



Kalmeda Tinnitus-Studie

- Abschlussbericht -

Prüfprodukt:	Die Kalmeda Tinnitus-App ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt zur kognitiven Verhaltenstherapie bei chronischem Tinnitus
Indikation:	Patienten mit chronischem Tinnitus (ICD H93.1)
Design:	Prospektiv, randomisiert, interventionell, kontrolliert
Methoden:	In dieser Studie haben die Teilnehmer die Kalmeda-App entsprechend der vorgesehenen Verwendung eigenständig angewendet. Die Teilnehmer wurden zusätzlich gebeten, Fragebögen zu Tinnitusbelastung, Depressionsneigung, Selbstwirksamkeit und Stresserleben zu beantworten.
Studienpopulation:	187 Teilnehmer mit chronischem Tinnitus aurium
Sponsor:	mynoise GmbH Landshuterstr. 1 47249 Duisburg
Registrierungsnummer:	DRKS00022973
Studienzentrum:	HNO-Gemeinschaftspraxis Dr. med. Uso Walter und Dr. med. Sebastian Zander Mühlheimer Str. 70, 47057 Duisburg
Studienprotokoll:	Version 2.0 vom 15.06.2021
Leiter der Studie:	Dr. med. Lothar Bleckmann Tiergartenstr. 1 47533 Kleve
Monitoring:	Stephanie Seeger, Maureen Onyuro CRO Dr. med. Kottmann GmbH & Co KG Beverstr. 64 59077 Hamm
Datum Initiationsvisite:	20.10.2020
Datum Close Out Visite:	09.03.2022
Autor:	Dr. med. Cordula Stover, PhD
Version und Datum:	Version 1.0 vom 26.09.2022

Dieser Bericht wurde auf der Grundlage der geltenden Normen der DIN EN ISO 14155 in aktueller Fassung erstellt (Annex D). Die Informationen in diesem Bericht sind streng vertraulich. Er dient ausschließlich dem Sponsor, den Prüfern sowie den Ethikkommissionen, den Behörden. Dieser Bericht darf ohne ausdrückliche Zustimmung des Sponsors nicht an Dritte weitergegeben werden.



Synopse

Titel	Kalmeda Tinnitus-Studie
Dauer der Studie	Rekrutierungszeit: 3 Monate Gesamtdauer: 15 Monate
Anzahl eingeschlossener Patienten	188
Anzahl Zentren	1
Studientyp	MPG-Studie mit einem CE-zertifizierten Medizinprodukt zwecks Aufnahme in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte nach §139e Absatz 1 SBG V
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, interventionell, kontrolliert
Hypothese	Die Anwendung der Tinnitus-App bewirkt einen positiven Versorgungseffekt für Patienten mit chronischem Tinnitus
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	<p>Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung nach einer Nutzungszeit der App von drei Monaten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, der die App erst nach 3 Monaten zur Verfügung gestellt wurde.</p> <p>Durch den Nachweis einer signifikanten Besserung der Tinnitusbelastung sollte ein positiver Versorgungseffekt nachgewiesen werden.</p>
Sekundäre Studienziele	<p>Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Veränderung der folgenden Parameter drei und neun Monate nach der Behandlung:</p> <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 (Interventionsgruppe) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, welche die App erst nach 3 Monaten erhält (Wartegruppendesign).
Sekundäre Endpunkte	<p>Veränderungen in folgenden Parametern nach drei und neun Monaten App-Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tinnitusbelastung ▪ Depressionsneigung ▪ Stresserleben ▪ Selbstwirksamkeit
Studienpopulation	Volljährige Tinnituspatienten in Deutschland



Untersuchungen	Patienten wurden gebeten, zu Beginn der Therapie, nach drei und nach neun Monaten Fragebögen zu beantworten, welche den Teilnehmern postalisch zugesendet wurden. Es fanden keine weiteren studienspezifischen Untersuchungen statt.
Screening Prozess	Interessierte Patienten wurden nach dem Erstkontakt auf die Landing Page der Website verwiesen und per Mail aufgefordert, zu prüfen, ob sie die Aufnahmekriterien erfüllen. Wurde dies schriftlich bestätigt, erhielten sie die Einwilligungserklärung sowie den ersten Satz der Fragebögen per Post. Vor Einschluss erfolgte eine persönliche Aufklärung über ein Videotelefonat, in dem Fragen zur Studie oder Einwilligungserklärung beantwortet wurden. Den Patienten wurde dann zufällig ein Behandlungsarm zugewiesen (sofortiger Start mit der Tinnitus-App oder Start nach einer Wartezeit von 3 Monaten).
Statistik	<p>Die Nullhypothese für die primäre Zielgröße wurde mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) getestet, mit der Behandlungsgruppe als Einflussfaktor und dem Baseline-Wert aus t0 als Kovariante.</p> <p>Analog zum primären Endpunkt wurden auch die sekundären Endpunkte analysiert.</p> <p>Zusätzlich wurde eine ANCOVA mit Messwiederholung eingesetzt:</p> <p>Interventionsgruppe: t0, der Baseline-Wert sowie t1 und t2, die Messwiederholungen.</p> <p>Kontrollgruppe: t1, der Baseline-Wert sowie t2 und t3, die Messwiederholungen.</p> <p>Die Fallzahlberechnung basierte auf einer angenommenen Effektgröße von 0,5 (bei einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,05 bei zweitem t-Test) und auf einer Drop out Rate von 15%.</p> <p>Eine genaue Beschreibung der statistischen Analysen findet sich im SAP (V2.0 vom 15.06.2021).</p>



1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	4
2	Abkürzungen	6
3	Zusammenfassung	7
3.1	Titel der klinischen Prüfung.....	7
3.2	Einleitung	7
3.3	Zweck der klinischen Prüfung.....	7
3.4	Beschreibung der Population für die klinische Prüfung	7
3.5	Verfahren der klinischen Prüfung.....	7
3.6	Ergebnisse der Interimsanalyse und Ergänzungsauswertungen.....	8
3.7	Schlussfolgerung.....	9
3.8	Timelines	10
4	Einleitung	10
5	Prüfprodukt und Prüfverfahren	11
5.1	Beschreibung des Prüfprodukts	11
6	Klinischer Prüfplan (CIP)	12
6.1	Ziele der klinischen Prüfung.....	12
6.2	Design der klinischen Prüfung	12
6.3	Ethische Erwägungen	13
6.4	Qualitätssicherung der Daten	14
6.5	Patientenpopulation	14
6.6	Behandlung und Zuordnung der Behandlung	14
6.7	Dauer der Nachuntersuchungen.....	15
6.8	Statistische Analyse	15
7	Ergebnisse	17
7.1	Timelines	17
7.2	Disposition von Prüfungsteilnehmern	18
7.3	Demographische Angaben zu den Prüfungsteilnehmern.....	20
7.4	Einhaltung des CIP	21
7.5	Fehlende Werte	21
7.6	Analyse der Leistungsfähigkeit	22
7.7	Analyse der Sicherheit	34
8	Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen	34
8.1	Stellenwert der klinischen Studie	34



8.2	Ergebnisse zur Leistungsfähigkeit und andere Endpunkte	35
8.3	Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse im Hinblick auf andere vorliegende Daten	36
9	Literatur	37
10	Prüfer und Verwaltungsstruktur der klinischen Prüfung	39
10.1	Organisation der klinischen Prüfung	39
11	Unterschriftenseite	40
12	Anhänge	41
12.1	Routine Monitorvisiten	41
12.2	Aufstellung aller Ethikkommissionen	41
12.3	Audit Zertifikate	41
12.4	Liste aller Abbildungen und Tabellen	41
12.5	Aufstellung aller relevanten Datensätze	42



2 Abkürzungen

A

ANCOVA · Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)

B

BfArM · Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOCF · Baseline Observation Carried forward (Ersatz durch Baselinewert des Patienten bei zeitlicher Messabfolge)

C

CIP · Clinical Investigation Plan (Prüfplan)

D

DiGA · Digitale Gesundheitsanwendung

E

EDC · Electronic Data Capture (elektronische Datenerfassung)

P

PHQ-9 · Patient-Health-Questionnaire 9 (Patientengesundheitsfragebogen-9)
PSQ20 · Perceived Stress Questionnaire 20 (Fragebogen zu empfundenem Stress-20)

S

SAP · Statistischer Analyseplan
SWOP-K9 · Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus-Kurzform-9

T

TF · Tinnitusfragebogen



3 Zusammenfassung

3.1 Titel der klinischen Prüfung

Kalmeda Tinnitus-Studie

3.2 Einleitung

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, randomisierte, interventionelle, kontrollierte klinische Studie mit einem CE-zertifizierten Medizinprodukt. Bei der Kalmeda Tinnitus-App handelt es sich um eine digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) zur kognitiven Verhaltenstherapie bei chronischem Tinnitus.

3.3 Zweck der klinischen Prüfung

Der Zweck dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit der App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und dem damit einhergehenden Nachweis des positiven Versorgungseffekts zur Aufnahme in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

3.4 Beschreibung der Population für die klinische Prüfung

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 188 Teilnehmer mit chronischem Tinnitus aurium, die nach einem Blockrandomisierungsschema im Verhältnis 1:1 in eine Interventions- (n = 94) und Kontrollgruppe (n = 94) randomisiert wurden.

Nach Ausschluss eines Patienten vor Studienbeginn wurden in die Endauswertung 187 Patienten (Interventionsgruppe n=94, Kontrollgruppe n= 93) einbezogen.

Insgesamt nahmen 97 Männer (51.9%) und 90 Frauen (48.1%) an dieser Studie teil.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 6.5 dargestellt. Details zur Randomisierung sind in Abschnitt 6.6 dargestellt.

3.5 Verfahren der klinischen Prüfung

In diese Studie wurden Teilnehmer mit einem chronischen Tinnitus aurium eingeschlossen. Nach einem telefonischen Aufklärungsgespräch, dem Erhalt der Einwilligung zur Studienteilnahme und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Teilnehmer in eine Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert. Teilnehmer in der Interventionsgruppe begannen anschließend ohne zeitliche Verzögerung mit der Anwendung der Tinnitus-App (t0 bis t2, Abb. 1). Teilnehmer in der Kontrollgruppe starteten nach einer dreimonatigen Wartezeit (t0 bis t1) mit der Anwendung (t1 bis t3, Abb. 1).

