



Kalmeda Tinnitus-Studie

Prüfplan

Sponsor:	mynoise GmbH Landshuterstr. 1 47249 Duisburg
Leiter der klinischen Prüfung:	Dr. med.Lothar Bleckmann Tiergartenstr. 1 47533 Kleve
Clinical Research Organization:	CRO Dr. med. Kottmann GmbH & Co. KG Beverstr. 64 59077 Hamm

Version 2.0 vom 15.06.2021

Die Informationen in diesem Prüfplan sind streng vertraulich. Er dient ausschließlich dem Sponsor, Prüfarzten und weiterem Personal am Prüfzentrum, Ethikkommission, den Behörden. Dieser Prüfplan darf ohne ausdrückliche Zustimmung des Sponsors nicht an Dritte weitergegeben werden.



Unterschriftenseite

Diese Prüfplanversion 2.0 vom 15.06.2021 wurde gelesen und genehmigt von:

.....
Ort und Datum

.....
Dr. med. Lothar Bleckmann –
Leiter der klinischen Prüfung

.....
Ort und Datum

.....
Christof Schifferings –
mynoise GmbH

.....
Ort und Datum

.....
Dr. Uso Walter –
mynoise GmbH

.....
Ort und Datum

.....
Dr. Salvinia Mletzko –
CRO Dr. med. Kottmann

Für Fallzahlberechnung und statistische Analyse ist verantwortlich:

.....
Ort und Datum

.....
Annette Holtdirk
CRO Dr. med. Kottmann



Abkürzungen

A

ADE · *Adverse Device Effect*
AE · *Adverse Event*

B

BfArM · *Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte*

C

CRO · *Clinical Research Organization*

D

DHT · *Digital Health Technologies*
DRKS · *Deutsches Register Klinischer Studien*

E

eCRF · *electronic Case Report Form*
EDC · *Electronic Data Capture*

G

GCP · *Good Clinical Practice*

I

ISO · *International Organization for Standardization*

S

SADE · *Serious Adverse Device Effect*
SAE · *Serious Adverse Event*
SDV · *Source Data Verification*

1 INHALT

1 Inhalt	4
2 Einführung	6
2.1 Identitätsmerkmale des Prüfplans	9
2.2 Sponsor	9
2.3 Leiter der klinischen Prüfung.....	9
2.4 Clinical Research Organization.....	10
2.5 Gesamtübersicht über die klinische Prüfung.....	10
3 Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes	12
3.1 Zusammenfassende Beschreibung des Prüfprodukts und seines Verwendungszwecks	12
3.2 Angaben zum Hersteller des Prüfprodukts.....	12
3.3 Name oder Nummer des Modells / Typs, einschließlich Softwareversion	12
3.4 Rückverfolgbarkeit während und nach der klinischen Untersuchung.....	13
3.5 Zweckbestimmung des Prüfprodukts in der geplanten klinischen Untersuchung	13
3.6 Populationen und Indikationen	13
3.7 Notwendige Schulung und Erfahrung, die für die Verwendung des Prüfprodukts erforderlich sind	13
4 Begründung des Designs der klinischen Prüfung	13
5 Risiko und nutzen des Prüfprodukts und der klinischen Prüfung	16
5.1 Erwarteter klinischer Nutzen	16
5.2 Mögliche Risiken und Wechselwirkungen	16
5.3 Risiko-Nutzen-Begründung.....	16
6 Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung	16
7 Aufbau der klinischen Prüfung	17
7.1 Allgemeines.....	17
7.2 Prüf- und Vergleichsprodukte.....	18
7.3 Versuchspersonen.....	18
7.4 Maßnahmen und Behandlungen	19
7.5 Monitoring.....	22
7.6 Statistische Überlegungen	23
7.7 Datenmanagement	25
7.8 Prüfplanänderungen	27
7.9 Abweichungen vom Prüfplan	27
8 Verwendungsnachweis des Prüfproduktes	27
9 Compliance Statement	27



10	Informed Consent Prozess	28
11	Unerwünschte ereignisse und Wirkungen des Produkts, sowie Produktmängel	28
11.1	Definitionen	28
11.2	Potenzielle unerwünschte Ereignisse	29
11.3	Dokumentation und Meldung	30
12	Vulnerable Population	30
13	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung	30
14	Publikationsrecht	31
15	Literatur	32
16	Anhang	34
16.1	Gebrauchsanweisung	34
16.2	Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller	37
16.3	PSQ20 Stress-Fragebogen	40
16.4	PHQ9 Depressions-Fragebogen	41
16.5	SWOP-K9 Fragebogen zur Selbstwirksamkeit	42



2 EINFÜHRUNG

4,8% der italienischen Bevölkerung leiden an einem chronischen Tinnitus und gelten als behandlungsbedürftig, 1,2% sogar unter einem schweren Tinnitus [1]. In dem noch nicht veröffentlichten European Tinnitus Survey vom selben Autor sind in Deutschland 1,0% schwer von Tinnitus betroffen. Viele entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine psychische Komorbidität in Form von Depressionen, Angstreaktionen oder Schlafstörungen. Als Tinnitus bezeichnet man ein subjektiv wahrgenommenes Geräusch, das nicht durch akustische Umweltreize ausgelöst wird, sondern aus einer fehlerhaften Hörverarbeitung resultiert. Diese wird einerseits durch Hörstörungen, andererseits durch Stresseinflüsse begünstigt [2] [3] [4]. Da der Tinnitus selbst auch wieder Stressreaktionen auslöst und eine kausale Behandlung nicht existiert, kommt es häufig zu einem Eskalationsprozess, der für die Betroffenen nur schwer zu kontrollieren ist. Arbeits- oder Berufsunfähigkeiten sowie langwierige psychologische Behandlungen und teure stationäre Rehabilitationsmaßnahmen schließen sich oftmals an.

Tinnitus äußert sich sehr unterschiedlich, sowohl von der Art und Lautheit der wahrgenommenen Geräusche als auch vom Verlauf her. Generell führen jedoch fehlende akustische Umgebungsgeräusche, z.B. auch bei einer Schwerhörigkeit, und Stressfaktoren zu einer subjektiven Verstärkung der Symptomatik, während eine akustische Ablenkung und Entspannung zu einer Besserung führen. Ob und wie stark ein Tinnitus stört, hängt also nicht von der auslösenden Schädigung selbst ab, sondern entscheidet sich immer im Zusammenspiel von zentraler Hörverarbeitung, dem vegetativen und limbischen Nervensystem sowie der kognitiven Verarbeitung [5]. Aus neurophysiologischen Gründen entwickelt sich aus diesem Zusammenspiel bei schlecht oder gar nicht behandelten Patienten häufig eine zunehmende psychische Destabilisierung. Auch eine allgemeine Geräuschüberempfindlichkeit (Hyperakusis) ist ein häufiges Begleitsymptom. Fehlerhafte Beratungen („Da kann man sowieso nichts machen...“) und nicht indizierte, erfolglos verlaufende Behandlungsversuche (Ginko biloba, Infusionen, Sauerstofftherapien...) verstärken diesen Prozess noch. Ein zunehmender sozialer Rückzug und eine „erlernte Hilflosigkeit“ sind die Folge. Entscheidend für eine effektive Behandlung des Tinnitus ist es daher, dass die Betroffenen die medizinischen Zusammenhänge im Grundsatz verstehen und eigenverantwortlich den Krankheitsverlauf beeinflussen lernen.

Viele Ärzte fühlen sich bei dem Thema chronischer Tinnitus angesichts fehlender kausaler Behandlungsmöglichkeiten überfordert und hilflos, was immer noch zu einem weit verbreiteten therapeutischen Nihilismus führt [6]. Die notwendige individuelle, multimodale Therapie lässt sich in der Regelversorgung kaum abbilden und für eine leitlinienorientierte, strukturierte Behandlung stehen zurzeit nur sehr wenige spezialisierte Ambulanzen und Kliniken zur Verfügung. Deren Kapazitäten decken aber nicht einmal annäherungsweise den Bedarf und gewährleisten in der Regel bis auf wenige Ausnahmen auch keine langfristige Betreuung. Das gleiche gilt für die kognitive Verhaltenstherapie als wichtigster Baustein einer ambulanten Tinnitustherapie [7] [8].



Hier kommt es immer noch zu unzumutbar langen Wartezeiten und es finden sich starke regionale Unterschiede in der Versorgung mit Unterversorgungen vor allem im ländlichen Bereich. Es ist daher zu konstatieren, dass die meisten Patienten mit chronischem Tinnitus schlecht oder gar nicht versorgt sind. Eine primäre multimodale Behandlung, wie sie volkswirtschaftlich sinnvoll und von den Leitlinien gefordert wird, findet im Bereich der Regelversorgung bisher nicht statt, da entsprechende Strukturen und Behandlungskonzepte fehlen. Diese flächendeckende Unterversorgung von Patienten mit chronischem Tinnitus führt dazu, dass sie erst dann behandelt werden, wenn es bereits zu einer Dekompensation gekommen ist.

Dies führt jedoch sowohl für die Krankenkassen als auch volkswirtschaftlich gesehen zu erheblichen Kosten. In einer großen Krankheitskostenstudie werden diese für die Niederlande auf jährlich 7 Milliarden Euro geschätzt [9]. Auf Deutschland übertragen ergeben sich geschätzte Kosten von über 30 Milliarden Euro jährlich, wobei die eigentlichen medizinischen Behandlungskosten gegenüber den volkswirtschaftlichen Schäden eher den kleineren Teil ausmachen. Eine frühzeitig einsetzende Behandlung erfüllt insofern eine doppelte Funktion. Einerseits verbessert sie das Krankheitsbild der Betroffenen, andererseits lassen sich die Sekundärkosten deutlich verringern.

