erhebung aller psychometrischen und gesundheitsökonomischen Outcome-Parameter erfolgt online über das Umfragetool Unipark (T0: Baseline; T1: nach 4 Wochen; T2: nach 12 Wochen; T3: nach 6 Monaten) durch den Evaluationspartner an der Universität Ulm.

zeitlicher Ablauf (Termine) und Studiendauer für den einzelnen Studienteilnehmer(Flow Chart)



Gesamtdauer der Studie

Projektzeitraum: 01.10.2019 – 30.09.2023

Rekrutierungszeitraum: 01.04.2020 – 31.03.2023

Nutzen-Risiko-Abwägung

mit der Studienteilnahme verbundener individueller Nutzen:

Alle teilnehmenden Patienten erhalten eine leitliniengerechte Behandlung ihrer Schlafstörungen. Zusätzlich erhalten die Teilnehmer für jede vollständig ausgefüllte Follow-Up-Befragung eine finanzielle Entschädigung, für T1 und T2 jeweils 15 Euro und für T3 20 Euro (bei vollständiger Teilnahme demnach insgesamt 50 Euro).

mit der Studienteilnahme verbundene Belastungen und Risiken:

Das Stepped Care Modell steht in Übereinstimmung mit der kürzlich veröffentlichten S3-Leitlinie, wobei die Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) mit sehr geringen Risiken verbunden ist. Vor allem kann temporär eine erhöhte Müdigkeit und Schläfrigkeit auftreten, so dass manche Patienten während dieser Zeit auf das Führen von Kraftfahrzeugen verzichten sollten. Bei der Anwendung psychotherapeutischer Techniken kann es außerdem durch die intensive Beschäftigung mit der Symptomatik zu einer vorübergehenden oder längerfristigen Verschlechterung der Symptomatik kommen. Die KVT-I hat sich jedoch in vorangehenden Studien bei Patienten mit und ohne Komorbiditäten als sicheres und wirksames Verfahren erwiesen. Allen Patienten werden über die Studie aufgeklärt und ihnen wird Gelegenheit gegeben, mit ihrem Hausarzt oder gegebenenfalls mit einem Mitarbeiter des Projektmanagements Fragen zum Projekt zu klären. Vor Studieneinschluss ist eine informierte Einwilligung erforderlich, die jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann.

Aus unserer Sicht übersteigen die durch das Projekt zu erwartenden Vorteile aus Patientensicht deutlich die Nachteile bei Teilnahme am Projekt.

Biometrie

Fallzahlschätzung:

Als minimally important difference (MID) zwischen den aktiven Gruppen wird eine Effektgröße von $d = 0.25$ angenommen. Da sich die Kontrollgruppe (KG) voraussichtlich deutlich stärker von den Interventionsgruppen (IGs) in den Zielparametern unterscheidet als die Interventionsgruppen untereinander, werden die Studienteilnehmer aus ethischen Gründen und zur Kostenreduktion im Verhältnis 3:3:3:1 (IG1:IG2:IG3:KG) randomisiert. Bei 320 Hausarztpraxen mit einer medianen Rekrutierungsleistung von $n = 9 \pm 14$ Patienten, einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten ICC von 0.02, einer Korrelation r der T3-Werte mit den Baseline-T0-Werten von 0.5, einem α von 0.05 und $(1 - \beta)$ von 80% ergibt sich für $d = 0.25$ für jede Subgruppe eine Stichprobengröße von $n = 1.067$ (IGs: jeweils $n = 320$; KG: $n = 107$), so dass insgesamt eine Stichprobengröße von $N = 4.268$ benötigt wird.

Geplante statistische Testverfahren:

Die quantitative Auswertung der cluster-randomisierten kontrollierten Studie erfolgt als Intention-to-treat-Analyse. Die Wirksamkeit der drei IGs im Vergleich mit der KG wird durch lineare gemischte Modelle für Messwiederholungsdaten untersucht, wobei die Gruppenzugehörigkeit (IG1, IG2, IG3, KG) und die Hausarztpraxis als unabhängige Variablen modelliert werden. Sekundäre Outcomes werden analog ausgewertet. Moderatoranalysen werden eingesetzt, um den Einfluss von soziodemographischen und klinischen Variablen zu untersuchen. Die Konformität der einzelnen Behandlungen mit der S3-Leitlinie wird anhand der Behandlungsdokumentation beurteilt. Begleitend werden eine Kosten-Effektivitätsanalyse und eine Kosten-Nützlichkeitsanalyse durchgeführt, wobei die primären klinischen Outcomes der gesundheitsökonomischen Untersuchung das Ansprechen auf die Behandlung gemäß ISI (8 Punkte Verbesserung im ISI; siehe Morin et al. 2011) und die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs) sind. Die Ergebnisse werden als inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) dargestellt.