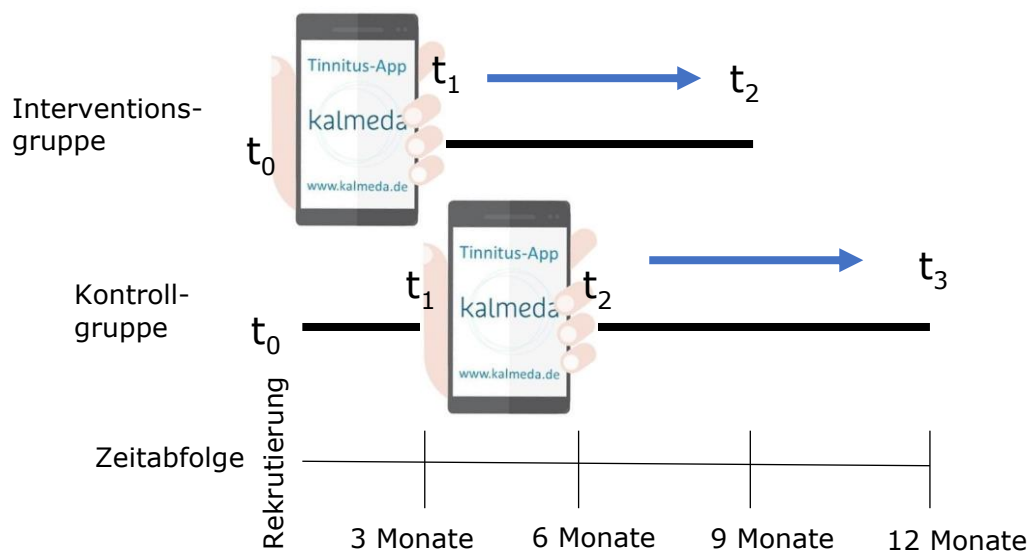


Abbildung 1. Die Zeitpunkte der Datenerhebung (mittels Fragebögen) für die zwei randomisierten Gruppen sind angegeben. Für jede der beiden Gruppen war insgesamt eine neunmonatige Anwendung der Tinnitus-App vorgesehen.

An bis zu vier Zeitpunkten ($t_0 - t_3$) erhielten die Studienteilnehmer validierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Tinnitusbelastung, der Depressionsneigung, des Stresserlebens und der Selbstwirksamkeit. Die Kontrollgruppe hatte damit einen zusätzlichen Interaktionstermin mit dem Studienteam. Die Tinnitusbelastung wurde anhand des Tinnitus-Gesamtscores des Tinnitusfragebogen (TF) nach Göbel und Hiller ermittelt. Zur Einschätzung der Depressivität wurde der Patient-Health-Questionnaire-9 (PHQ-9) Fragebogen genutzt. Das Stresserleben wurde anhand des Perceived-Stress-Questionnaires 20 (PSQ20) Fragebogens ermittelt, sowie die Selbstwirksamkeit anhand des Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus Kurzform (SWOP-K9) Fragebogens.

3.6 Ergebnisse der Interimsanalyse und Ergänzungsauswertungen

Die Interimsanalyse (V1.1 vom 13.12.2021) zeigte, dass die Anwendung der Tinnitus-App zu einer signifikanten, klinisch relevanten Abnahme des Tinnitus und seiner assoziierten Belastung, d.h. der Auswirkungen depressiver Tendenzen und Stressempfinden, führte.

In die Auswertung der Interimsanalyse wurden insgesamt 187 Teilnehmer einbezogen, davon 94 Teilnehmer in der Interventions- und 93 Teilnehmer in der Kontrollgruppe.



24 Teilnehmer (12.8%) beendeten die Studie vorzeitig. Die Gründe für die vorzeitige Beendigung waren in zwei Fällen ein Auslandsaufenthalt. In 22 Fällen lagen keine näheren Angaben vor. Für diese Teilnehmer war lediglich ein Wert an t0 vorhanden. Die Abbruchrate in der Interventionsgruppe war mit 16 Teilnehmern (17.1%) höher als in der Kontrollgruppe (n = 8, 8.6%).

Das durchschnittliche Zeitintervall t0-t1 betrug im Gesamtkollektiv 95.4 ± 12.3 Tage und ist in der Kontrollgruppe (Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD): 93.0 ± 11.8) kleiner als in der Interventionsgruppe (M \pm SD: 98.0 ± 12.3).

Sowohl die geringere Abbruchrate als auch das kürzere Zeitintervall in der Kontrollgruppe lassen sich möglicherweise damit begründen, dass die Teilnehmer der Kontrollgruppe durch die vorgeschaltete Wartezeit von 3 Monaten der Anwendung der Kalmeda Tinnitus-App konzentrierter und bewusster entgegensahen.

Da zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch keine Messwerte über den gesamten Studienzeitraum vorlagen, wurden nur die Differenz der Zeitpunkte t0 und t1 betrachtet. Die Ergebnisse für den Tinnitus-Gesamtscore werden im Abschnitt 7.6.1 (Tabelle 8-10) dargestellt.

Eine erweiterte ANCOVA zur Analyse des primären Endpunktes mit den Einflussfaktoren Alter (Jahre), Geschlecht (männlich (1), weiblich (2)) und Tinnitusdauer (Jahre) zeigte keinen signifikanten Einfluss dieser Faktoren auf den Tinnitus-Gesamtscore.

In einer Ergänzungsauswertung wurden fehlende Werte durch referenzbasierte multiple Imputation ersetzt, d.h. nur die beobachteten Daten aus der Kontrollgruppe liefern die Grundlage für die Datenersetzung (Tabelle 11).

Die Effektstärke nach Cohen's d wurde ebenfalls für eine Ergänzungsauswertung berechnet, analog zu Abschnitt 7.6.5.

3.7 Schlussfolgerung

Die Analyse des primären Endpunktes wies den medizinischen Nutzen mit der Kalmeda Tinnitus-App nach, da nach dreimonatiger kognitiver Verhaltenstherapie die Tinnitusbelastung signifikant und klinisch relevant verbessert werden konnte. Psychische Belastungen wie Depressionsneigung und Stresserleben, die oftmals mit chronischem Tinnitus einhergehen, konnten ebenfalls signifikant reduziert werden. Somit bestätigten die Studienergebnisse den medizinischen Nutzen als positiven Versorgungseffekt der Kalmeda Tinnitus-App.

Hervorzuheben ist, dass das Konzept der kognitiven Verhaltenstherapie der App konform mit Leitlinienempfehlungen für die Behandlung des chronischen Tinnitus ist und dass sich durch die Anwendung der Tinnitus-App der Tinnitus Summenscore um einen klinischen Ausprägungsgrad (von mittelgradigem zu leichtem kompensiertem Tinnitus) verbessert hat, womit die signifikante Verbesserung der Tinnitusbelastung als klinisch relevant bezeichnet werden kann.



3.8 Timelines

Die Studie erhielt am 20.05.2020 ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein. Die Rekrutierung begann im August 2020. Der letzte Teilnehmer wurde am 04.03.2021 eingeschlossen.

Die erste Studienphase zur Erhebung des primären Endpunktes wurde mit der Datenerhebung am 24.06.2021 abgeschlossen.

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, erfolgte eine Zwischenanalyse (Interimsanalyse) im Juli 2021. Nach Prüfung dieser Ergebnisse wurde die Kalmeda Tinnitus-App am 6.10.2022 dauerhaft ins DiGA Verzeichnis aufgenommen.

Die Datenbank wurde am 04.04.2022 geschlossen. Der integrierte Abschlussbericht bezieht sich auf den Bericht zur Interimsanalyse und den finalen Statistischen Report (V2.0 vom 18.08.2022).

4 Einleitung

Es wurde angenommen, dass die bestehende Versorgungslücke für Patienten mit chronischem Tinnitus durch eine App-basierte Verhaltenstherapie geschlossen werden könnte und sich die Lebensqualität der Betroffenen verbessern sowie der Leidensdruck durch den Tinnitus verringern ließe. Das Ziel der klinischen Prüfung war es, die Wirksamkeit der Tinnitus-App Kalmeda der Firma mynoise GmbH in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung über die gesamte Studiendauer zu evaluieren. Dabei wurden als sekundäre Endpunkte Erhebungen zu psychischen Belastungen wie Depressionsneigung und Stresserleben sowie Einschränkungen der Selbstwirksamkeit, die oftmals mit chronischem Tinnitus einhergehen, dokumentiert und ausgewertet.

Für die Darstellung der Endanalyse ist vorwegzuschicken, dass die Vergleichsgruppen andere als die der Interimsanalyse sind: Während bei der Interimsanalyse Interventions- und Kontrollgruppen nach drei Monaten verglichen wurden (zueinander und im Vergleich zum Studienstart), waren für die Endanalyse die Werte des Gesamtkollektivs drei bzw. neun Monate nach Therapiebeginn gegenüber der Baseline, also dem Startniveau, von Interesse.

Die am Ende der Interimsanalyse noch offenen sekundären Endpunkte konnten nach Abschluss der Gesamtstudie ausgewertet und folgende Aspekte dargestellt werden:

Wie verhält es sich mit der Nachhaltigkeit des signifikanten Versorgungseffekts des medizinischen Nutzens?

Wie verhält sich die Therapieadhärenz über die längere Studiendauer?

Wie entwickelt sich das Vorkommen unerwünschter Ereignisse?



Zeigt sich ein Effekt in der Selbstwirksamkeit durch eine neunmonatige Nutzung der Tinnitus-App?

5 Prüfprodukt und Prüfverfahren

5.1 Beschreibung des Prüfprodukts

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 (DIMDI Registrierungsnummer: DE/CA20/mynoise_01/18) und seit Anfang 2019 im App- und Playstore erhältlich. Es liegt eine CE-Zertifizierung 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.

5.1.1 Bestimmungsgemäße Verwendung des Prüfprodukts

Die Kalmeda Tinnitus-App wurde als medizinische Software zur kognitiven Verhaltenstherapie für erwachsene Patienten mit chronischem Tinnitus entwickelt.

5.1.2 Änderungen am Prüfprodukt während der klinischen Prüfung

Es wurden keine Änderungen am Prüfprodukt während der klinischen Prüfung vorgenommen. In dieser Studie wurde die Software in der Version 1.5.1 verwendet.



6 Klinischer Prüfplan (CIP)

6.1 Ziele der klinischen Prüfung

Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der verhaltenstherapeutischen Tinnitus-App Kalmeda der Firma mynoise GmbH in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung zu evaluieren.

6.1.1 Primäre Ziele

Das primäre Studienziel ist der Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Reduzierung der Tinnitusbelastung nach einem Behandlungszeitraum von drei Monaten im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe (Wartegruppendedesign). Durch den Nachweis einer im Vergleich zur Kontrolle signifikanten Besserung der Tinnitusbelastung sollte ein positiver Versorgungseffekt nachgewiesen werden.