Die Ansätze zur Tinnitusbehandlung sind sehr vielfältig. Zu unterscheiden sind medikamentöse Behandlungsformen, Neuromodulations- und -stimulationsverfahren, Habitationsverfahren sowie kognitive und verhaltensorientierte Therapien. Grundsätzlich muss festgestellt werden, dass es nach derzeitigem Wissenstand keine den chronischen Tinnitus abschaltende Therapie gibt und auch nicht geben kann, da es keine einheitliche pathophysiologische Erklärung des Tinnitus gibt. Für alle direkten Verfahren, die bestimmte Hirnregionen, wie den auditorischen Kortex, stimulieren oder modulieren wollen, gibt es entsprechend keine Evidenz. In allen aktuellen Übersichtsartikeln und Metaanalysen wird konstatiert, dass lediglich Habitationsverfahren und psychotherapeutische Maßnahmen über einen ausreichenden Evidenzgrad und nachweisbare Effektstärken verfügen, insbesondere wenn sie mit Maßnahmen zur Verbesserung der Hörwahrnehmung verknüpft werden [10]. Diese Verfahren zielen darauf ab, Bewältigungsstrategien im Umgang mit dem Tinnitus zu vermitteln und zu stärken. In den aktuellen, deutschen S3-Leitlinien zur Tinnitusbehandlung finden sich entsprechende Empfehlungen, die den aktuellen Stand der Evidenz von Tinnitustherapien berücksichtigen [11]. So wird z.B. für die Arzneimitteltherapie oder für die Verwendung von Rauschgeneratoren bei Tinnitus keine Empfehlung ausgesprochen. Eine starke Empfehlung wird nur für eine manualisierte, kognitive Verhaltenstherapie ausgesprochen, wobei insbesondere Komorbiditäten (Depression, Angststörungen) gezielt geprüft und mitbehandelt werden sollten. Das Tinnituscounseling wird als basistherapeutische Maßnahme befürwortet. Bei Schwerhörigkeit sollten hörtherapeutische Maßnahmen einbezogen werden. Bei der Verhaltenstherapie werden Gruppen- und Einzelsettings befürwortet.

Für ein auf der kognitiven Verhaltenstherapie basierendes Selbstmanagementtraining wird konstatiert, dass es dazu unterstützende, aber noch nicht gesicherte Forschungsergebnisse gibt, da auch die Effektstärken im Vergleich zu Kontrollgruppen nur moderat sind. Die Akzeptanz dieser neuen Therapieformen, insbesondere webbasierter Verfahren, ist in Publikationen gesichert. Auch die Forschungsergebnisse sind bestätigend für diesen neuen Ansatz. Aktuelle Studien [12] [13] und Meta-Analysen [14] konstatieren, dass klassische face-to-face-Verhaltenstherapien und internetbasierte Verhaltenstherapien bei Tinnitus etwa gleich effektiv sind: „*Implementing iCBT for tinnitus into regular health care will be an important next step to increase access to treatment for patients with tinnitus.*“ [12]

Es wird daher angenommen, dass die bestehende Versorgungslücke durch eine App-basierte Verhaltenstherapie geschlossen werden kann und sich die Lebensqualität der Betroffenen verbessern sowie der Leidensdruck durch den Tinnitus verringern lässt.

Das Ziel der vorliegenden klinischen Prüfung ist daher, die Wirksamkeit der verhaltenstherapeutischen Tinnitus-App Kalmeda der Firma mynoise GmbH in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung zu evaluieren.



2.1 Identitätsmerkmale des Prüfplans

2.1.1 Titel der klinischen Prüfung

Kalmeda Tinnitus-Studie

2.1.2 Referenznummer zur Identifizierung der klinischen Untersuchung

DRKS00022973

2.1.3 Version und Datum des Prüfplans

Version 2.0 vom 15.06.2021

2.1.4 Revisionshistorie

Version	Datum	Revision
0.9	14.09.2020	Erster Entwurf
1.0	14.09.2020	Endgültige Version
2.0	15.06.2021	Folgende Änderungen wurde durchgeführt: Abschnitt 7.6.3: Streichung des Halbsatzes: „... für die mindestens ein Wert nach t0 erhoben wurde.“ Abschnitt 7.6.4: Multiple Imputation

2.2 Sponsor

mynoise GmbH
Landshuterstr. 1
47249 Duisburg

E-Mail: info@mynoise.de

Vertreten durch:

Christof Schifferings (Geschäftsführer)

E-Mail: schifferings@mynoise.de

2.3 Leiter der klinischen Prüfung

Dr. med. Lothar Bleckmann
Tiergartenstr. 1
47533 Kleve

Tel.: +49 (0)2821-20620

E-Mail: team@hno-bleckmann.de



2.4 Clinical Research Organization

CRO Dr. med. Kottmann GmbH & Co. KG
Beverstr. 64
59077 Hamm

Tel.: +49 (0)2382-987440
Fax: +49 (0)2382-9874499
E-Mail: kontakt@cro-kottmann.de

2.5 Gesamtübersicht über die klinische Prüfung

Titel	Kalmeda Tinnitus-Studie
Dauer der Studie	Rekrutierungszeit: 3 Monate Gesamtdauer: 15 Monate
Anzahl Patienten	150
Anzahl Zentren	1
Studientyp	MPG-Studie mit einem CE-zertifizierten Medizinprodukt zur Aufnahme einer digitalen Gesundheitsanwendung in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte nach §139e Absatz 1 SGB V
Studiendesign	Randomisiert, interventionell
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ Chronischer Tinnitus aurium länger als drei Monate
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute oder chronische psychische Erkrankungen
Primäre Studienziele	Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung nach einer Nutzungszeit der App von drei Monaten Durch den Nachweis einer signifikanten Besserung der Tinnitusbelastung soll gleichzeitig ein positiver Versorgungseffekt nachgewiesen werden.
Sekundäre Studienziele	Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Veränderung der folgenden Parameter neun Monate nach der Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tinnitusbelastung ▪ Stresserleben ▪ Depressionsneigung ▪ Selbstwirksamkeit
Primärer Endpunkt	Der primäre Endpunkt ist der Nachweis der Verringerung der Tinnitusbelastung durch den Gebrauch der Kalmeda Tinnitus-App nach drei Monaten.



Sekundäre Endpunkte	<p>Veränderungen in folgenden Parametern nach zwölf Monaten in der Kontrollgruppe bzw. nach neun Monaten in der Interventionsgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tinnitusbelastung ▪ Depressionsneigung ▪ Stresserleben ▪ Selbstwirksamkeit
Studienpopulation	Volljährige Tinnituspatienten in Deutschland
Untersuchungen	<p>Patienten werden gebeten, zu Beginn der Therapie, nach drei und nach neun Monaten Fragebögen zu beantworten, welche den Teilnehmern postalisch zugesendet werden. Es finden keine weiteren studienspezifischen Untersuchungen statt.</p>
Screening Prozess	<p>Interessierte Patienten werden nach dem Erstkontakt auf die Landing Page der Website verwiesen und per Mail aufgefordert, zu prüfen, ob sie die Aufnahmekriterien erfüllen. Wird dies schriftlich bestätigt, können Sie sich mit Namen, Vornamen, Geburtsdatum, Adresse und der Angabe der Dauer ihres Tinnitus selbstständig zur Studie anmelden. Anschließend erhalten sie die Einwilligungserklärung sowie den ersten Satz der Fragebögen per Post. Eine persönliche Aufklärung erfolgt über ein Videotelefonat in dem Fragen zur Studie oder Einwilligungserklärung beantwortet werden.</p>
Statistik	<p>Die Nullhypothese für die primäre Zielgröße wird mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) getestet, mit der Behandlungsgruppe als Einflussfaktor und dem Baseline-Wert aus t0 als Kovariante.</p> <p>Analog zum Primären Endpunkt werden auch die sekundären Endpunkte analysiert.</p> <p>Zusätzlich wird eine ANCOVA mit Messwiederholung eingesetzt:</p> <p>Interventionsgruppe: t0 der Baseline-Wert, t1 und t2 die Messwiederholungen.</p> <p>Kontrollgruppe: t1 der Baseline-Wert, t2 und t3 die Messwiederholungen.</p> <p>Eine genaue Beschreibung der statistischen Analysen findet sich im SAP.</p>



3 BEZEICHNUNG UND BESCHREIBUNG DES PRÜFPRODUKTES

3.1 Zusammenfassende Beschreibung des Prüfprodukts und seines Verwendungszwecks

Die Kalmeda Tinnitus-App wurde von der mynoise GmbH entwickelt und bietet eine kognitive Verhaltenstherapie auf der Basis des Zürcher Ressourcenmodells sowie der Akzeptanz- und Commitment-Therapie für Patienten mit chronischem Tinnitus. Die Kalmeda Tinnitus-App ist als Medizinprodukt in Deutschland in Verkehr gebracht worden und seit Anfang 2019 im App- und Playstore erhältlich. Es liegt eine CE-Marke vor. Technische Voraussetzungen zur Nutzung der App sind ein Wohnort in Deutschland, eine Internetverbindung sowie ein Smartphone oder Tablet mit einem neueren Betriebssystem (iOS ab 9.0, Android ab 6.0).

Die App beinhaltet fünf Level mit je neun Etappen. Die ersten drei Monate behandeln die Themen „Aufmerksamkeitslenkung“ und „Entspannung“ und beinhalten eine Intensivtherapie, bei der der Patient kontinuierlich seine Bewältigungsstrategien im Umgang mit dem Tinnitus verbessert (Level 1 und 2). Diese Elemente entsprechen den Standards der modernen Verhaltenstherapie bei Tinnitus. Danach werden diese Lernerfahrungen immer wieder aktualisiert und vertieft. Level 3 behandelt dann schwerpunktmäßig das Thema „Achtsamkeit“, Level 4 das Thema „Akzeptanz“ und Level 5 das Thema „Selbstwirksamkeit“:

Die Nutzer entwickeln im Laufe ihres Übungsprogramms die Fähigkeit, für sie nachteilige Denk- und Verhaltensmuster zu erkennen und zu ihrem Vorteil zu verändern. Sie lernen sich Ziele zu setzen und greifen bei deren Verwirklichung auf eigene Ressourcen zurück, lernen aber auch Hilfe von anderen zu erbitten und anzunehmen.

Die App-basierte Verhaltenstherapie mit der Tinnitus-App Kalmeda erstreckt sich aufgrund von Mindestbearbeitungszeiträumen für die einzelnen Etappen insgesamt über einen Zeitraum von mindestens sieben Monaten.

Ergänzt wird das Übungsprogramm durch beruhigende Natur- und Hintergrundgeräusche, Entspannungsübungen und geführte Meditationen sowie einen Wissensteil. Auch ein direkter Therapeutenkontakt ist jederzeit möglich.