Datenmanagement und Datenschutz

Siehe beiliegendes Datenschutzkonzept, das am 7.1.2020 eingehend mit Herrn Opel (Datenschutzbeauftragter, Kaufmännische Direktion des Universitätsklinikums Freiburg) besprochen wurde.

Umgang mit Biomaterialien

Bei manchen Patienten wird im Rahmen des Screenings eine Blutprobe entnommen, um bislang unerkannte Erkrankungen zu identifizieren, die mit einer Studienteilnahme nicht vereinbar sind. Die Blutentnahme findet entsprechend der Routineversorgung statt, die Daten werden für die Auswertung von den Hausärzten an den Konsortialpartner in Ulm weitergeleitet. Es werden keine weiteren Biomaterialien in der Studie gesammelt oder evaluiert.

Probandenversicherung, Wege-Unfallversicherung (sofern vorgesehen)

Aufgrund der geringfügigen Risiken, die mit der Teilnahme an der Studie verbunden sind, sind keine Probandenversicherungen vorgesehen.

Publikationsregeln

Die beteiligten Wissenschaftler der Konsortialführung und der Konsortialpartner haben das Recht an wissenschaftlichen Publikationen mitzuwirken. Die aktuellen Leitlinien zu Autorschaften der „International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)“ werden dabei berücksichtigt (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>). Die Festlegung von zuständigen Personen für das Erstellen der Manuskripte wird vor Einschluss des ersten Studienteilnehmers vertraglich zwischen den Konsortialpartnern geregelt.

Unterschriften: Studienleiter/in (Antragsteller/in); ggf. Biometriker/in

Studienleiter: Prof. Dr. Dr. Kai Spiegelhalter

Anhang: Liste der beteiligten Studienzentren (bei multizentrischen Studien)

David Daniel Ebert, Prof. Dr.; Elena Heber, Dr. (Geschäftsführung),
GET.ON Institut GmbH,
Rothenbaumchaussee 209, 20149 Hamburg,
Tel.: 09131/85-67566; 040/53252867,
E-Mail: d.ebert@geton-institut.de; kontakt@geton-institut.de

Ludwig Klitzsch,
Ideamed GmbH,
Defreggerweg 2-6, 83707 Bad Wiessee,
Tel.: 08022/846-149,
E-Mail: ludwig.klitzsch@ideamed.de

Kneginja Richter, Prof Dr.,
Schlafambulanz im Klinikum Nürnberg als Teil des
Zentrums für Schlafmedizin – Klinikum Nürnberg,
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg, Tel.: 0911 / 398-7427,
E-Mail: schlafambulanz@klinikum-nuernberg.de

Es werden bis zu 320 Hausarztpraxen in Baden-Württemberg und Bayern an dem beantragten Projekt teilnehmen. Diese Hausarztpraxen werden ab Februar/März 2020 rekrutiert, wobei die Rekrutierung projektbegleitend fortgeführt wird. Dementsprechend kann aktuell keine Liste der teilnehmenden Hausarztpraxen vorgelegt werden. Wir werden die Liste mit allen teilnehmenden Hausarztpraxen fortlaufend aktualisieren und Ihnen in regelmäßigen Abständen aktualisiert zukommen lassen (z.B. alle 2 Monate).

Der Ethikantrag für dieses multizentrische Projekt wird zuerst in Freiburg gestellt und im Anschluss bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg. Das oben genannte Verfahren mit Aktualisierung der Liste der teilnehmenden Hausarztpraxen wurde mit der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg bereits so abgesprochen. Bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Bayern ist für Studien außerhalb AMG/MPG kein eigenständiger Ethikantrag erforderlich.