6.1.2 Sekundäre Ziele

Das sekundäre Studienziel war der Nachweis der Wirksamkeit der Kalmeda Tinnitus-App in Bezug auf die Veränderungen der folgenden Parameter neun Monate nach der Behandlung:

- Tinnitusbelastung
- Depressionsneigung
- Stresserleben
- Selbstwirksamkeit

6.2 Design der klinischen Prüfung

6.2.1 Design

Die Studie war eine prospektive, randomisierte, interventionelle, kontrollierte, monozentrische Studie.

6.2.2 Endpunkte der klinischen Prüfung

6.2.2.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt ist der modell-adjustierte Unterschied der mittleren Differenzen (TF-Gesamtscore, Intervention versus Kontrolle) ermittelt durch multiple Imputation nach drei Monaten.

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



6.2.2.2 Sekundärer Endpunkt

Die sekundären Endpunkte waren definiert als Veränderungen in den folgenden Parametern nach neun Monaten App-Anwendung:

- Tinnitusbelastung
- Depressionsneigung
- Stresserleben
- Selbstwirksamkeit

Die sekundären Endpunkte wurden anhand folgender Patientenfragebögen analysiert:

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

6.2.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe für die Interimsanalyse bestand aus Teilnehmern mit chronischem Tinnitus, die mit der Behandlung mit der Kalmeda-App nach einer Wartezeit von drei Monaten starteten. Für die Auswertung nach einer neunmonatigen Nutzung der Tinnitus-App wurden die von allen Teilnehmern erhobenen Daten mit ihren jeweiligen Ausgangswerten verglichen.

6.3 Ethische Erwägungen

Diese klinische Studie wurde 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, wurden befolgt.

Die Studie begann nach Erhalt einer positiven Stellungnahme der für das teilnehmende Zentrum zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (Positives Votum: 20.05.2020). Die Studie wurde gemäß den Vorgaben des Prüfplans und des Formblatts zur informierten Einwilligung durchgeführt.

Vor der Aufnahme in die Studie wurde der Teilnehmer umfassend informiert über die Art, das Ziel, die Bedeutung, den potenziellen Nutzen, die potenziellen Risiken und das Recht, die Teilnahme jederzeit ohne Konsequenzen beenden zu können.

Jeder Teilnehmer hatte die Möglichkeit, den Prüfer vor der Einwilligung zur Studie zu befragen, bevor er seine Einwilligung gab. Der Teilnehmer erhielt eine Kopie der unterzeichneten und datierten schriftlichen Einverständniserklärung. Das Original der Einverständniserklärung wird in der Prüfstelle aufbewahrt.



6.4 Qualitätssicherung der Daten

Das Monitoring in dieser Studie umfasste On-Site Monitoring und Remote Monitoring gemäß klinischem Prüfplan (Abschnitt 7.5).

Die vor Ort Visiten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Termine der CRA Visiten

	Zweck	Datum
SIVR	Initiierung	20.10.2020
RIVR	Routine	03.02.2021 / 21.04.2021 / 16.06.2021
COVR	Beendigung (close-out)	04.04.2022

6.5 Patientenpopulation

6.5.1 Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- Chronischer Tinnitus aurium länger als 3 Monate

6.5.2 Ausschlusskriterien

- Akute oder chronische psychische Erkrankungen

6.6 Behandlung und Zuordnung der Behandlung

Diese Studie war eine prospektive, randomisierte, und kontrollierte Studie. Studienteilnehmer wurden in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe eingeteilt, basierend auf einer nicht stratifizierten Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 mit einer Blockgröße von 6.

Screening und Rekrutierung erfolgte über das online Portal der Kalmeda Tinnitus-App. Interessierte, die vorab bestätigen mußten, dass sie definierte Kriterien erfüllten, hinterliessen ihre e-mail Adresse und es wurde ihnen eine Einwilligungserklärung und erste Fragebögen geschickt. Die Einwilligungserklärung wurde per Telezuschaltung durch einen Arzt erläutert, sowie alle Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, und die Patienten, die sich daraufhin zu einer Teilnahme an der Studie entschlossen, wurden gebeten, der Praxis eine unterschriebene Einwilligungserklärung zuzuschicken.

Nach Erhalt dieser Einwilligungserklärungen erfolgte die Randomisierung mit Hilfe eines webbasierten Electronic Data Capture (EDC) Systems, bereitgestellt durch secuTrial®, interactiveSystems Berlin. Studienteilnehmer nutzten die Tinnitus-App über die Eingabe eines zugewiesenen Codes.



Aufgrund der durch die Studienteilnehmer selbstständig durchgeführten Verhaltenstherapie war eine Verblindung der Teilnehmer in dieser Studie nicht möglich.

Bei der Festlegung des Design der gegenständlichen Studie wurde bei angenommener Effektstärke von 0,5 und einer Power von 80% mit dem zweiseitigen T-Test zum 0,05-Signifikanzniveau eine Fallzahl von 64 Probanden pro Gruppe berechnet. Dies entspräche einer Stichprobengröße von 128. Zu diesem Zeitpunkt wurde von einer Drop-out-Rate von 15% ausgegangen, so dass 150 Patienten als die benötigte Populationsgröße ermittelt wurden. Weil ein sogenanntes „delayed start design“ mit reduziertem Therapieeffekt einhergehen kann (Hasford und Koch, 2017), wurde im Einvernehmen mit der Bundesoberbehörde überrekrutiert, um bei einer über 9 Monate andauernden Studie höheren Drop-out-Raten entgegenwirken zu können und eine hinreichend große Studienpopulation zu generieren.

6.6.1 Visitenplan

Für die Studienteilnehmer beschränkte sich nach schriftlich eingeholter Einwilligung der Kontakt mit dem Studienteam auf die Zeitpunkte der Erhebungen mittels der Fragebögen, die postalisch zugestellt wurden.

Für die Interventionsgruppe gab es drei Visiten t0, t1 und t2, für die Kontrollgruppe 4 Visiten t0, t1, t2 und t3, da die Kontrollgruppe die Nutzung der Tinnitus-App mit einer dreimonatigen Verzögerung begann (BWZ = Beginn Wartezeit) (Tab. 2). Siehe auch Abb. 1.

Tabelle 2 Zeitpunkte der Datenerhebungen für die Studienteilnehmer je nach Gruppe

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
BWZ = Beginn der Wartezeit (3 Monate)	-	t0
Base = Beginn der Therapie	t0	t1
M3 = 3 Monate nach Therapiebeginn	t1	t2
M9 = 9 Monate nach Therapiebeginn	t2	t3

6.7 Dauer der Nachuntersuchungen

Nach Ende der Studie (neun Monate für die Interventionsgruppe, zwölf Monate für die Kontrollgruppe) fand keine Nachuntersuchung statt.

6.8 Statistische Analyse

Die Analysen wurden mittels SAS9.4 (TS1M6) für Microsoft Windows durchgeführt.



6.8.1 Hypothese der klinischen Prüfung

Die klinische Prüfung verfolgte die Hypothese, dass die Anwendung der Kalmeda Tinnitus-App einen positiven Versorgungseffekt für Patienten mit chronischem Tinnitus induziert.

6.8.1.1 Primärer Endpunkt

Die primäre Nullhypothese definierte „gleiche Erwartungswerte“ für die primäre Zielgröße. Der primäre Endpunkt war definiert als der Behandlungsunterschied der mittleren Differenzen t1-t0 des TF-Gesamtscores zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

H0: $\Delta 1 = \Delta 2$

H1: $\Delta 1 \neq \Delta 2$

wobei

$\Delta 1$ = Mittelwert der Veränderung des Gesamtscore Tinnitusbelastung an t1 gegenüber Baseline t0 in der Interventionsgruppe

$\Delta 2$ = Mittelwert der Veränderung des Gesamtscore Tinnitusbelastung an t1 gegenüber Baseline t0 in der Kontrollgruppe

Die Nullhypothese für den primären Endpunkt wurde mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) getestet, mit der Behandlungsgruppe als Einflussfaktor und dem Baseline-Wert aus t0 als Kovariate.

6.8.1.2 Sekundäre Endpunkte

Analog zum primären Endpunkt wurden auch die sekundären Endpunkte analysiert. Zusätzlich wurde eine ANCOVA mit Messwiederholung eingesetzt (s. Tabelle 2).

Für eine genaue Beschreibung der statistischen Analysen wird auf den Statistischen Analyseplan (SAP V2.0, 15.06.2021) verwiesen.

6.8.1.3 Verfahren der statistischen Analyse und Deskriptive Statistik

Die statistischen Auswertungen und die Erstellung aller Tabellen wurden unter Verwendung des Statistik-Softwarepakets SAS®, Version 9.4 unter Windows® durchgeführt.

Als Analysestrategie für fehlende Werte wurden drei Methoden angewandt:

- a. Multiple Imputation (baseline based)
- b. Baseline Observation Carried Forward (BOCF)
- c. Multiple Imputation (reference based)

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für die primären und sekundären Endpunkte durchgeführt.



Vollständig dokumentierte Patienten, sogenannte „Completers“ waren wie folgt ausgewiesen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Definition der Completers

Completer T1	Werte an T0 und T1 vorhanden
Completer M3	Werte zu Beginn der Therapie (Base) und nach 3-monatiger Therapie (M3) vorhanden
Completer M9	Werte zu Beginn der Therapie und nach 3-monatiger (M3) und 9-monatiger (M9) Therapie vorhanden

Aufgrund der parameterabhängigen Definition variiert die Stichprobengröße der Completeranalysen.

Die Effektstärke wurde als Cohen´s d ausgedrückt.

6.8.2 Analyse der Endpunkte

Als positiver Versorgungseffekt ist die signifikante Verbesserung der Tinnitusbelastung durch die kognitive Verhaltenstherapie definiert, welche anhand der Reduzierung des Tinnitus-Gesamtscores an t1 gegenüber t0 ermittelt wurde (primärer Endpunkt). Die sekundären Endpunkte waren konzipiert als ein Nachweis der Nachhaltigkeit des Versorgungseffekts.