3.2 Angaben zum Hersteller des Prüfprodukts

mynoise GmbH
Landshuterstr. 1
47249 Duisburg

E-Mail: info@mynoise.de

3.3 Name oder Nummer des Modells / Typs, einschließlich Softwareversion

In dieser Studie wird die Kalmeda Tinnitus-App Version 1.5.1 verwendet.

3.4 Rückverfolgbarkeit während und nach der klinischen Untersuchung

Studienteilnehmer sind mittels eines pseudonymisierten Patientencodes in der Datenbank erfasst. Es werden keine persönlichen personenbezogenen Daten direkt in die Datenbank eingegeben.

Eine Rückverfolgung der Teilnehmer ist ausschließlich über die im Zentrum verbleibenden Patientenidentifikationslisten möglich und nur im Notfall gestattet.

Die Patientenidentifikationslisten verbleiben jederzeit im Prüfzentrum.

3.5 Zweckbestimmung des Prüfprodukts in der geplanten klinischen Untersuchung

Die Kalmeda App wurde für die Behandlung von Tinnitus wie in Abschnitt 3.1 beschrieben entwickelt. Sie wird in dieser klinischen Prüfung innerhalb ihrer Zweckbestimmung angewendet.

3.6 Populationen und Indikationen

Die Kalmeda Tinnitus-App ist als medizinische Software zur kognitiven Verhaltenstherapie bei chronischem Tinnitus für erwachsene Personen mit einem Mindestmaß an kognitiven Fähigkeiten optimiert. Die Wirkung ist bei Personen mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, u.a. kleinen Kindern, Demenzkranken oder Patienten mit akuten Psychosen, entsprechend eingeschränkt.

3.7 Notwendige Schulung und Erfahrung, die für die Verwendung des Prüfprodukts erforderlich sind

Die Patienten werden mittels einer ausführlichen, schriftlichen Gebrauchsanweisung in der Benutzung der App geschult (Siehe Anhang 16.1).

4 BEGRÜNDUNG DES DESIGNS DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Die Kalmeda Tinnitus-App ist als Medizinprodukt der Klasse I zur Behandlung des chronischen Tinnitus in Deutschland in Verkehr gebracht worden. Zweck dieser Studie ist der Nachweis der Wirksamkeit der App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung und die Aufnahme der App in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte nach §139e Absatz 1 SGB V.

Für die Evaluation digitaler Therapieverfahren hinsichtlich dieses Zwecks existieren in Deutschland noch keine endgültigen Vorgaben bezüglich des Vorgehens. Das Studiendesign basiert daher auf den Empfehlungen der National Institute for Health and Care Excellence entsprechend des „Evidence Standard Framework for Digital Health Technologies“ vom März 2019. Nach diesem Framework kann die Kalmeda Tinnitus-App in die Gruppierung 3a eingeordnet werden (Abb. 1). Digital Health Produkte der Gruppierung 3a beinhalten Therapieverfahren zum verbesserten Selbstmanagement und zur Unterstützung gesundheitsfördernden Verhaltensänderungen.

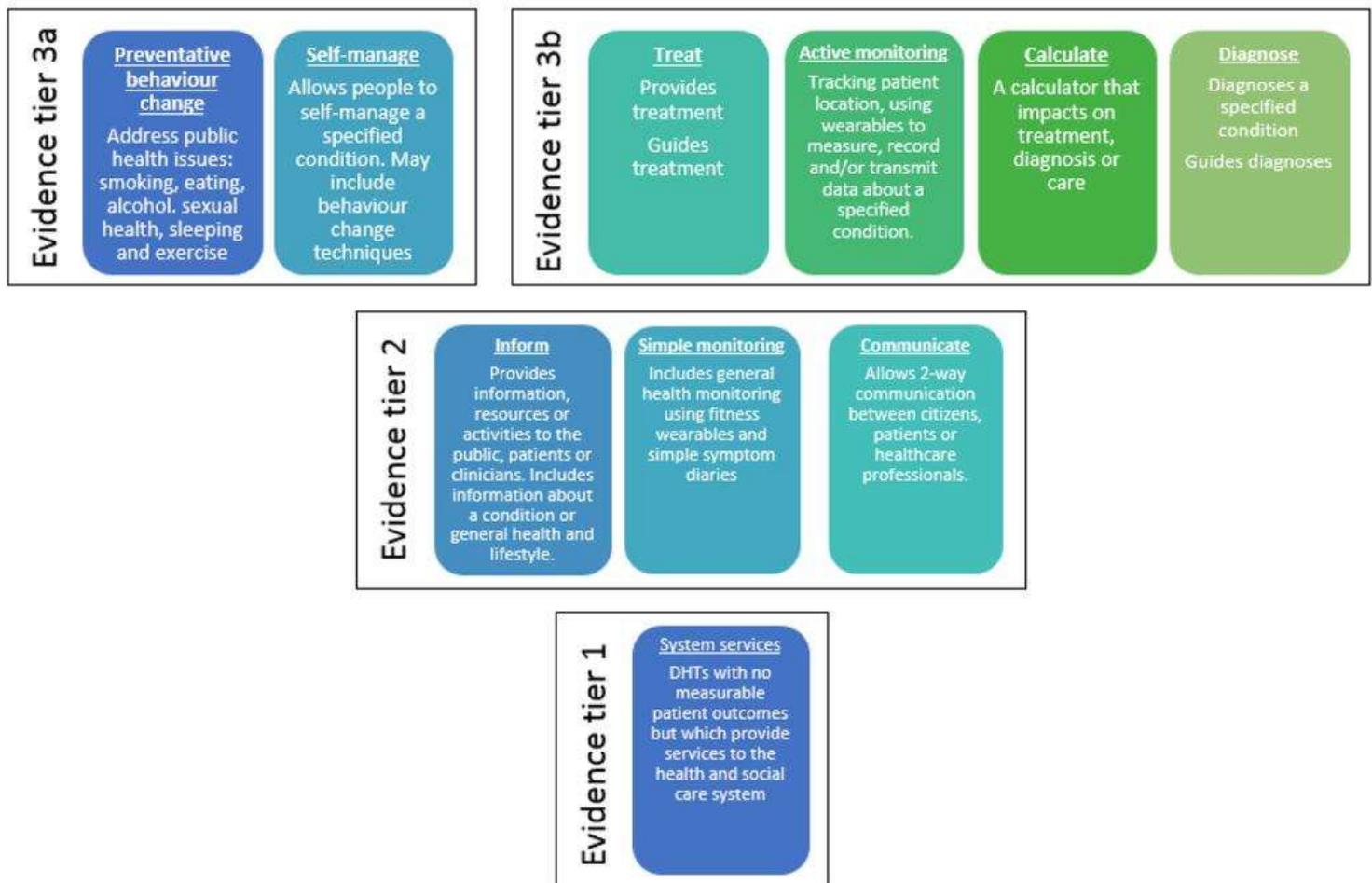


Abb.1: Klassifizierung der Digital Health Technologies (DHTs) nach Funktion und Einteilung in Beweisstufen. Quelle: Evidence Standard Framework for Digital Health Technologies, März 2019

Für die Gruppierung 3a werden von dem Framework folgende Kriterien zur Feststellung der Evidenz empfohlen (Tabelle 1):



Tabelle 1: Evidenz für Wirksamkeitsstandards für Stufe 3a DHTs. Quelle: Evidence Standard Framework for Digital Health Technologies, März 2019

Evidence category	Minimum evidence standard	Best practice standard
Demonstrating effectiveness.	<p>High quality observational or quasi-experimental studies demonstrating relevant outcomes. These studies should present comparative data. Comparisons could include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • relevant outcomes in a control group • use of historical controls • routinely collected data. <p>Relevant outcomes may include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • behavioural or condition-related user outcomes such as reduction in smoking or improvement in condition management • evidence of positive behaviour change • user satisfaction. 	<p>High quality intervention study (quasi-experimental or experimental design) which incorporates a comparison group, showing improvements in relevant outcomes, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patient-reported outcomes (preferably using validated tools) including symptom severity or quality of life • other clinical measures of disease severity or disability • healthy behaviours • physiological measures • user satisfaction and engagement • health and social care resource use, such as admissions or appointments. <p>The comparator should be a care option that is reflective of standard care in the current care pathway, such as a commonly used active intervention.</p>
Use of appropriate behaviour change techniques (if relevant).	<p>Be able to show that the techniques used in the DHT are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • consistent with recognised behaviour change theory and recommended practice (aligned to guidance from NICE or relevant professional organisations) • appropriate for the target population. 	<p>Published qualitative or quantitative evidence showing that the techniques used in the DHT are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on published and recognised effective behaviour change techniques • aligned with recommended practice • appropriate for the target population.

5 RISIKO UND NUTZEN DES PRÜFPRODUKTS UND DER KLINISCHEN PRÜFUNG

5.1 Erwarteter klinischer Nutzen

Die nationalen und europäischen Leitlinien für die Therapie eines chronischen Tinnitus stellen übereinstimmend fest, dass eine kognitive Verhaltenstherapie die einzige Behandlungsmethode mit wissenschaftlicher Evidenz bei der Behandlung eines chronischen Tinnitus ist [11] [15].

Zahlreiche Studien zeigen, dass verhaltenstherapeutische Therapieverfahren auch online einen nachweisbaren Effekt haben [12] [14].

Die Behandlung mit der Kalmeda Tinnitus-App soll demnach zu einer Reduzierung der Tinnitusbelastung und zu einer Verbesserung der Lebensqualität des individuellen Nutzers führen. Mit der Aufnahme der App in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann die App zukünftig auch einer größeren Zielgruppe zugänglich gemacht werden kann.

5.2 Mögliche Risiken und Wechselwirkungen

Die Kalmeda Tinnitus-App bietet eine kognitive Verhaltenstherapie. Da die Durchführung einer Verhaltenstherapie ein Mindestmaß an kognitiven Fähigkeiten voraussetzt, ist ihre Wirkung bei kleinen Kindern, Demenzkranken oder Patienten mit akuten Psychosen entsprechend eingeschränkt. Aus diesem Grunde besteht keine anzunehmende Schädigung der Nutzer.