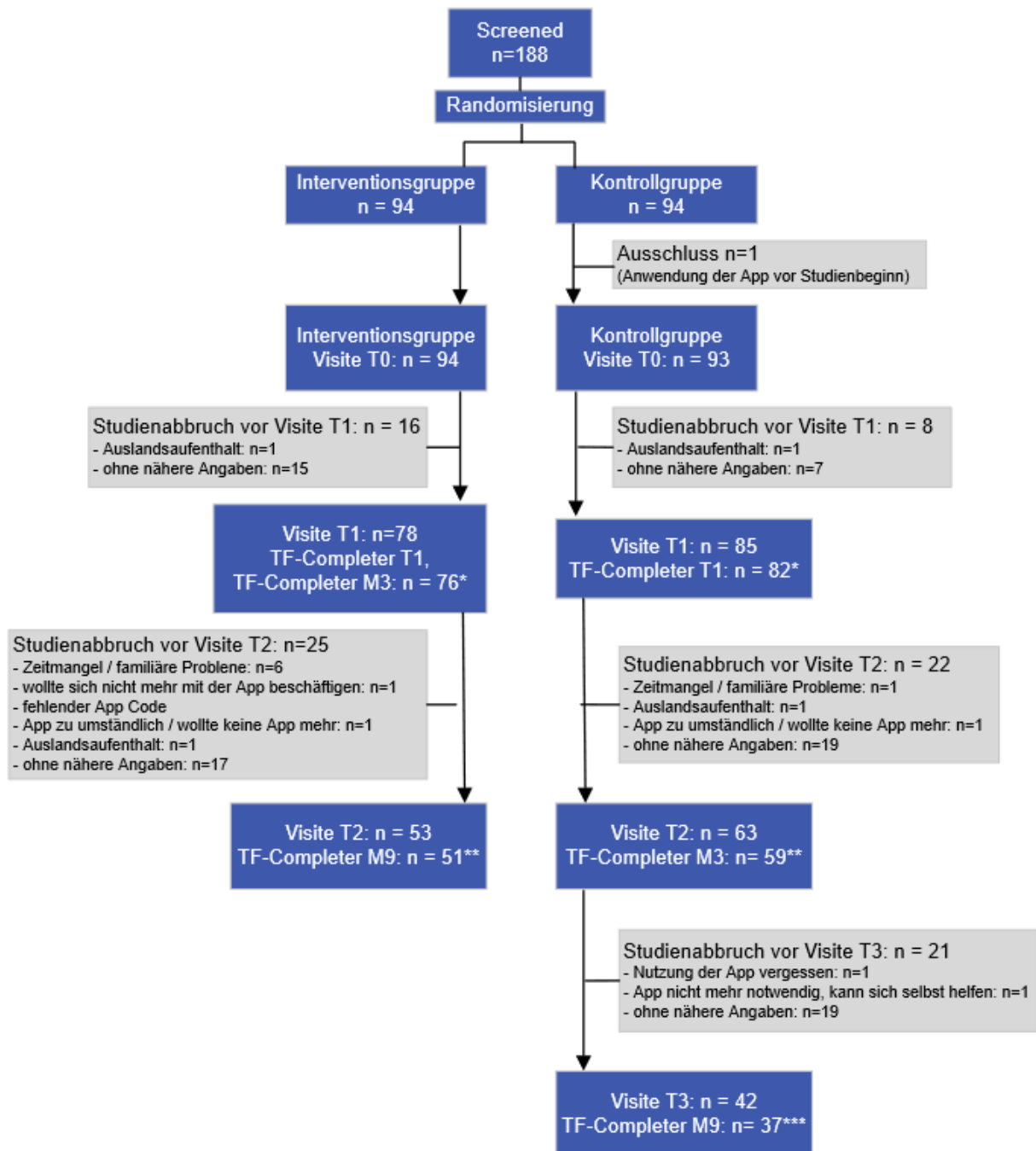
7 Ergebnisse

7.1 Timelines

Einschluss des ersten Teilnehmers:	07.08.2020
DRKS Registrierung	09.10.2020
Einschluss des letzten Teilnehmers:	04.03.2021
Cut-off Datum für die Interimsanalyse des primären Endpunktes:	24.06.2021
Datenbankschluss:	04.04.2022



7.2 Disposition von Prüfungsteilnehmern



TF-Completer = Completer bzgl des Tinnitus-Gesamtscores

Abbildung 2: Disposition der Patienten (Flowchart)



Es fällt auf, dass das Ausscheiden in der Gruppe, die die App nach einer Wartezeit benutzte, zunächst erheblich größer war als in der Gruppe, die die App sogleich nutzte. Zur Veranschaulichung sind aus obiger Tabelle die Dropout-Raten zu den Kernzeitpunkten der Studie wiedergegeben (Tab. 4).

Tabelle 4 Dropout Raten der Studienteilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe für die Zeiträume der App Nutzung von drei und neun Monaten

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
17,02% (16 von 94) 3 Monate App Nutzung	25,8% (22 von 85) 3 Monate App Nutzung
32,05% (25 von 78) 9 Monate nach App Nutzung	33,3% (21 von 63) 9 Monate nach App Nutzung

Die Gruppengrößen waren am Ende der Studie 53 (von 94) für die Interventionsgruppe, 42 (von 93) für die Kontrollgruppe.

Die Dauer der Nutzung der App ist in Tabelle 5 wiedergegeben. Im Median (fett markiert) unterscheiden sich die Gruppen nach drei und neun Monaten um 5,5 Tage bzw 4 Tage zugunsten zunächst derer, die die App nach der Wartezeit anwenden, dann zugunsten derer, die sie gleich nach Rekrutierung einsetzen. Das Gesamtkollektiv betrachtend, war die mediane Anwendungsdauer im Monat in den ersten drei Monaten 32,7 Tage und die über die gesamte Anwendungsdauer von neun Monaten 31,1 Tage.

Tabelle 5 Gegenüberstellung der Therapiedauern

Parameter		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv
Dauer der 3-monatigen Therapie (Tage)	N	78	63	141
	Minimum	81.0	68.0	68.0
	unteres Quartil	88.0	90.0	89.0
	Median	95.5	101.0	98.0
	oberes Quartil	104.0	109.0	106.0
	Maximum	143.0	139.0	143.0
	Mittelwert	98.0	101.0	99.3
	Standardabw.	12.3	16.5	14.4
	<75 Tage	-	5 (7.9%)	5 (3.5%)
	75-105 Tage	61 (78.2%)	39 (61.9%)	100 (70.9%)
	>105 Tage	17 (21.8%)	19 (30.2%)	36 (25.5%)
	N	53	42	95
	Minimum	250.0	218.0	218.0
	unteres Quartil	272.0	274.0	272.0



Parameter		Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Gesamt- kollektiv
Dauer der 9- monatigen Therapie (Tage)	Median	282.0	278.0	280.0
	oberes Quartil	306.0	287.0	298.0
	Maximum	386.0	323.0	386.0
	Mittelwert	295.2	279.2	288.1
	Standardabw.	33.5	18.8	29.0
	<250	-	1 (2.4%)	1 (1.1%)
	250-300 Tage	37 (69.8%)	36 (85.7%)	73 (76.8%)
	>300 Tage	16 (30.2%)	5 (11.9%)	21 (22.1%)

7.3 Demographische Angaben zu den Prüfungsteilnehmern

Es nahmen 97 Männer (51.9%) und 90 Frauen (48.1%) an der Studie teil. Der Anteil der Männer in der Interventionsgruppe (n=45, 47.9%) war etwas geringer als in der Kontrollgruppe (n = 52, 55.9%). Das durchschnittliche Alter betrug 48.2 ± 12.5 Jahre. Die Tinnitusdauer betrug im Median 4 Jahre. In Bezug auf die demographischen Angaben bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 6 Demographische Daten

Parameter		Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Gesamt- kollektiv
Geschlecht	N	94	93	187
	männlich	45 (47.9%)	52 (55.9%)	97 (51.9%)
	Weiblich	49 (52.1%)	41 (44.1%)	90 (48.1%)
		Chi ² -test: p=0.2711		
Alter [Jahre]	N	94	93	187
	Minimum	22.0	21.0	21.0
	unteres Quartil	38.0	39.0	39.0
	Median	50.0	50.0	50.0
	oberes Quartil	57.0	58.0	58.0
	Maximum	72.0	74.0	74.0
	Mittelwert	48.1	48.4	48.2
	Standardabw.	12.8	12.2	12.5
		t-test: p=0.8555		



Parameter		Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Gesamt- kollektiv
Dauer des Tinnitus [Jahre]	N	94	93	187
	Minimum	0.33	0.25	0.25
	unteres Quartil	1.17	1.00	1.08
	Median	3.67	5.00	4.00
	oberes Quartil	8.50	10.00	10.00
	Maximum	28.00	31.00	31.00
	Mittelwert	6.21	6.94	6.57
	Standardabw.	6.62	7.25	6.93
		U-test: p=0.7590		
	3 Monate - 1 Jahr	20 (21.3%)	24 (25.8%)	44 (23.5%)
	>1 - 5 Jahre	38 (40.4%)	26 (28.0%)	64 (34.2%)
	>5 - 10 Jahre	17 (18.1%)	20 (21.5%)	37 (19.8%)
	>10 Jahre	19 (20.2%)	23 (24.7%)	42 (22.5%)

7.4 Einhaltung des CIP

Es gab keine Abweichungen vom CIP.

7.4.1 Zusammenfassung Close out visit

Die Studie wurde regulär am 09.03.2022 abgeschlossen. Die Archivierungsdauer der Studiendokumente beträgt 15 Jahre. Der TMF wird zeitgleich mit der Berichtrevision fertig gestellt.

7.4.2 Drop out Rate

Die Drop out Rate nach neunmonatiger Therapie betrug 49,2% (92/187).

7.5 Fehlende Werte

Die Datenauswertung beruht auf den von den Patienten in den Fragebögen gemachten Angaben. Fehlende Daten wurden mit den bereits beschriebenen Methoden ersetzt.



7.6 Analyse der Leistungsfähigkeit

7.6.1 Primärer Endpunkt

Der Erhebungszeitpunkt t1 lag in 163 Fällen (78x Interventionsgruppe, 85x Kontrollgruppe) vor (Abbildung 1), doch fehlte der Tinnitus-Gesamtscore in 5 Fällen (2x Interventionsgruppe, 3x Kontrollgruppe). Somit fehlte der Tinnitus-Gesamtscore an t1 in 29 (15.5%) Fällen, davon gehörten 18 Teilnehmer zur Interventionsgruppe und 11 zur Kontrollgruppe (Tabelle 7).

Tabelle 7: Fehlende Daten für Tinnitus-Gesamtscore

T0	T1	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv
X	X	76 (80.9%)	82 (88.2%)	158 (84.5%)
X	-	18 (19.1%)	11 (11.8%)	29 (15.5%)
Total		94	93	187

(X=vorhanden, - = fehlend)

Für die Analyse des primären Endpunktes wurden fehlende Werte nach der Baseline-basierten multiplen Imputationsmethode ersetzt. Der modell-adjustierte Behandlungsunterschied beträgt zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe -12.74 ± 1.38 Scorepunkte (ANCOVA; LS-Mean \pm SE) zugunsten der Interventionsgruppe, der mit $p < 0.0001$ statistisch hochsignifikant ist (Tabelle 8).