5.3 Risiko-Nutzen-Begründung

Zusammenfassend ist daher zu erwarten, dass die App-basierte kognitive Verhaltenstherapie der Kalmeda Tinnitus-App eine risikoarme, wirksame und jederzeit verfügbare Therapie für Patienten mit chronischem Tinnitus darstellt und somit ein positiver Versorgungseffekt erzielt wird.

Die körperlichen und sozialen Einschränkungen, die die Patienten durch den Tinnitus erfahren, können reduziert werden und die Lebensqualität gesteigert werden.

6 ZIELE UND HYPOTHESEN DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Der Zweck dieser klinischen Prüfung mit der CE-zertifizierten Kalmeda Tinnitus-App ist der Nachweis der Wirksamkeit des Produkts in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung bei chronischem Tinnitus.



Primäres Studienziel: Das primäre Studienziel ist der Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung nach einem Behandlungszeitraum von 3 Monaten. Durch den Nachweis einer signifikanten Besserung der Tinnitusbelastung soll gleichzeitig ein positiver Versorgungseffekt nachgewiesen werden.

Sekundäre Studienziele: Das sekundäre Studienziel ist der Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Veränderungen der folgenden Parameter 9 Monate nach der Behandlung:

- Tinnitusbelastung
- Stresserleben
- Depressionsneigung
- Selbstwirksamkeit

7 AUFBAU DER KLINISCHEN PRÜFUNG

7.1 Allgemeines

Diese klinische Prüfung ist eine randomisierte, interventionelle Studie basierend auf den Empfehlungen beschrieben in Abschnitt 4. Das Evaluationsdesign beinhaltet eine Kombination von Längsschnittuntersuchung und Vergleichsgruppenuntersuchung. Es gibt eine Interventionsgruppe, die ohne zeitliche Verzögerung mit der Therapie beginnt und eine Kontrollgruppe, die nach einer dreimonatigen Wartezeit mit derselben Behandlung startet.

Eine Zusammenfassung des Designs ist in Abbildung 2 dargestellt. Eine tabellarische Zusammenfassung sowie detaillierte Beschreibung der einzelnen Maßnahmen und Behandlungen sind in Abschnitt 7.4 wiedergegeben.

	Monat (Interventionsgruppe)				
	0	3	6	9	12
	t0: Beginn der Therapie	t1: nach 3 Monaten		t2 nach 9 Monate	
Interventionsgruppe	O	O		O	
Kontroll-/Wartegruppe	O	O	O		O
	t0: Beginn der Wartezeit	t1: Beginn der Therapie	t2: nach 3 Monaten		t3: nach 9 Monate
	-3	0	3	6	9
	Monat (Kontroll-/Wartegruppe)				

O = observation (Messung)

Abb. 2: Design der klinischen Studie

7.1.1 Primäre und sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt ist der Nachweis der Verringerung der Tinnitusbelastung durch den Gebrauch der Kalmeda Tinnitus-App nach 3 Monaten.

Die Verringerung der Tinnitusbelastung wird ermittelt anhand des validierten Tinnitusfragebogens nach Göbel und Hiller für Patienten.

Die primäre Nullhypothese wird definiert als „gleicher Erwartungswerte“ für die primäre Zielgröße Verringerung der Tinnitusbelastung nach 3 Monaten (Zeitpunkt t1) gegenüber Baseline (Zeitpunkt t0) in den beiden Behandlungsgruppen.

H0: $\Delta_1 = \Delta_2$

H1: $\Delta_1 \neq \Delta_2$

wobei

Δ_1 = Mittelwert der Veränderung des Gesamtscore Tinnitusbelastung an t1 gegenüber Baseline t0 in der Interventionsgruppe

Δ_2 = Mittelwert der Veränderung des Gesamtscore Tinnitusbelastung an t1 gegenüber Baseline t0 in der Kontrollgruppe

Sekundäre Endpunkte: Die sekundären Endpunkte sind definiert als Veränderungen in den folgenden Parametern nach 12 Monaten in der Kontrollgruppe, bzw. nach 9 Monaten in der Interventionsgruppe:

- Tinnitusbelastung
- Depressionsneigung
- Stresserleben
- Selbstwirksamkeit

Die sekundären Endpunkte werden anhand der folgenden Patientenfragebögen analysiert:

- PHQ9 Depressionsfragebogen
- PSQ20 Stressfragebogen
- SWOP-K9 Fragebogen zur Selbstwirksamkeit

7.2 Prüf- und Vergleichsprodukte

In dieser klinischen Prüfung wird ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt der Klasse I angewendet.

Es werden keine Vergleichsprodukte eingesetzt.

7.3 Versuchspersonen

7.3.1 Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre

- Chronischer Tinnitus aurium länger als 3 Monate

7.3.2 Ausschlusskriterien

- Akute oder chronische psychische Erkrankungen

7.3.3 Kriterien und Verfahren für den Ausschluss von Versuchspersonen oder die Einstellung der klinischen Prüfung

Details zum Verfahren für den Ausschluss von Versuchspersonen oder die Einstellung der klinischen Prüfung sind in Abschnitt 13 wiedergegeben.

7.3.4 Timelines

Die Gesamtdauer der klinischen Prüfung beträgt 15 Monate, einschließlich einer dreimonatigen Rekrutierungsphase.

Die individuelle Dauer der Teilnahme der Patienten ist neun Monate für Patienten in der Interventionsgruppe, sowie zwölf Monate für Patienten in der Wartegruppe aufgrund der zusätzlichen drei Monate Wartezeit.

7.4 Maßnahmen und Behandlungen

Die studienspezifischen Maßnahmen sind in der folgenden Abbildung tabellarisch dargestellt und im Weiteren detailliert beschrieben



Visite Nummer	t0	t1	t2	t3
Zeitpunkt Interventionsgruppe	Einschluss Beginn der Therapie	3 Monate	9 Monate	
Zeitpunkt Kontrollgruppe	Wartezeit	Beginn der Therapie	3 Monate	9 Monate
Ein- und Ausschlusskriterien	•			
Einwilligungserklärung	•			
Demographie	•			
Randomisierung	•			
Tinnitus-Fragebogen	•	•	•	•
PHQ-9 Depressionsfragebogen	•	•	•	•
PSQ20 Stressfragebogen	•	•	•	•
SWOP Selbstwirksamkeitsfragebogen	•	•	•	•
Unerwünschte Ereignisse		•	•	•
Studienende			• *	• **

*Interventionsgruppe

** Kontrollgruppe



7.4.1 Einschluss und Randomisierung

Nach Einwilligung der Patienten in die Studie und Eintragung in die Datenbank werden die Patienten per computerbasiertem Randomisierungsverfahren der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeordnet. Der weitere zeitliche Verlauf unterscheidet sich je nach Zuordnung.

Die Interventionsgruppe beginnt ohne zeitliche Verzögerung mit der Anwendung der Kalmeda Tinnitus-App. Die Kontrollgruppe beginnt erst nach einer dreimonatigen Wartezeit mit der Anwendung. In dieser Wartezeit erhält die Kontrollgruppe Informationsmaterial zum Tinnitus. Alle Patienten erhalten zudem einen Code zur kostenlosen Nutzung der App sowie eine ausführliche Gebrauchsanleitung.

Zu den angegebenen Zeitpunkten (siehe Abbildung 2 und Tabelle 2), werden die Patienten gebeten, Fragebögen zu beantworten (siehe folgende Abschnitte 7.4.2 – 7.4.5). Diese werden den Patienten postalisch inklusive frankierter Rückumschläge zu den jeweiligen Zeitpunkten zugeschickt. Die ausgefüllten Fragebögen werden anschließend zurück an das Prüfzentrum gesendet.

7.4.2 Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller (TF)

Der Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller gilt als evaluierter Standardfragebogen zur Bestimmung der Tinnitusbelastung und seine Items berücksichtigen typische Beschwerden und Klagen von chronischen Tinnitus-Patienten auf sechs Skalen: Emotionale Belastung (E), Kognitive Belastung (C), Penetranz des Tinnitus (I), Hörprobleme (A), Schlafstörungen (SI), Somatische Beschwerden (So). Zusätzlich kann ein globaler Gesamtwert der Tinnitusbelastung gebildet werden. Es handelt sich um ein veränderungssensitives Verfahren, das z.B. auch relativ kurzzeitige Therapieeffekte abbilden kann und ist daher für die Studie besonders geeignet (Siehe Anhang 16.2) [16].

7.4.3 PHQ-9 Depressionsfragebogen

Der PHQ9-Depressions-Fragebogen umfasst neun Fragen zur Depressivität und deckt alle neun DSM-IV-Kriterien für die Diagnose einer Major Depression abdeckt. Er wird von der DSM-5 Arbeitsgruppe der American Psychiatric Association als Instrument zur Messung des Schweregrades der Major Depression empfohlen und als routinemäßiges Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität in vielen Studien eingesetzt. Der PHQ9-Depressions-Fragebogen kann kategorial ausgewertet oder als Summenwert interpretiert werden. Er ist Teil des PHQ-Gesundheitsfragebogens und auch für den deutschen Sprachraum validiert (Siehe Anhang 16.3) [17].



7.4.4 PSQ20 Stress-Fragebogen

Der PSQ20-Stressfragebogen beruht auf dem Perceived Stress Scale von Cohen, Kamarck und Mermelstein, der von Levenstein weiterentwickelt wurde. Fliege et al. validierten den Fragebogen für den deutschen Sprachraum und teilten die Fragebogendimensionen des PSQ faktorenanalytisch in die vier Skalen Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen mit je 5 Items ein, wodurch sich der Umfang von ursprünglich 30 auf 20 Items reduzierte (Siehe Anhang 16.4) [18].

7.4.5 SWOP-K9 Fragebogen zur Selbstwirksamkeit

Der SWOP-K9 Fragebogen (Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus-Fragebogen) wurde von Scholler, Fliege und Klapp durch das Zusammenführen des Fragebogens zur Erfassung der Selbstwirksamkeit von Jerusalem und Schwarzer sowie des Optimismus-Fragebogens von Scheier und Carver und die anschließende Kürzung von 18 auf neun Items entwickelt. Die Werte der Skalen der Lang-Version korrelieren dabei ausreichend mit denen der Kurz-Version. Die 3-Faktoren-Struktur des Fragebogens enthält fünf Items, die das subjektive Selbstwirksamkeitsempfinden überprüfen und je zwei Items zur Beurteilung von Optimismus und Pessimismus (Siehe Anhang 16.5) [19].