Die weitere varianzanalytische Auswertung zeigt für die Differenzen t1-t0 innerhalb der Interventionsgruppe eine Verbesserung des TF-Gesamtscores um -13.36 ± 1.00 Scorepunkte (ANCOVA; LS-Mean \pm SE; $p < 0.0001$), während der TF-Gesamtscore in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum mit -0.63 ± 0.98 Scorepunkten (ANCOVA; LS-Mean \pm SE; $p = 0.5166$) keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweist (Tabelle 8).

Tabelle 8: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0), berechnet aus 25 einzelnen ANCOVAs

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	5.47	2.17	0.0120	1.21	9.73
Intervention	-13.36	1.00	<0.0001	-15.34	-11.39
Kontrolle	-0.63	0.98	0.5166	-2.55	1.28
Baseline	-0.16	0.05	0.0029	-0.26	-0.05
Intervention - Kontrolle	-12.74	1.38	<0.0001	-15.43	-10.03



Berechnet man aus den 25 Datensätzen, die bei der multiplen Imputation erzeugt wurden, pro Patient und Zeitpunkt den Mittelwert, so erhält man folgende Whisker Box Plot Darstellung (Abbildung 3).

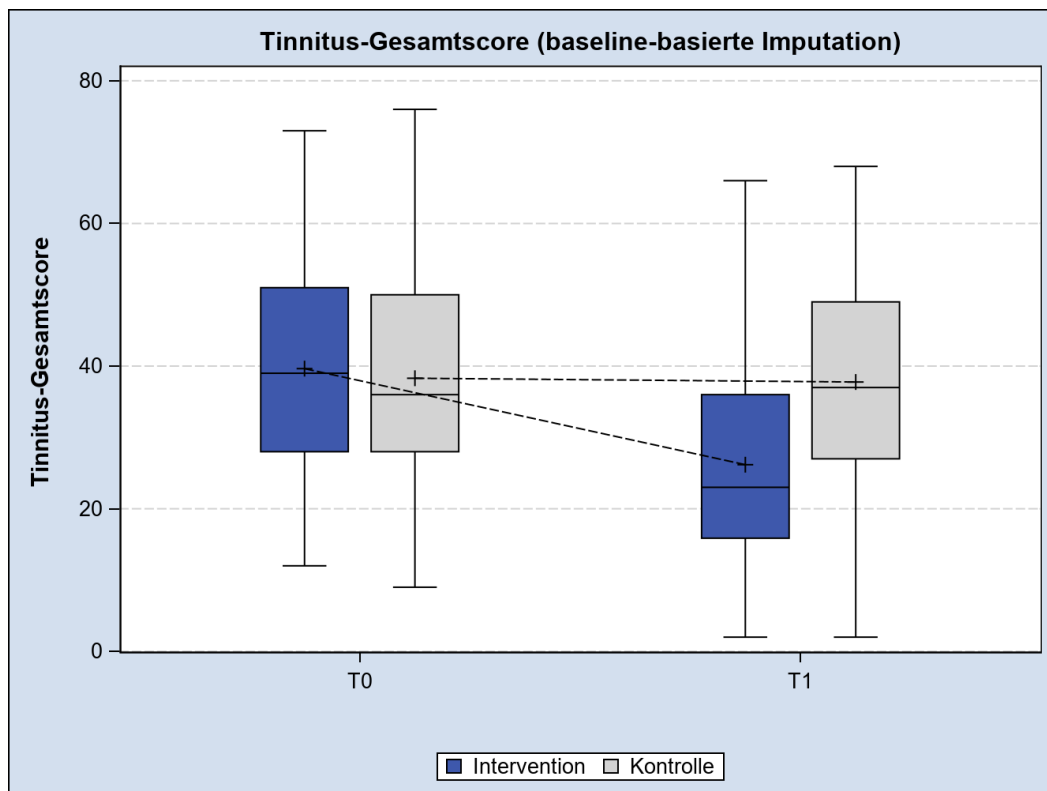


Abbildung 3: Tinnitus-Gesamtscore (Baseline-basierte multiple Imputation) drei Monate nach Studienbeginn

7.6.2 Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt

Sie wurden durchgeführt, um die Stabilität des Ergebnisses bei unterschiedlichen Annahmen, die beim Ersatz fehlender Werte gemacht werden, zu prüfen (Thabane et al., 2013).

7.6.2.1 Sensitivitätsanalyse: BOCF

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip des BOCF lieferte die ANCOVA folgende Ergebnisse (Tabelle 9).

Tabelle 9: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (BOCF) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	1.90	1.96	0.3324	-1.96	5.77
Intervention	-10.75	0.95	<0.0001	-12.62	-8.88



Kontrolle	-0.71	0.95	0.4555	-2.59	1.17
Baseline (t0)	-0.07	0.04	0.1350	-0.16	0.02
Intervention - Kontrolle	-10.04	1.34	<0.0001	-12.69	-7.39

7.6.2.2 Sensitivitätsanalyse: TF-Completers T1

Die ANCOVA mit der Behandlungsgruppe als Einflussfaktor und dem Baseline-Wert aus t0 als Kovariate, lieferte die hier folgenden Ergebnisse (Tabelle 10).

Tabelle 10: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (TF-Completer T1) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Parameter	Schätzer	Standard- fehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	5.35	2.10	0.0119	1.20	9.49
Intervention	-13.22	1.01	<0.0001	-15.22	-11.22
Kontrolle	-0.43	0.98	0.6607	-2.36	1.50
Baseline (t0)	-0.15	0.05	0.0023	-0.25	-0.06
Intervention - Kontrolle	-12.79	1.41	<0.0001	-15.57	-10.01

7.6.2.3 Sensitivitätsanalyse: Multiple Imputation (reference based)

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (reference based)“ lieferte die zusammengefasste ANCOVA folgende Ergebnisse (Tabelle 11).

Tabelle 11: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (reference based multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Parameter	Schätzer	Standard- fehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	2.96	2.26	0.1910	-1.48	7.40
Intervention	-10.89	1.16	<0.0001	-13.16	-8.61
Kontrolle	-0.51	1.09	0.6399	-2.65	1.63
Baseline (t0)	-0.09	0.05	0.1001	-0.20	0.02
Intervention - Kontrolle	-10.38	1.51	<0.0001	-13.34	-7.41



Zusammenfassend zeigte sich über alle drei Methoden der Imputationen, dass der Behandlungsunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe signifikant zugunsten der Interventionsgruppe ist und dass innerhalb der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung des TF Gesamtscores erzielt wird, während der TF Gesamtscore in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum nur marginale Unterschiede aufweist.

7.6.3 Sekundäre Endpunkte nach drei Monaten

Veränderungen an t1 gegenüber t0 in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe für das Stresserleben, die Depressionsneigung sowie die Selbstwirksamkeit waren Sekundärparameter in der Auswertung der Studie.

7.6.3.1. Stresserleben (PSQ20)

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (baseline-based)“ lieferten die zusammengefassten ANCOVAs für den PSQ20-Gesamtscore folgende Ergebnisse (Tabelle 12).

Tabelle 12: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des PSQ20-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	5.20	2.58	0.0439	0.14	10.27
Intervention	-5.05	1.28	<0.0001	-7.56	-2.53
Kontrolle	-0.68	1.25	0.5873	-3.14	1.78
Baseline (t0)	-0.13	0.05	0.0137	-0.23	-0.03
Intervention - Kontrolle	-4.37	1.82	0.0168	-7.94	-0.79

Der Behandlungsunterschied zwischen Intervention und Kontrolle war mit $p < 0.02$ für den Parameter Stresserleben signifikant.

Innerhalb der Interventionsgruppe wurde eine signifikante Abnahme des Stresserlebens erzielt.

7.6.3.2. Depressionsneigung (PHQ9)

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (baseline-based)“ lieferten die zusammengefassten ANCOVAs für den PHQ9-Gesamtscore folgende Ergebnisse (Tabelle 13).

Tabelle 13: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des PHQ9-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze



Intercept	1.99	0.45	<0.0001	1.10	2.88
Intervention	-1.49	0.27	<0.0001	-2.03	-0.96
Kontrolle	0.22	0.27	0.4099	-0.30	0.74
Baseline	-0.22	0.05	<0.0001	-0.32	-0.13
Intervention - Kontrolle	-1.71	0.38	<0.0001	-2.46	-0.97

Der Behandlungsunterschied zwischen Intervention und Kontrolle war mit $p < 0.0001$ für den Parameter Depressionsneigung hochsignifikant.

Innerhalb der Interventionsgruppe wurde eine signifikante Abnahme der Depressionsneigung erzielt.

7.6.3.3. Selbstwirksamkeit (SWOP)

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (baseline-based)“ lieferten die zusammengefassten ANCOVAs für die SWOP K9-Selbstwirksamkeit folgende Ergebnisse (Tabelle 14).

Tabelle 14: ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des SWOP K9-Selbstwirksamkeit (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	0.56	0.14	<0.0001	0.28	0.83
Intervention	0.04	0.04	0.3135	-0.03	0.11
Kontrolle	0.05	0.04	0.1263	-0.02	0.12
Baseline (t0)	-0.18	0.05	0.0003	-0.28	-0.08
Intervention - Kontrolle	-0.02	0.05	0.7452	-0.12	0.08

Für den Behandlungsunterschied zwischen Intervention und Kontrolle konnte für den Parameter Selbstwirksamkeit kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

7.6.4 Sekundäre Endpunkte nach neun Monaten

Für die Ermittlung der sekundären Endpunkte nach neun Monaten wurden Kontroll- und Interventionsgruppen Tinnitus-App wie folgt zusammengefasst (Tab. 15, siehe auch Abb. 1).

Tabelle 15 Erklärung der Nomenklatur (Base, 3M, 9M), die in den nachfolgenden Ergebnistabellen benutzt wird. M, Monate

Base ist:	3M ist:	9M ist:
t0 für Interventionsgruppe	t1 für Interventionsgruppe	t2 für Interventionsgruppe



t1 für Kontrollgruppe	t2 für Kontrollgruppe	t3 für Kontrollgruppe
-----------------------	-----------------------	-----------------------

In den nachfolgenden Tabellen (Tabellen 15, 17-19) sind die bei Studienende ermittelten weiteren Daten (Vergleich 9 Monate Anwendungsdauer gegenüber baseline) fett unterlegt. Der Vergleich $\Delta M9 - \Delta M3$ untersuchte die Veränderung zwischen dem Studienende (neun Monate Anwendung der Tinnitus-App) und dem Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunkts (drei Monate Anwendung der Tinnitus-App).

7.6.4.1. Tinnitusbelastung (Tinnitus-Gesamtscore)

Der Tinnitus-Gesamtscore lag in 88/176 Fällen vollständig vor. In 50 Fällen fehlte entweder M3 oder M9, und in 38 Fällen fehlte sowohl M3 als auch M9.

Ein niedrigerer Wert bedeutet eine verminderte Tinnitusbelastung.

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der Baseline-basierten multiplen Imputationsmethode lieferten die zusammengefassten ANCOVAs folgende Ergebnisse (Tabelle 16).

Tabelle 16: ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline des Tinnitus-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	-0.99	2.00	0.6189	-4.94	2.94
$\Delta M3$ (M3 - Base)	-12.49	0.84	<0.0001	-14.14	-10.84
$\Delta M9$ (M9 - Base)	-18.48	1.08	<0.0001	-20.63	-16.33
Baseline (Base)	-0.45	0.05	<0.0001	-0.55	-0.35
$\Delta M9 - \Delta M3$	-5.99	1.16	<0.0001	-8.28	-3.70

Der Tinnitus-Gesamtscore hat nach neunmonatiger Behandlung im Vergleich zu einer dreimonatigen Anwendung der Tinnitus-App eine zusätzliche Reduktion erfahren. Die Verbesserung ist gegenüber dem Effekt nach drei Monaten hoch signifikant.

Berechnet man aus den 25 Datensätzen, die bei der multiplen Imputation erzeugt wurden, pro Patient und Zeitpunkt den Mittelwert, so erhält man folgende Whisker Box Plot Darstellung (Abbildung 4).

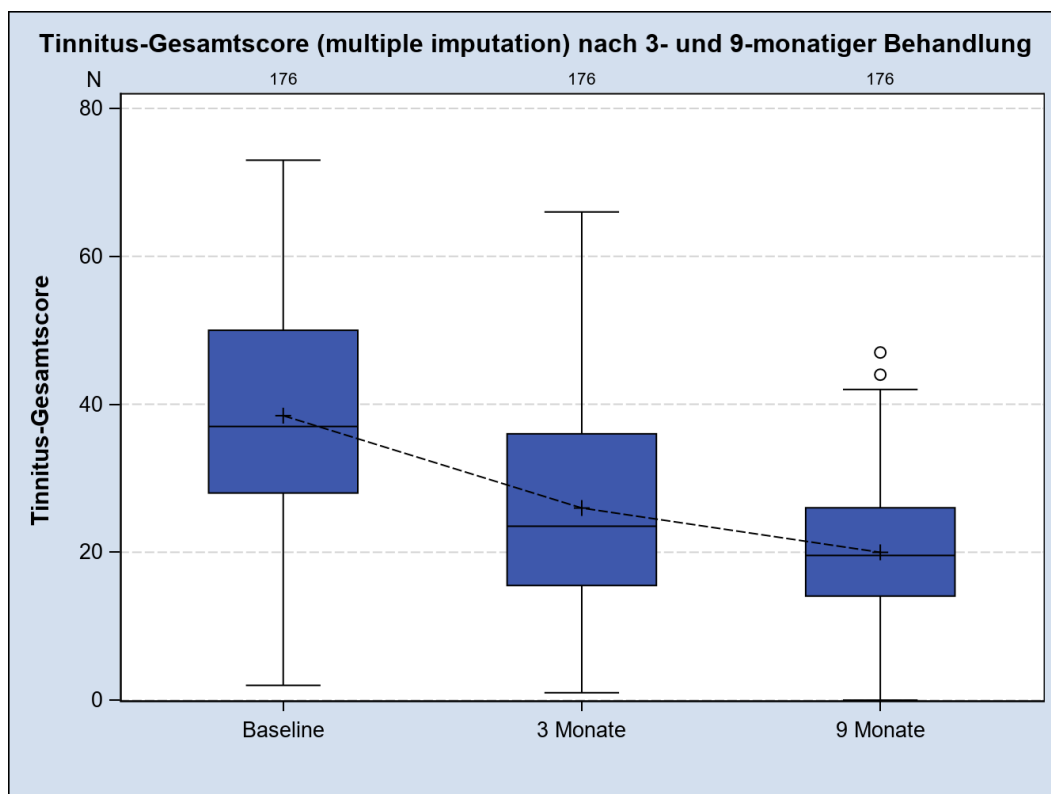


Abbildung 4: Tinnitus-Gesamtscore (Baseline-basierte multiple Imputation) nach 3- und 9-monatiger Behandlung

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es sich bei dem durch die Kalmeda Tinnitus-App induzierten Effekt um eine nachhaltige Verbesserung der Tinnitusbelastung der Patienten handelt.

Es ist festzuhalten, dass sich der Tinnituschweregrad zu Studienende um eine Kategorie verbessert hatte (von mittelgradig bis leicht) (s. Tabelle 17).

Tabelle 17 A, B: Auswertung der klinischen Veränderung des Tinnitus-Gesamtscore bei TF-Completers M9

A

Gruppe (TF-Completer M9)-	BWZ	T0 / T1	Nach drei Monaten	Studienende
Intervention (N=51)	.	37.14 ±13.01	23.43 ±11.77	17.61 ±10.21
Kontrolle (N=37)	37.76 ±13.95	37.46 ±14.29	24.76 ±15.71	20.27 ±13.01

B

Leicht	0-30
mittelgradig	31-46
Schwer	47-59
Sehr schwer	60-84



Klinische Einteilung des Tinnitus anhand des TQ Summenscores (Hiller u Goebel, 2004)

7.6.4.2. Stresserleben (PSQ20-Gesamtscore)

Das Stresserleben wurde anhand des PSQ20 Fragebogens ermittelt. Es wurden ein Gesamtscore und vier Sub-Scores berechnet (Sorgen, Anspannung, Freude, Anforderungen).

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (baseline-based)“ lieferten die zusammengefassten ANCOVAs für den PSQ20-Gesamtscore folgende Ergebnisse (Tabelle 18).

Tabelle 18: ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline des PSQ20-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	3.28	2.50	0.1903	-1.64	8.19
ΔM3 (M3 - Base)	-4.62	0.99	<0.0001	-6.55	-2.68
ΔM9 (M9 - Base)	-9.14	1.39	<0.0001	-11.88	-6.40
Baseline (Base)	-0.27	0.05	<0.0001	-0.36	-0.18
ΔM9 - ΔM3	-4.52	1.47	0.0026	-7.43	-1.61

Der PSQ20-Gesamtscore hat 9 Monate nach Behandlungsbeginn signifikant abgenommen. Die Verbesserung ist gegenüber dem Effekt nach drei Monaten mit $p < 0.005$ signifikant.

7.6.4.3. Depressionsneigung (PHQ9-Gesamtscore)

Die Depressionsneigung wurde anhand des PHQ9-Fragebogens ermittelt.

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (baseline-based)“ lieferten die zusammengefassten ANCOVAs für den PHQ9-Gesamtscore folgende Ergebnisse (Tabelle 19).

Tabelle 19: ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline des PHQ9-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	1.06	0.42	0.0123	0.23	1.89
ΔM3 (M3 - Base)	-1.40	0.21	<0.0001	-1.81	-1.00
ΔM9 (M9 - Base)	-2.47	0.27	<0.0001	-3.00	-1.94
Baseline (Base)	-0.44	0.04	<0.0001	-0.52	-0.35



$\Delta M9 - \Delta M3$	-1.07	0.29	0.0004	-1.65	-0.48
-------------------------	-------	------	--------	-------	-------

Der PHQ9-Gesamtscore hat 9 Monate nach Behandlungsbeginn signifikant abgenommen. Die Verbesserung ist gegenüber dem Effekt nach drei Monaten signifikant.

7.6.4.4 Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus (SWOP-K9 Selbstwirksamkeit)

Selbstwirksamkeit wurde anhand des SWOP-K9 Fragebogens ermittelt, welcher aus neun Items besteht.

Nach Ergänzung der fehlenden Angaben nach dem Prinzip der „multiplen Imputation (baseline-based)“ lieferten die zusammengefassten ANCOVAs für die SWOP K9 Selbstwirksamkeit folgende Ergebnisse (Tabelle 20).

Der SWOP-Selbstwirksamkeits-Score zeigt 9 Monate nach Behandlungsbeginn eine im Gegensatz zu den nach 3 Monaten erhobenen Daten eine signifikante Veränderung.

Tabelle 20: ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline der SWOP K9-Selbstwirksamkeit (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Parameter	Schätzer	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				untere Grenze	obere Grenze
Intercept	0.89	0.12	<0.0001	0.66	1.13
$\Delta M3$ (M3 - Base)	0.04	0.03	0.1647	-0.02	0.10
$\Delta M9$ (M9 - Base)	0.17	0.04	<0.0001	0.10	0.24
Baseline (Base)	-0.26	0.04	<0.0001	-0.34	-0.18
$\Delta M9 - \Delta M3$	0.13	0.04	0.0063	0.04	0.21

7.6.5 Bestimmung der Effektgröße

Da Cohen's d für ANCOVA-Designs nicht definiert ist, wurde die nicht adjustierte mittlere Differenz des primären Endpunkts zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verwendet bzw. wurden mit dem gepaarten t-Test Unterschiede der Mittelwerte für die folgenden verbundenen Stichproben getestet.

Im Falle statistisch signifikanter Unterschiede wurde die Effektstärke nach Cohen's d berechnet, die in den nachstehenden Tabellen für die unterschiedlichen Erhebungen zusammengefasst sind (Tinnitus Gesamtscore, Tabellen 21a-d; PHQ9-Gesamtscore, Tabellen 22a-d; PSQ Gesamtscore, Tabellen 23a-d; SWOP K9 Selbstwirksamkeit, Tabellen 24a-d).