7.5 Monitoring

Gemäß ISO 14155:2020 besteht der Zweck des klinischen Monitorings darin, zu überprüfen, ob

- Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Menschen geschützt werden
- Die gemeldeten Daten genau, vollständig und überprüfbar als Quelldokument sind und
- Die Durchführung der klinischen Prüfung dem genehmigten Prüfplan, den nachfolgenden Änderungen, der ISO 14155:2020 sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen entspricht

Zu den Kernaufgaben des Monitorings gehören daher die folgenden Aktivitäten:

- Source Data Verification (SDV)
- Überprüfung der korrekten Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien
- Überprüfung des Vorhandenseins korrekt unterzeichneter und datierter Einverständniserklärungen
- Überprüfung der angemessenen Pflege des eCRF
- Überprüfung der korrekten und rechtzeitigen Meldung von unerwünschten Ereignissen/Gerätēmängeln

Das Monitoring umfasst in dieser Studie On-Site Monitoring und Remote Monitoring gemäß den SOPs der CRO. Über die zentrale Datenbank werden Dateneingaben remote regelmäßig auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Bei unklaren oder fehlenden Eintragungen können über die Datenbank Queries gestellt werden, die vom Prüfzentrum zeitnah zu beantworten sind.



Darüber hinaus sind folgende On-Site Visiten geplant:

- 1 Initiierungsvisite
- 2 Routine Visiten
- 1 Close-Out Visite

Während der Routine-Visiten sind die bereits genannten Aufgaben durchzuführen. Aufgrund des geringen Risikos der vorliegenden Studie ist während der On-Site Visiten 30% SDV geplant. Die erste Routine Visite wird zeitnah nach Einschluss des ersten Patienten durchgeführt.

Nach jedem Monitorbesuch wird ein Bericht vom Monitor erstellt, der den Sponsor über ausstehende Queries, Verletzungen des Prüfplans und sonstige Auffälligkeiten informiert. Das Prüfzentrum erhält ein separaten Follow-Up Brief, in dem noch erforderliche Aktivitäten zusammengefasst werden.

7.6 Statistische Überlegungen

7.6.1 Stichprobengröße

Bei einer angenommenen Effektstärke von 0,5 und einer Power von 80% benötigt man nach einer Berechnung mit dem zweiseitigen T-Test zum 0,05-Signifikanzniveau eine Fallzahl von 64 Probanden pro Gruppe. Dies entspricht einer Stichprobengröße von 128. Geht man von einer Drop-out-Rate von 15 % aus, werden 150 Patienten benötigt.

7.6.2 Statistische Methoden

Allgemein:

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben wird der t-Test verwendet. Dabei wird vorher zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt. Bei nachgewiesener Homogenität der Varianzen wird der Student t-Test durchgeführt, während bei fehlender Gleichheit der Varianzen der Welch-Test als Modifikation des t-Tests angewendet wird. Bei nicht normalverteilten Stichproben wird der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrisches Verfahren angewendet. Zwei verbundene, normalverteilte Stichproben werden mittels des t-Tests für gepaarte Stichproben verglichen, dagegen werden zwei verbundene, nicht normalverteilte Stichproben durch den Wilcoxon-Test überprüft. Beim Vergleich von mehr als zwei verbundenen, normalverteilten Stichproben wird das allgemeine lineare Modell mit Messwiederholungen verwendet, während beim Vergleich von mehr als zwei verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben der Friedman-Test Anwendung findet. Die kategorisierten Daten dagegen werden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgt eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wird.

Deskriptive Statistik:

Die deskriptiven Statistiken beinhalten die Darstellung von Häufigkeiten (absolut, in Prozent), Verteilungen, Werte der zentralen Tendenz (Mittelwerte) und Dispersionsmaße (Standardabweichung, Standardfehler, Konfidenzintervall). Dies erfolgt für alle Messzeitpunkte und alle Endpunkte in der Interventions- und Kontrollgruppe. Die Darstellungen erfolgen pro Gruppe als auch für die Stichprobe insgesamt in tabellarischer und grafischer Form.

Primärer Endpunkt

Die primäre Nullhypothese definiert „gleiche Erwartungswerte“ für die primäre Zielgröße Verringerung der Tinnitusbelastung nach 3 Monaten (Zeitpunkt t1) gegenüber Baseline (Zeitpunkt t0) in den beiden Behandlungsgruppen.

$$H_0: \Delta_1 = \Delta_2$$

$$H_1: \Delta_1 \neq \Delta_2$$

wobei

Δ_1 = Mittelwert der Veränderung des Gesamtscore Tinnitusbelastung an t1 gegenüber Baseline t0 in der Interventionsgruppe

Δ_2 = Mittelwert der Veränderung des Gesamtscore Tinnitusbelastung an t1 gegenüber Baseline t0 in der Kontrollgruppe

Die Nullhypothese für die primäre Zielgröße wird mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) getestet, mit der Behandlungsgruppe als Einflussfaktor und dem Baseline-Wert aus t0 als Kovariante.

Sekundäre Endpunkte

Analog zum Primären Endpunkt werden auch die sekundären Endpunkte analysiert.

Zusätzlich wird eine ANCOVA mit Messwiederholung eingesetzt:

Interventionsgruppe: t0 der Baseline-Wert, t1 und t2 die Messwiederholungen.

Kontrollgruppe: t1 der Baseline-Wert, t2 und t3 die Messwiederholungen.

Eine genaue Beschreibung der statistischen Analysen findet sich im SAP.



7.6.3 Studienkollektiv

Die Intention-to-treat Population (ITT-Population) umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer.

7.6.4 Behandlung von fehlenden Werten

Fehlende Angaben werden durch das Prinzip der Multiplen Imputation ersetzt, wobei die Daten hierzu aus der Verteilung der Baseline-Werte erzeugt werden.

7.6.5 Sensitivitätsanalysen

Es werden Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei denen nur Patienten berücksichtigt werden mit vollständigen Daten bezüglich des jeweiligen Parameters, also ohne Baseline-Imputation.

7.6.6 Zwischenauswertung

Um den positiven Versorgungseffekt innerhalb von 12 Monaten ab Bekanntgabe des Bescheides (22.09.2020), dass die digitale Gesundheitsanwendung zur Erprobung in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendung nach § 139e SGB V aufgenommen wird, zu erbringen, erfolgt eine Zwischenanalyse (Interimsanalyse) im Juli 2021. Hier werden nur die Zeitpunkte t0 und t1 analysiert, da die Zeitpunkte t2 und t3 zum größten Teil noch nicht vorliegen.

7.6.7 Statistischer Analyse Plan

Vor der statistischen Auswertung wird ein statistischer Analyseplan (SAP) entwickelt und finalisiert.

7.7 Datenmanagement

Die Patientendaten werden in einem zugriffsbeschränkten, sicheren elektronischen Datenerfassungssystem (EDC) aufgezeichnet. Das EDC-System (Software und Datenbank) wurde so konzipiert, dass es die gesetzlichen Vorschriften und die Anforderungen nach GCP (Good Clinical Practice) erfüllt und als Teil eines validierten Systems verwendet werden kann, das mit den Gesetzen und Vorschriften für die Durchführung klinischer Studien in Bezug auf die Verwendung elektronischer Aufzeichnungen und Unterschriften übereinstimmt.

Alle an den klinischen Daten vorgenommenen Änderungen werden in einem elektronischen Audit Trail erfasst und können von mynoise GmbH oder seinem Vertreter zur Überprüfung eingesehen werden.

Es wird eine visuelle und automatische elektronische Datenprüfung durchgeführt, um mögliche Datenabweichungen zu identifizieren. Manuelle und automatische Abfragen werden im EDC-System erstellt und an das Prüfzentrum zur angemessenen Beantwortung ausgegeben. Das Personal vor Ort ist dafür verantwortlich, alle Anfragen in der Datenbank ohne unangemessene Verzögerung zu lösen.



7.7.1 Case Report Forms (CRFs)

Die Daten werden mit Hilfe von elektronischen Fallberichtsformularen (eCRF) erfasst. Die CRFs werden von der CRO erstellt, so dass die notwendigen demographischen und klinischen Daten, wie in diesem Protokoll beschrieben, gesammelt werden können.

Der Zugriff/Berechtigung der Benutzer wird mit der Zugriffskontrollliste im EDC implementiert. Abhängig von ihrer Rolle und ihrem Standort ist es den Benutzern gestattet, die Daten auf einem definierten Satz des eCRF zu schreiben oder nur zu lesen oder zu überwachen. Der Benutzer kann nur nach dem Besuch einer Schulung mit erforderlichem Login und Passwort Zugriff auf den eCRF erhalten.

Das Studienzentrum ist für die Eingabe der Studiendaten in das EDC-System verantwortlich. Die Monitore kontrollieren die Eingaben wie in Abschnitt 7.5 beschrieben. Spezifische Anweisungen und Richtlinien für das genaue Ausfüllen der CRFs werden den klinischen Prüfern und dem Studienteam während der EDC-Systemschulung beim Einführungsbesuch zur Verfügung gestellt.

Ein Patientencode wird automatisch durch das EDC-System zugewiesen. Die Identität des Patienten wird durch die Verwendung des zugewiesenen Patientencodes als Pseudonym auf den CRFs des Patienten geschützt. Nur der Patientencode wird zur Identifizierung des Patienten auf den CRFs verwendet. Die Benutzer werden während der EDC-Schulung darüber informiert, dass die Teilnehmer in den CRFs nicht durch Namen oder Initialen oder Geburtsdatum identifiziert werden dürfen und dass eine geeignete kodierte Identifikation verwendet werden muss.

7.7.2 Angabe der Quelldokumente

Die Quelldokumente der Studie werden in den medizinischen Unterlagen am Studienort gesammelt. Aufzuzeichnende Daten sind demographische Daten und die ausgefüllten Fragebögen.

Die Dokumente werden normalerweise während der Studie in der Studienakte aufbewahrt. Die Daten werden zunächst in papierbasierten und/oder elektronischen Akten erfasst. Diese Daten werden dann vom Prüfarzt oder der Studienschwester in das EDC-System übertragen.