Tabelle 21a. Tinnitus Gesamtscore (BOCF Ersatz fehlender Werte)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(93)=-10.35, p<0.0001, d_z =1.07$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(92)=-0.79, p=0.4344$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(178)=-7.53, p<0.0001, d =1.10 [0.79, 1.41]^1$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(186)=11.99, p<0.0001, d_z =0.88$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(186)=9.69, p<0.0001, d_z =0.71$

¹⁾ 95%-Konfidenzintervall der Effektstärke

Tabelle 21b. Tinnitus Gesamtscore (TF-Completer T1)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(75)=-11.85, p<0.0001, d_z =1.36$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(81)=-0.45, p=0.6569$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(156)=-8.87, p<0.0001, d =1.412 [1.06, 1.76]^1$

¹⁾ 95% Konfidenzintervall der Effektstärke

Tabelle 21c. Tinnitus Gesamtscore (TF-Completer M3)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(75)=-11.85, p<0.0001, d_z =1.36$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(58)=-0.77, p=0.4447$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(133)=-7.96, p<0.0001, d =1.38$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(134)=13.65, p<0.0001, d_z =1.18$

Tabelle 21d. Tinnitus Gesamtscore (TF-Completer M9)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(50)=-9.20, p<0.0001, d_z =1.29$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(36)=-0.23, p=0.8188$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(86)=-6.49, p<0.0001, d =1.40$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(87)=10.75, p<0.0001, d_z =1.15$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(87)=12.97, p<0.0001, d_z =1.38$

Die Effektgrößen für den TF Gesamtscore beim Vergleich Intervention und Kontrolle betragen 1,10 (BOCF Imputation), 1.412 (Completer T1), 1.38 (Completer M3) bzw. 1.40 (Completer M9).

Tabelle 22a. PHQ9-Gesamtscore (BOCF Ersatz fehlender Werte)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(93)=-5.15, p<0.0001$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(92)=1.24, p=0.2178$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(185)=-4.55, p<0.0001, d =0.665$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(186)=5.94, p<0.0001, d_z =0.43$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(186)=5.57, p<0.0001, d_z =0.41$



Tabelle 22b. PHQ9-Gesamtscore (PHQ-Completer T1)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(72)=-5.10, p<0.0001$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(79)=1.11, p=0.2705$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(151)=-4.46, p<0.0001, d =0.722$

Tabelle 22c. PHQ9-Gesamtscore (PHQ-Completer M3)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(72)=-5.10, p<0.0001, d_z =0.60$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(58)=0.77, p=0.4428$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(130)=-4.06, p<0.0001$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(131)=5.87, p<0.0001, d_z =0.51$

Tabelle 22d. PHQ9-Gesamtscore (PHQ-Completer M9)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(46)=-4.71, p<0.0001$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(38)=0.00, p=1.0000$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(84)=-3.17, p=0.0021, d =0.69$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(85)=4.81, p<0.0001, d_z =0.52$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(85)=6.26, p<0.0001, d_z =0.68$

Die Effektgrößen für den PHQ-9 Gesamtscore beim Vergleich Intervention und Kontrolle betragen 0.665 (BOCF Imputation), 0.722 (Completer T1) bzw. 0.69 (Completer M9).

Tabelle 23a. PSQ Gesamtscore (BOCF Ersatz fehlender Werte)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(93)=-3.45, p=0.0008$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(92)=-0.51, p=0.6117$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(177)=-2.37, p=0.0188, d =0.346$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(186)=4.48, p<0.0001, d_z =0.33$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(186)=5.23, p<0.0001, d_z =0.41$

Tabelle 23b. PSQ Gesamtscore (PSQ-Completer T1)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(75)=-3.42, p=0.0010$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(81)=-0.51, p=0.6110$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(141)=-2.43, p=0.0162, d =0.391$

Tabelle 23c. PSQ20 Gesamtscore (PSQ-Completer M3)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(75)=-3.42, p=0.0010, d_z =0.39$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(59)=-0.42, p=0.6771$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(134)=-2.22, p=0.0284$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(135)=4.42, p<0.0001, d_z =0.38$



Tabelle 23d. PSQ20 Gesamtscore (PSQ-Completer M9)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(48)=-3.22, p=0.0023$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(36)=-0.83, p=0.4124$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(84)=-1.82, p=0.0723$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(85)=4.14, p<0.0001, d_z =0.45$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(85)=5.53, p<0.0001, d_z =0.60$

Die Effektgrößen für den PSQ20 Gesamtscore beim Vergleich Intervention und Kontrolle betragen 0.346 (BOCF Imputation) bzw. 0.391 (Completer T1).

Tabelle 24a. SWOP K9-Selbstwirksamkeit (BOCF Ersatz fehlender Werte)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(93)=1.03, p=0.3045$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(92)=1.66, p=0.1004$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(185)=-0.59, p=0.559$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(186)=-1.40, p=0.1642$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(186)=-4.52, p<0.0001, d_z =0.32$

Tabelle 24b. SWOP K9-Selbstwirksamkeit (SWOP-Completer T1)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(76)=0.96, p=0.3398$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(81)=1.61, p=0.1107$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(157)=-0.53, p=0.6001$

Tabelle 24c. SWOP K9-Selbstwirksamkeit (SWOP-Completer M3)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(76)=0.96, p=0.3398$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(59)=1.93, p=0.0587$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(135)=-0.85, p=0.3944$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(136)=-1.43, p=0.1548$

Tabelle 24d. SWOP K9-Selbstwirksamkeit (SWOP-Completer M9)

Intervention: paired t-test of T1-T0: $t(51)=-0.27, p=0.7880$
Kontrolle: paired t-test of T1-T0: $t(38)=1.60, p=0.1188$
Intervention vs. Kontrolle: t-test of Dif(T1-T0): $t(89)=-1.33, p=0.1882$
Total: paired t-test of M3-Base: $t(90)=-0.31, p=0.7542$
Total: paired t-test of M9-Base: $t(90)=-4.80, p<0.0001, d_z =0.50$

Für die SWOP K9-Selbstwirksamkeit ist der Behandlungsunterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nach 3 Monaten statistisch nicht signifikant. Aber 9 Monate nach Behandlungsbeginn ist ein statistisch signifikanter Unterschied zur Baseline zu beobachten.



7.7 Analyse der Sicherheit

Teilnehmer wurden zu den Visitenzeitpunkten nach unerwünschten Ereignissen befragt. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse genannt. Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

8 Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen

Tinnitus ist die Wahrnehmung von Phantomgeräuschen, die für den Betroffenen beeinträchtigend oder gar belastend sein kann. Der Umgang mit chronischem Tinnitus kann durch verhaltenstherapeutische Ansätze unterstützt werden. Diese klinische Studie untersuchte den klinischen Nutzen einer speziell nach verhaltenstherapeutischen Konzepten entworfenen Tinnitus-App (mit den Bereichen Aufmerksamkeitslenkung und Entspannung, Achtsamkeit, Akzeptanz und Selbstwirksamkeit). 188 Patienten mit chronischem Tinnitus wurden auf zwei Studienarme randomisiert, von denen ein Arm die Tinnitus-App drei Monate benutzte. Nach drei Monaten begann die Kontrollgruppe mit der Anwendung der Tinnitus-App, so dass am Studienende Daten nach neun-monatigem Einsatz des sogenannten digitalen Helfers (DiGA Leitfaden) vorlagen. In der Interimsanalyse zeigte sich eine signifikante Abnahme des Tinnitus Gesamtscores (der die Tinnitusbelastung mißt) in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe gegenüber baseline (primärer Endpunkt). Nach neun-monatiger Anwendung berichteten alle Studienteilnehmer über gegenüber baseline signifikant reduzierte Tinnitusbelastung, signifikant verringerte Depressionsneigung sowie signifikant erhöhte Selbstwirksamkeit. Es kam zu keinen unerwünschten Ereignissen. Die Drop-out Rate war höher als bei der Fallzahlberechnung veranschlagt.

8.1 Stellenwert der klinischen Studie

Bis zu 15% der erwachsenen Bevölkerung berichtet über Tinnitusymptome, die von einem Teil als die Lebensqualität beeinträchtigend bewertet werden (Kreuzer et al., 2013). In der Entwicklung chronischen Tinnitus spielen u.a. psychometrische Faktoren eine Rolle, die einem verhaltenstherapeutischen Ansatz zugänglich sind (Wagenaar et al., 2021). Digitale Anwendungen können hier nach Validierung einen Platz im Selbstmanagement einnehmen (Cima et al., 2019).

Die Kalmeda Tinnitus-App bietet eine kognitive Verhaltenstherapie. Die Endauswertung dient der Beurteilung ihrer Nützlichkeit für eine anhaltende Reduzierung der Tinnitusbelastung und eine damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität des individuellen Nutzers in den Tinnitus-reaktiven Bereichen der Depressionsneigung, Stresserleben und Selbstwirksamkeit.



8.2 Ergebnisse zur Leistungsfähigkeit und andere Endpunkte

Zunächst werden die anfänglich gestellten wissenschaftlichen Fragen beantwortet bevor der aktuelle Kontext, in dem die Ergebnisse erzielt wurden, zusammengefasst wird.

Langlebigkeit des signifikanten Versorgungseffekts des medizinischen Nutzens

Die Anwendung der Kalmeda App hatte nach drei Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der Tinnitusbelastung geführt im Vergleich zur Wartegruppe. Dies war der primäre Endpunkt der randomisierten Studie. Von eminenter Wichtigkeit war es allerdings, zu sehen, ob die App weiterhin regelmäßig genutzt würde und der medizinische Nutzen lang anhaltend sei. Dies würde einer kassenärztlichen Verschreibung besonders deswegen zugute reichen, weil die Anwendung der verschiedenen kognitiven verhaltenstherapeutischen Module prinzipiell durchaus auch langfristig nachhaltig sein kann (von Brachel et al., 2019). Es zeigte sich, dass für die Gesamtgruppe wie auch die Gruppe der Completers der Tinnitus Score am Studienende sich um eine klinische Schweregradskategorie verbessert hält. Somit zeigt sich der postulierte positive Versorgungseffekt der Kalmeda Tinnitus-App als langlebig und klinisch relevant. Hervorzuheben ist, dass 25.5% bzw 22.1% des Gesamtkollektivs der Completers sich über 105 bzw 300 Tage mit den Inhalten der Tinnitus-App beschäftigen (s. Tab. 5). Dieser Prozentsatz spiegelt eine Avidität wieder, die das Erfüllen einer therapeutischen Nische durch die DiGA unterstreicht.

Therapieadhärenz

Die Abnahme der Adhärenz über die Studiendauer glich sich den publizierten Beobachtungen an. Nach drei Monaten App Nutzung betrug die Abbruchquote 17 bzw. 25%, am Studienende war sie auf 32 bzw. 33% erhöht (Tabelle 4). Die meisten, die abbrachen, gaben dafür keinen Grund an (Abbildung 2).

Vorkommen unerwünschter Ereignisse

Es wurden weder vom Prüfarzt unerwünschte Ereignisse identifiziert noch welche von den Patienten berichtet. Es kann daher - in Zusammenhang mit dem CER des Herstellers - davon ausgegangen werden kann, dass die Kalmeda Tinnitus-App sicher anzuwenden ist, sofern die Herstellerinformation befolgt wird.