Bei der Dokumentation werden nur die medizinischen Aufzeichnungen (papierbasiert und/oder elektronisch) als Quelldaten verwendet. Wenn Kopien von Original-Quelldokumenten sowie Ausdrücke von Original-Quelldokumenten in elektronischer Form aufbewahrt werden, müssen sie von einem Mitglied des Teams des Prüfzentrums mit einer Erklärung, dass es sich um eine Kopie des Original-Quelldokuments handelt, unterzeichnet und datiert werden.

7.7.3 Archivierung

Der Prüfer oder die Prüfstelle bewahrt alle Dokumente, die für die Identifizierung und das Follow-up der Teilnehmer erforderlich sind, sowie alle anderen Originaldaten und die Studiendokumentation 15 Jahre lang nach Abschluss oder Abbruch der klinischen Studie auf.

Es liegt in der Verantwortung von mynoise GmbH, den Prüfer zu informieren, wenn die Verpflichtung zur Aufbewahrung dieser Dokumente endet. In der Zwischenzeit wird der Prüfer Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass diese wesentlichen Dokumente nicht versehentlich beschädigt oder zerstört werden. Wenn der Untersucher aus irgendeinem Grund die Verantwortung für die Aufbewahrung dieser wesentlichen Dokumente zurückzieht, muss das Sorgerecht für diese Dokumente an eine Person übertragen werden, die die Verantwortung übernimmt, und mynoise GmbH muss eine schriftliche Benachrichtigung über diese Änderung des Sorgerechts erhalten.

7.8 Prüfplanänderungen

Änderungen an der klinischen Studie erfordern eine formale Änderung, die vom verantwortlichen Prüfer unterzeichnet und der zuständigen Ethikkommission mitgeteilt wird. Bei Protokolländerungen, die nicht rein formaler Natur sind, wird eine erneute Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission eingeholt. Die Anerkennung einer Änderung wird durch den Prüfer schriftlich bestätigt.

7.9 Abweichungen vom Prüfplan

Grundsätzlich sind das vorliegende Protokoll und die beschriebenen Prozesse gültig und müssen befolgt werden. Ein besonderer Wert wird auf die Einhaltung des Prüfplans gelegt. Das Monitoring gemäß Abschnitt 7.5 dient der Überwachung der GCP- und Protokoll-konformen Durchführung.

Bei Nichteinhaltung werden adäquate Maßnahmen zur Qualitätssicherung ergriffen.

8 VERWENDUNGSNACHWEIS DES PRÜFPRODUKTES

Studienteilnehmer erhalten einen Code zur kostenlosen Nutzung der App. Anhand des Codes kann die App-Nutzung rückverfolgt werden und den individuellen Studienteilnehmern zugeordnet werden.

Weitere Einzelheiten zur Rückverfolgung der Studienteilnehmer ist in Abschnitt 3.4 beschrieben.

9 COMPLIANCE STATEMENT

Diese klinische Studie wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung und den Richtlinien der "Guten Klinischen Praxis" nach DIN EN ISO 14155:2020 durchgeführt. Weitere nationale Vorschriften, wie z.B. Datenschutzbestimmungen und regulatorische Anforderungen, werden befolgt.

Die Studie beginnt erst nach Erhalt einer positiven Stellungnahme der für das teilnehmende Zentrum zuständigen Ethikkommission und der Bundesoberbehörde. Die Studie wird gemäß den Vorgaben des vorliegenden Protokolls und des Formblatts zur informierten Einwilligung durchgeführt.

10 INFORMED CONSENT PROZESS

Patienten werden für diese Studie über das Internet, u. a. Facebook, Twitter und Youtube, rekrutiert. Darüber hinaus werden auch Selbsthilfegruppen der Deutschen Tinnitusliga sowie die Mitglieder des Facharztzernetzes HNO-net NRW per Mail über die Studie informiert. Die Studie wird über den Newsletter des Sponsors angekündigt.

Vor dem Start jeglicher studienbezogener Maßnahmen werden interessierte Patienten nach diesem Erstkontakt auf die Landing Page der Website verwiesen und per Mail aufgefordert, zu prüfen, ob sie die Aufnahmekriterien erfüllen. Wird dies schriftlich bestätigt, können Sie sich mit Namen, Vornamen, Geburtsdatum, Adresse und der Angabe der Dauer ihres Tinnitus zur Studie anmelden. Diese Daten werden pseudonymisiert erfasst und nicht in das eCRF übernommen. Anschließend erhalten sie die Einwilligungserklärung sowie den ersten Satz der Fragebögen per Post. Eine persönliche Aufklärung erfolgt über ein Videotelefonat, in dem Fragen zur Studie oder Einwilligungserklärung beantwortet werden. Die Einwilligungserklärung wird daraufhin vom Patienten ausgedruckt, unterzeichnet und per Post an die Studienleitung geschickt. Patienten erhalten abschließend postalisch eine Kopie der Einverständniserklärung.

Die Original Einverständniserklärungen werden am Prüfzentrum archiviert. Patienten werden auch retrospektiv eingeschlossen.

Es werden nur freiwillige Teilnehmer eingeschlossen.

11 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE UND WIRKUNGEN DES PRODUKTS, SOWIE PRODUKTMÄNGEL

Der Prüfarzt ist dafür verantwortlich, bei den Studienpatienten aufgetretene unerwünschte Ereignisse zu identifizieren. Ein unerwünschtes Ereignis kann zu jedem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie auftreten. Es kann vom Prüfarzt festgestellt werden oder vom Patienten berichtet werden.

Patienten haben die Möglichkeit, bei Produktmängeln oder technischen Fragen ein Support-Team zu kontaktieren. Bei medizinischen Fragen kann jederzeit über die App ein Prüfarzt oder Psychologen konsultiert werden.

11.1 Definitionen

Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE) ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, eine unbeabsichtigte Krankheit oder Verletzung oder unerwünschte klinische Symptome (einschließlich abnormaler Laborbefunde) bei Versuchspersonen, Anwendern oder anderen Personen, unabhängig davon, ob sie mit dem zu prüfenden Medizinprodukt in Zusammenhang stehen oder nicht und ob sie erwartet oder nicht erwartet wurden

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) ist ein AE, das zu einem der folgenden Ereignisse geführt hat: a) Tod, b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des Probanden, der Benutzer oder anderer Personen gemäß einer oder mehrerer der folgenden Definitionen: 1) eine lebensbedrohliche Krankheit oder Verletzung, oder 2) eine dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder einer Körperfunktion, einschließlich chronischer Krankheiten, oder 3) ein stationärer oder verlängerter Krankenhausaufenthalt, oder 4) ein medizinischer oder chirurgischer Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Krankheit oder Verletzung oder einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder einer Körperfunktion, oder c) fötale Not, Tod des Fötus, eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler, einschließlich einer körperlichen oder geistigen Beeinträchtigung.

Unerwünschte Produktwirkung (Adverse Device Effect, ADE) ist ein AE im Zusammenhang mit der Verwendung eines medizinischen Geräts.

Schwerwiegende unerwünschte Produktwirkung (Serious Adverse Device Effect, SADE) ist ein ADE, das zu einer der für ein SAE charakteristischen Konsequenzen geführt hat.

Produktmangel (Device Deficiency, DD) ist ein Mangel eines Produkts in Bezug auf Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Benutzerfreundlichkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit.

Beschwerde (Complaint) ist jede schriftliche, elektronische oder verbale Mitteilung, welche auf einen Mangel in Bezug auf die Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit eines Geräts hinweist, nachdem es zugelassen wurde.

Vorkommnis (Incident) ist jede Fehlfunktion oder Verschlechterung der Merkmale oder der Leistung eines auf dem Markt bereitgestellten Geräts, einschließlich eines Bedienungsfehlers aufgrund ergonomischer Merkmale, sowie jede Unzulänglichkeit der vom Hersteller gelieferten Informationen und jede unerwünschte Nebenwirkung.

11.2 Potenzielle unerwünschte Ereignisse

Nebenwirkungen der App sind nicht bekannt und werden nicht erwartet.

Aufgrund des bestehenden Tinnitus kann es jedoch grundsätzlich zu folgenden Nebenwirkungen kommen:

- Vermehrtes Auftreten von Ohrgeräuschen
- Verschlechterung des Hörvermögens
- Hyperakusis
- Schlafstörungen
- Depressive Stimmungen
- Konzentrationsstörungen

11.3 Dokumentation und Meldung

In dieser Studie werden nur Beschwerden und Vorkommnisse gemäß Abschnitt 11.1 gemeldet.

Im Rahmen von Studien zu Medizinprodukten müssen SAEs vom Prüfer und Sponsor gemeldet werden (MPSV § 3 Abs. 4 und 5). Der Hauptprüfer eines teilnehmenden Zentrums ist für die rechtzeitige Meldung verantwortlich.

Nach § 5 (2) MPSV gelten folgende Meldepflichten.

Folgendes ist unverzüglich zu tun:

- Bericht des Prüfers an den Sponsor gemäß § 3 Abs. 4 MPSV
- Berichte des Sponsors von SAEs, bei denen ein Zusammenhang mit dem zu prüfenden Medizinprodukt, einem Vergleichsprodukt oder den in der klinischen Prüfung verwendeten therapeutischen oder diagnostischen Maßnahmen oder sonstigen Bedingungen für die Durchführung der klinischen Prüfung nicht ausgeschlossen werden kann, werden dem BfArM gemäß § 5 Abs. 2 Satz 2 MPSV vorgelegt.

Nach den MPSV-SAE erstattet der Sponsor der zuständigen Bundesbehörde und auf Wunsch der zuständigen Ethikkommission gemäß GCP-V §13 Bericht, wobei die in § 5 der MPSV aufgeführten Fristen eingehalten werden.

Für die Meldung von Vorkommnissen und SAE stehen die auf der Website des BfArM verfügbaren Formulare für Berichte und Meldungen zur Verfügung.

12 VULNERABLE POPULATION

Nicht zutreffend, da keine vulnerablen Populationen eingeschlossen werden.

13 UNTERBRECHUNG ODER VORZEITIGE BEENDIGUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Ein Abbruch der klinischen Studie kann auftreten bei:

1. Studienteilnehmern

Studienteilnehmer können ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen und damit ihre Studienteilnahme beenden. Über den Widerruf der Patienteneinwilligung sowie die Einverständniserklärung des Patienten im Studienzentrum (siehe Einverständniserklärung und Datenschutz) gibt es einen Hinweis. Auf Wunsch erhält der Patient eine Kopie der entsprechend geänderten Einverständniserklärung.

Ein Abbruch der klinischen Studie für einen Studienteilnehmer ist von einem Prüfer unter folgenden Bedingungen zu veranlassen:

- Aktive Beendigung durch den Studienteilnehmer

- Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen, die eine weitere Teilnahme nach dem im Studienprotokoll beschriebenen Verfahren unangemessen machen.
- Feststellung der Verletzung von Ein-/Ausschlusskriterien, die eine Durchführung der Studie wie im Studienprotokoll vorgesehen oder eine prüfplankonforme Nachbeobachtung unmöglich machen.

2. Teilnehmendes Zentrum

Der Sponsor kann die Schließung eines Zentrums verlangen, wenn z.B. die Studiendurchführung nicht GCP-konform nach ISO 14155:2020 ist oder die im klinischen Prüfplan festgelegten Verfahren oder die Rekrutierungsrate oder die Datenqualität (gemäß Monitoring) unzureichend sind.

Plant der Hauptprüfer, die klinische Studie an seinem Prüfzentrum aus jeglichen Gründen abzubrechen, muss er den Sponsor vorab schriftlich informieren und diesen Schritt begründen. Eventuell sind vertragliche Vereinbarungen zu berücksichtigen.

Die bis zum Zeitpunkt des Abbruchs eingeschlossenen Patienten werden entsprechend dem klinischen Prüfplan bis zum individuellen Studienende behandelt und dokumentiert.

3. Die klinische Studie

Ein Abbruch der gesamten Studie ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht anzunehmen. Die Studie kann jedoch vorzeitig abgebrochen werden, wenn ihre Fortsetzung als ethisch und/oder medizinisch nicht vertretbar angesehen wird.

14 PUBLIKATIONSRECHT

Der Sponsor begrüßt die Veröffentlichung von wissenschaftlich und klinisch relevanten Studien. Daher sind Publikationen der Studienergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und/oder medizinischen Kongressen geplant. Um eine adäquate Publikation zu gewährleisten, wurde die klinische Studie daher bereits im DRKS unter der folgenden Nummer registriert: DRKS00022973.

Alle Publikationen werden den Anforderungen des Datenschutzes entsprechen, so dass keine persönlichen Patientendaten veröffentlicht werden.

Weder der Sponsor noch von ihm bevollmächtigte Vertreter haben das Recht, eine Veröffentlichung zu verhindern, mit Ausnahme von Patent- oder Urheberrechtsgründen. Das bedeutet, dass der Schutz vor kommerziellem und vertraulichem Material (Patente, usw.) gewährleistet sein muss. Wenn ein Prüfzentrum/Prüfarzt eine Veröffentlichung plant, muss der Sponsor daher mindestens 30 Tage vor der Einreichung oder Präsentation einen Entwurf eines Abstracts oder Manuskripts zur Prüfung, redaktionellen Genehmigung und Freigabe erhalten.



15 LITERATUR

- [1] S. Gallus, A. Lugo, W. Garavello, C. Bosetti, E. Santoro, P. Colombo, P. Perin, C. La Vecchia, B. Langguth, "Prevalents and Determinants of Tinnitus in the Italian Adult Population", *Neuroepidemiology* 45(1):12-19, 2015
- [2] B. Mazurek, A. Szczepek und S. Hebert, „Stress and tinnitus,“ *HNO*, Bd. 63, Nr. 4, pp. 258-65, 2015.
- [3] B. Mazurek, H. Haupt, H. Olze und A. Szczepek, „Stress and tinnitus - from bedside to bench and back.,“ *Frontiers in System Neuroscience*, Bd. 11, pp. 6-47, 2012.
- [4] B. Mazurek, T. Stöver, H. Haupt, B. Klapp, M. Adli, J. Gross und A. Szczepek, „Bedeutung von Stress - seine Rolle im auditorischen System und bei der Tinnitusentstehung.,“ *HNO*, Bd. 58, Nr. 2, pp. 162-72, 2010.
- [5] P. Brüggemann, A. Szczepek, M. Rose, L. McKenna, H. Olze und B. Mazurek, „Impact of Multiplie Factors on the Degree of Tinnitus Distress,“ *Frontiers in Systems Neuroscience*, Bd. 10, 2016.
- [6] P. Kreuzer, V. Vielsmeier und B. Langguth, „Chronic Tinnitus, an interdisciplinary Challenge,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 110, Nr. 16, pp. 278-284, 2013.
- [7] R. Cima, G. Andersson, C. Schmidt und J. Henry, „Cognitive-behavioral treatments for tinnitus: a review of literatur.,“ *Journal of the American Academy of Audiology*, Bd. 25, Nr. 1, pp. 29-61, 2014.
- [8] R. Cima, I. Maes, M. Joore, D. Scheyen, A. El Refaie, D. Baguey, L. Anteunis, G. van Breukelen und J. Vlaeyen, „Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial.,“ *The Lancet*, Bd. 379, Nr. 9830, pp. 1951-1959, 2012.
- [9] I. Maes, R. Cima und J. Vlayen, „Tinnitus: A cost study.,“ *Ear and hearing*, pp. 508-514, 2013.
- [10] G. Hesse, „Evidenz- und Evidenzlücken der Tinnitustherapie,“ *Laryngo-Rhino-Otologie*, pp. 155-191, 2016.
- [11] Leitliniengruppe Tinnitus, „Chronischer Tinnitus S3-Leitlinie 017/064,“ 2015.
- [12] C. Weise, M. Kleinstäuber und G. Andersson, „Internet-Delivered Cognitive-Behavior Therapy for Tinnitus: A Randomized Controlled Trial.,“ *Psychosomatische Medizin*, pp. 501-510, 2016.
- [13] N. Nyenhuis, S. Zastrutzki, C. Weise, B. Jäger und B. Kröner-Herwig, „The Efficacy of Minimal Contact Interventions for Acute Tinnitus: A Randomised Controlled Study,“ *Cognitive Behaviour Therapy*, pp. 127-138, 2013.
- [14] G. Andersson, P. Cuijpers, P. Carlbring, R. Heleen und E. Hedman, „Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis,“ *World Psychiatry*, pp. 288-295, 2014.
- [15] R. Cima, B. Mazurek, H. Haider, D. Kikidis, A. Lapira und A. Norena, "A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment." *HNO* 67: 10-42, 2019 Mar 19.
- [16] G. Goebel, W. Hiller, „Tinnitus-Fragebogen (TF). Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus. Handanweisung.“ Hogrefe, Verlag für Psychologie, 1998.

- [17] K. Gräfe, S. Zipfel, W. Herzog und B. Löwe: „Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. In: Diagnostica. 50, S. 171–181, 2004.
- [18] H. Fliege, M. Rose, P. Arck, S. Levenstein und B. Klapp, „Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe“, Diagnostica 47: 142-52, 2001.
- [19] G. Scholler, H. Fliege und B. Klapp, „Questionnaire of self-efficacy, optimism and pessimism: reconstruction, selection of items and validation of an instrument by means of examinations of clinical samples“, Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie 49: 275-283, 1999.

16 ANHANG

16.1 Gebrauchsanweisung

Zielsetzung und Wirkungsweise der Kalmeda Tinnitus-App

Tinnitus beruht auf einer Überaktivität von Nervenzellen im Bereich der Hörbahn und führt zu Stress und negativen Emotionen, die umgekehrt wieder den Tinnitus verstärken. Mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen lässt sich dieser Teufelskreis durchbrechen und die Lebensqualität nachhaltig verbessern. Die wissenschaftlichen Fachgesellschaften empfehlen daher eine kognitive Verhaltenstherapie als einzige wirksame Maßnahme bei chronischem Tinnitus. Die Kalmeda Tinnitus-App bietet eine solche Verhaltenstherapie auf der Basis des Zürcher Ressourcenmodells und der Akzeptanz- und Commitmenttherapie.

Drei Therapieziele sollen damit erreicht werden:

1. Eine verbesserte Aufmerksamkeitslenkung
2. Entspannung und Stressreduktion
3. Achtsamkeit und Akzeptanzentwicklung

Dies gelingt durch ein strukturiertes, verhaltenstherapeutisches Übungsprogramm, das den Betroffenen Schritt für Schritt zeigt, wie sie ihren Tinnitus bewältigen und wieder mehr Ruhe in ihr Leben bringen. In 5 Levels mit jeweils 9 Etappen lernen sie, ihre Aufmerksamkeit vom Tinnitus wegzulenken, mehr Entspannung in den Alltag zu integrieren und achtsamer mit den eigenen Bedürfnissen umzugehen. Schädliche innere Einstellungen und Verhaltensweisen werden erkannt und nach und nach durch hilfreiche ersetzt. Dadurch verliert der Tinnitus immer mehr an Bedeutung und typische Folgeerkrankungen wie Schlafstörungen, Angstzustände und depressive Neigungen verbessern sich.

Ergänzt wird das verhaltenstherapeutische Übungsprogramm durch einen Wissensteil, akustische Hilfen und Entspannungsübungen. Individuelle Fragen werden jederzeit von einem Therapeuten beantwortet.

Das gesamte Therapieprogramm erstreckt sich über einen Zeitraum von 9 bis 12 Monaten. Anschließend können alle Teile der App weiter genutzt werden, um den Therapieerfolg zu festigen.



Nutzung und Funktionen der Kalmeda Tinnitus-App

KALMEDA START

Nach dem Download der App werden im Einführungsteil zunächst Fragen zum Tinnitus gestellt und typische Begleitbeschwerden abgefragt. Je nach angegebenen Beschwerden werden therapeutische Hinweise zum Umgang mit einer Geräuschüberempfindlichkeit, mit Schlafstörungen, Verspannungen und Hörstörungen gegeben.

KALMEDA GO

Anschließend beginnt das eigentliche verhaltenstherapeutische Übungsprogramm, das aus 5 Leveln mit jeweils 9 Etappen besteht. Jedes Level hat ein bestimmtes Schwerpunktthema:

1. Aufmerksamkeitslenkung
2. Entspannung
3. Achtsamkeit
4. Akzeptanz
5. Selbstwirksamkeit

Die einzelnen Etappen haben Mindestbearbeitungszeiten zwischen 3 und 7 Tagen, da ein zu schnelles Vorgehen verhindern würde, dass die Einstellungs- und Verhaltensänderungen verinnerlicht und in den Alltag integriert werden.

Die Etappen beinhalten jeweils interaktive Fragebögen zur Selbstreflexion, einen Wissensinput, Motivationshilfen, Best-Practice-Beispiele und Anleitungen zur Umsetzung im Alltag. Im Verlauf des Übungsprogramms lernen die Betroffenen ihre unterbewussten Einstellungen und Verhaltensweisen kennen und reflektieren. Sie erstellen Gefühlsbilanzen und setzen sich individuelle, erreichbare Ziele in den Bereichen Entspannung, Achtsamkeit und Akzeptanz, die im Bereich ZIELE gespeichert werden und dort jederzeit bearbeitet werden können. Sie bekommen verschiedene Hilfen an die Hand und bauen sich eine Helfergruppe auf. Die selbst definierten Hilfen und Helfer werden im Bereich HILFEN gespeichert und können hier jederzeit bearbeitet werden. Hilfen und Helfer bilden eine Art Werkzeugkasten, um die selbstgesetzten Ziele zu erreichen. Die Umsetzung dieser Ziele wird zu Beginn jeder Etappe abgefragt und es werden bei Bedarf weitere Hilfestellungen angeboten.

Neben dem Übungsprogramm können im Bereich SOUND beruhigende Natur- und Hintergrundgeräusche abgerufen werden und im Bereich ENTSPANNUNG stehen vielfältige, auf den Tinnitus abgestimmte Entspannungsübungen und geführte Meditationen zur Verfügung. Im Bereich WISSEN finden sich alle wesentlichen Informationen rund um das Thema Tinnitus und bei individuellen Fragen kann hier jederzeit ein Therapeut kontaktiert werden.

Der Therapiefortschritt und die Nutzungsintensität können im Bereich VERLAUF selber kontrolliert werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, wesentlichen Daten als pdf-Formular zu exportieren, um sie beispielsweise seinem behandelnden Arzt zu zeigen.

KALMEDA PLUS

Auch nach Abschluss des Therapieprogramms können alle Bereiche der App weiter genutzt werden, um den Therapieerfolg abzusichern.



16.2 Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller

	Stimmt	Stimmt teilweise	Stimmt nicht
1. Manchmal kann ich Ohrgeräusche ignorieren, auch wenn sie da sind			
2. Ich kann keine Musik genießen wegen der Ohrgeräusche			
3. Es ist unfair, dass ich unter meinen Ohrgeräuschen zu leiden habe			
4. Ich wache in der Nacht wegen meiner Ohrgeräusche häufiger auf			
5. Ich bin mir der Ohrgeräusche vom Aufwachen bis zum Schlafengehen bewusst			
6. Die Meinung und Einstellung zu den Ohrgeräuschen beeinflussen nicht das Quälende daran			
7. Meistens sind die Ohrgeräusche ziemlich leise			
8. Ich mache mir Sorgen, dass mich die Ohrgeräusche in einen Nervenzusammenbruch treiben			
9. Wegen der Ohrgeräusche habe ich Schwierigkeiten zu sagen, woher andere Geräusche kommen			
10. Die Art, wie die Ohrgeräusche klingen, ist wirklich unangenehm			
11. Ich habe den Eindruck dass ich den Ohrgeräuschen nie entkommen kann			
12. Wegen der Ohrgeräusche wache ich morgens früher auf			
13. Ich mache mir Sorgen, ob ich jemals in der Lage sein werde, mit diesem Problem fertig zu werden			
14. Wegen der Ohrgeräusche ist es für mich schwieriger, mehreren Menschen gleichzeitig zuzuhören			
15. Die Ohrgeräusche sind die meiste Zeit laut			
16. Ich mache mir wegen der Ohrgeräusche Sorgen, ob mit meinem Körper ernstlich etwas nicht in Ordnung ist			
17. Wenn die Ohrgeräusche andauern, wird mein Leben nicht mehr lebenswert sein			
18. Aufgrund der Ohrgeräusche habe ich etwas von meinem Selbstvertrauen verloren			
19. Ich wünsche mir, jemand würde verstehen, was das überhaupt für ein Problem ist			
20. Egal was ich tue, die Ohrgeräusche lenken mich ab			



21. Es gibt nur ganz wenig, was man tun kann, um mit den Ohrgeräuschen fertig zu werden			
22. Die Geräusche machen mir manchmal Ohren- und Kopfschmerzen			
23. Wenn ich mich niedergeschlagen oder pessimistisch fühle, scheint das Ohrgeräusch schlimmer zu sein			
24. Aufgrund der Ohrgeräusche bin ich mit meiner Familie und meinen Freunden gereizter			
25. Aufgrund der Ohrgeräusche habe ich Muskelverspannungen an Kopf und Nacken			
26. Aufgrund der Ohrgeräusche erscheinen mir Stimmen anderer Menschen verzerrt			
27. Es wird fürchterlich sein, wenn diese Ohrgeräusche nie weggingen			
28. Ich Sorge mich, dass die Ohrgeräusche meine körperliche Gesundheit schädigen könnten			
29. Das Ohrgeräusch scheint direkt durch meinen Kopf zu gehen			
30. Fast alle meine Probleme sind durch diese Ohrgeräusche bedingt			
31. Mein Hauptproblem ist der Schlaf			
32. Was mir zu schaffen macht, ist die Art und Weise darüber zu denken, - NICHT das Geräusch selbst			
33. Wegen der Ohrgeräusche ist es für mich schwieriger, einer Unterhaltung zu folgen			
34. Wegen der Ohrgeräusche fällt es mir schwerer, mich zu entspannen			
35. Oft sind meine Ohrgeräusche so schlimm, dass ich sie nicht ignorieren kann			
36. Wegen der Ohrgeräusche brauche ich länger zum Einschlafen			
37. Wenn ich über die Ohrgeräusche nachdenke, werde ich manchmal sehr ärgerlich			
38. Wegen der Geräusche fällt es mir schwerer zu telefonieren			
39. Wegen der Ohrgeräusche bin ich leichter niedergeschlagen			
40. Wenn ich etwas Interessantes tue, kann ich die Ohrgeräusche vergessen			
41. Wegen der Ohrgeräusche scheint mir das Leben über den Kopf zu wachsen			
42. Ohrenbeschwerden haben mir schon immer Sorgen bereitet			
43. Ich denke oft darüber nach, ob die Ohrgeräusche jemals weggehen werden			



44. Ich kann mir vorstellen zu lernen, mit den Ohrgeräuschen fertig zu werden			
45. Die Ohrgeräusche lassen nie nach			
46. Eine stabilere Persönlichkeit würde dieses Problem vielleicht besser akzeptieren			
47. Ich bin ein Opfer meiner Geräusche			
48. Die Ohrgeräusche haben meine Konzentration beeinträchtigt			
49. Die Ohrgeräusche sind eines der Probleme im Leben, mit denen man zu leben hat			
50. Aufgrund der Ohrgeräusche bin ich unfähig, Radio oder Fernsehen zu genießen			
51. Manchmal verursachen die Ohrgeräusche starke Kopfschmerzen			
52. Ich hatte schon immer einen leichten Schlaf			



16.3 PSQ20 Stress-Fragebogen

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie jede durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie häufig die Feststellung auf Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung das Feld unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und lassen Sie keine Frage aus.

		fast nie	manchmal	häufig	meistens
01. Sie fühlen sich ausgeruht.	PSQ01	1	2	3	4
02. Sie haben das Gefühl, dass zu viele Forderungen an Sie gestellt werden.	PSQ02	1	2	3	4
03. Sie haben zuviel zu tun.	PSQ04	1	2	3	4
04. Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, die Sie wirklich mögen.	PSQ07	1	2	3	4
05. Sie fürchten, Ihre Ziele nicht erreichen zu können.	PSQ09	1	2	3	4
06. Sie fühlen sich ruhig.	PSQ10	1	2	3	4
07. Sie fühlen sich frustriert.	PSQ12	1	2	3	4
08. Sie sind voller Energie.	PSQ13	1	2	3	4
09. Sie fühlen sich angespannt.	PSQ14	1	2	3	4
10. Ihre Probleme scheinen sich aufzutürmen.	PSQ15	1	2	3	4
11. Sie fühlen sich gehetzt.	PSQ16	1	2	3	4
12. Sie fühlen sich sicher und geschützt.	PSQ17	1	2	3	4
13. Sie haben viele Sorgen.	PSQ18	1	2	3	4
14. Sie haben Spaß.	PSQ21	1	2	3	4
15. Sie haben Angst vor der Zukunft.	PSQ22	1	2	3	4
16. Sie sind leichten Herzens.	PSQ25	1	2	3	4
17. Sie fühlen sich mental erschöpft.	PSQ26	1	2	3	4
18. Sie haben Probleme, sich zu entspannen.	PSQ27	1	2	3	4
19. Sie haben genug Zeit für sich.	PSQ29	1	2	3	4
20. Sie fühlen sich unter Termindruck.	PSQ30	1	2	3	4

16.4 PHQ9 Depressions-Fragebogen

Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Ihre Antworten können Ihrem Arzt helfen, Ihre Beschwerden besser zu verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



16.5 SWOP-K9 Fragebogen zur Selbstwirksamkeit

	Stimmt nicht 1	Stimmt kaum 2	Stimmt eher 3	Stimmt genau 4
1. Wenn mir jemand Widerstand leistet, finde ich Mittel und Wege, mich durchzusetzen.				
2. Ich erwarte fast nie, dass die Dinge nach meinem Sinn verlaufen.				
3. Es bereitet mir keine Schwierigkeiten, meine Absichten und Ziele zu verwirklichen.				
4. Ich blicke stets optimistisch in die Zukunft.				
5. In unerwarteten Situationen weiß ich immer, wie ich mich verhalten soll.				
6. Die Dinge entwickeln sich nie so, wie ich es mir wünsche.				
7. Auch bei überraschenden Ereignissen glaube ich, dass ich gut damit zurechtkommen werde.				
8. Schwierigkeiten sehe ich gelassen entgegen, weil ich mich immer auf meine Fähigkeiten verlassen kann.				
9. Ich sehe stets die guten Seiten der Dinge.				