Langzeiteffekt auf Selbstwirksamkeit durch Nutzung der digitalen Anwendung



Stimmungslage (Depression) und Stressempfinden waren bereits bei der Interimsanalyse signifikant verbessert gewesen (Interventions- vs Kontrollgruppe, drei Monate nach Anwenden der Kalmeda App). Erhebungen zur Selbstwirksamkeit zeigten erst zum späten Zeitpunkt eine signifikante Wirksamkeit durch die neunmonatige digitale Anwendung. Obwohl die Studie die Interaktion zwischen Selbstwirksamkeit und Verbesserung des Tinnitusempfindens nicht gemessen hat, ist es naheliegend, die Hypothese zu äußern, dass die erhobenen sekundären Endpunkte (Depressionsneigung, Stressempfinden, Selbstwirksamkeit, Tinnitusempfinden) zum Zeitpunkt des Studienendes nicht unabhängig voneinander sind.

Es könnte zu erwarten gewesen sein, dass eine verringerte Depressionsneigung, weniger empfundener Stress, geringeres Tinnitusempfinden- über eine im Median klinisch relevante Kategorie- langfristig eine bessere Selbstwirksamkeit bei regelmäßigem Nutzen der digitalen Anwendung fördert. Diese ist, laut kognitivem Verhaltenstherapiekonzept, der Schlüssel zu einer Besserung eines vergleichsweise noch moderaten Krankheitsbildes.

8.3 Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse im Hinblick auf andere vorliegende Daten

Die Digitalisierung innerhalb der medizinischen Versorgung ist auf dem Vormarsch (Jandoo et al., 2020) und im Bereich des dritten Nachhaltigkeitsziels der WHO („Gesundheit und Wohlbefinden“) angesiedelt. Akzeptanz- und Commitment-Therapie sind integraler Bestandteil für den Erfolg der kognitiven Verhaltenstherapie des Tinnitus (McKenna et al., 2020).

Der Nutzen kognitiver verhaltenstherapeutischer Ansätze in der Behandlung des Tinnitus war bereits anhand randomisierter kontrollierter Studien prinzipiell belegt worden (Fuller et al., 2020); aus zehn Studien war eine Effektgröße von 0,56 (95% Konfidenzintervall -0,83, -0,3) ermittelt worden. Berichte über den Effekt nach sechs Monaten standen in der Literatur bislang noch aus. Die vorliegende Studie füllt diese Datenlage aus, indem sie aus dem Alltagsbedarf heraus, unter denen, die sich für die Kalmeda App interessierten und die sich für die Teilnahme qualifizierten (chronischer Tinnitus und Erwachsenen) einen signifikanten Versorgungseffekt nach neunmonatiger App Nutzung abbildet.

Ein wesentlicher Vorteil der Kalmeda-App gegenüber ambulanten Verhaltenstherapien ist die ständige Verfügbarkeit und damit verbunden, bei regelmäßiger Nutzung, eine mögliche Habituation im Einbezug der verhaltenstherapeutischen Effekte in den Alltag des chronischen, beeinträchtigenden Zustands. Die regionale Versorgungsknappheit ist ein akutes Problem in der ambulanten Behandlung des Tinnitus (Nagaraj und Prabhu, 2020). Psychotherapeutische Behandlungen sind oftmals mit langen Wartezeiten verwunden, welche den Leidensdruck der Betroffenen weiter erhöhen. Dieser Leidensdruck, der mit Tinnitus einhergeht, wird durchaus auch im Haushalt geteilt (Beukes et al., 2022).



Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass eine kognitive Verhaltenstherapie von Patienten mit chronischem Tinnitus effektiv im Selbstmanagement durchzuführen ist und bestätigen die Annahme, dass die bestehende Versorgungslücke durch eine App-basierte Verhaltenstherapie geschlossen werden kann.

Interessanterweise brachte die COVID-19 Pandemie ein unterschwelliges Versorgungsdefizit zum Vorschein, das sich bei Patienten mit Tinnitus kundtat, deren Symptomatik sich durch pandemiebedingtes Stresserleben verschlimmerte. Eine Umfrage ergab einen Leitlinien-angelegten Bedarf von Zusatz- oder Alternativangeboten im Umgang mit Tinnitus und den ihn begünstigenden oder von ihm verstärkten Beschwerden. Die Reaktion auf die Pandemie, die einen vermehrten Einsatz von virtuellen Sitzungen hervorrief, begünstigte Möglichkeiten des gedanklichen Umsatzes von evidenzbasierten verhaltenstherapeutischen Ansätzen über Smartphone Module, die in der Landessprache konzipiert sind. Damit ist ein Versorgungsbedarf in einer zunehmenden Gruppe von Patienten mit Tinnitus belegt, den es auf die auszuweiten gilt, denen der Zugang zu moderner Technologie schwer fällt (Beukes et al., 2021).

Festzuhalten ist, dass Patienten mit chronischem Tinnitus, die die App benutzten, einen krankheitsspezifischen Score nachhaltig erreichten, der eine Verbesserung um einen klinischen Schwerheitsgrad darstellt. Daneben ließen sich Tinnitus-reaktive Parameter signifikant beeinflussen (Stressempfinden, Depressionsneigung, Selbstwirksamkeit).

Die Abnahme der Therapieadhärenz bei medizinisch eingesetzten Apps ist ein seit kurzem belegtes Problem (Searchfield et al., 2021; Torous et al., 2020; Meyerowitz-Katz et al., 2020), für dessen Angehen es bereits neue Ansätze gibt (Amagai et al., 2022; Litvin et al., 2020).

Zusammengefasst konnte der medizinische Nutzen als nachhaltiger positiver Versorgungseffekt der Kalmeda Tinnitus-App anhand der hier dargestellten signifikanten Verbesserung der Tinnitusbelastung, sowie der positiven und signifikanten Beeinflussung der mit dieser Erkrankung einhergehenden psychischen Faktoren Stresserleben, Depressionsneigung und Selbstwirksamkeit durch die kognitive Verhaltenstherapie nachgewiesen werden.

9 Literatur

Amagai S, Pila S, Kaat AJ, Nowinski CJ, Gershon RC. Challenges in Participant Engagement and Retention Using Mobile Health apps: Literature Review. *J Med Internet Res.* 2022;24(4):e35120

Beukes EW, Lourenco MPCG, Biot L, Andersson G, Kaldo V, Manchaiah V, Jacquemin L. Suggestions for shaping tinnitus service provision in Western Europe: Lessons from the COVID-19 pandemic. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):e14196.



Beukes EW, Ulep AJ, Andersson G, Manchaiah V. The Effects of Tinnitus on Significant Others. *J Clin Med.* 2022;11(5):1393

Cima RFF, Mazurek B, Haider H, Kikidis D, Lapira A, Noreña A, Hoare DJ. A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO.* 2019;67(Suppl 1):10-42.

Hasford J, Koch A. Ethische Aspekte der klinischen Prüfung bei seltenen Erkrankungen [Ethical aspects of clinical trials in rare diseases]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2017;60(5):556-562.

Hiller W, Goebel G. Rapid assessment of tinnitus-related psychological distress using the Mini-TQ; *International Journal of Audiology* 2004; 43: 600-604

Jandoo T. WHO guidance for digital health: What it means for researchers. *Digit Health.* 2020;6:2055207619898984

Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B: Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(16): 278–84.

Litvin S, Saunders R, Maier MA, Lüttke S (2020) Gamification as an approach to improve resilience and reduce attrition in mobile mental health interventions: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 15(9): e0237220

Meyerowitz-Katz G, Ravi S, Arnolda L, Feng X, Maberly G, Astell-Burt T. Rates of Attrition and Dropout in app-Based Interventions for Chronic Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2020;22(9):e20283

Nagaraj MK, Prabhu P. Internet/smartphone-based applications for the treatment of tinnitus: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(3):649-657.

McKenna L, Vogt F, Marks E. Current Validated Medical Treatments for Tinnitus: Cognitive Behavioral Therapy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;53(4):605-615.

Manchaiah V, Brazelton A, Rodrigo H, Beukes EW, Fagelson MA, Andersson G, Trivedi MV. Medication Use Reported by Individuals With Tinnitus Who Are Seeking Internet-Based Psychological Interventions. *Am J Audiol.* 2021;30(4):1088-1095.

Searchfield GD, Sanders PJ, Doborjeh Z, Doborjeh M, Boldu R, Sun K, Barde A. A State-of-Art Review of Digital Technologies for the Next Generation of Tinnitus Therapeutics. *Front Digit Health.* 2021;3:724370.

Torous J, Lipschitz J, Ng M, Firth J. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;263:413-419

Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S et al. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13: 92



von Brachel R, Hirschfeld G, Berner A, Willutzki U, Teismann T, Cwik JC, Velten J, Schulte D, Margraf J. Long-Term Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy in Routine Outpatient Care: A 5- to 20-Year Follow-Up Study. *Psychother Psychosom.* 2019;88(4):225-235.

Wagenaar OVG, Schubert NMA, van Rood YR, Rosmalen JGM. Factors associated with Self Rated Health in persons with tinnitus from the general population. *J Psychosom Res.* 2021;153:110693

10 Prüfer und Verwaltungsstruktur der klinischen Prüfung

10.1 Organisation der klinischen Prüfung

10.1.1 Sponsor

mynoise GmbH
Landshuterstr. 1
47249 Duisburg

E-Mail: info@mynoise.de

Vertreten durch:

Christof Schifferings (Geschäftsführer)
Tel.: +49 (0) 172 798 54 64
E-Mail: schifferings@mynoise.de

10.1.2 Aufstellung der Prüfer

Dr. med. Lothar Bleckmann
Tiergartenstr. 1
47533 Kleve

10.1.3 Aufstellung der externen Organisationen

10.1.3.1 Clinical Research Organisation

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

Projektmanager:

Dr. Salvinia Mletzko
Tel.: +49 (0) 2382 / 987 44 0
E-Mail: s.mletzko@cro-kottmann.de

Statistiker:

Annette Holtdirk
Tel.: +49 (0) 2382 / 987 44 17
E-Mail: a.holtdirk@cro-kottmann.de



11 Unterschriftenseite

.....
Ort und Datum

.....
Christof Schifferings – Geschäftsführung (Sponsor)

.....
Ort und Datum

.....
Dr. Uso Walter – Geschäftsführung (Sponsor)

.....
Ort und Datum

.....
Dr. Stefan Pennig – Studienleitung (Sponsor)

.....
Ort und Datum

.....
Dr. Salvinia Mletzko – Projektmanager (CRO)

.....
Ort und Datum

.....
Annette Holtdirk – Statistiker (CRO)

.....
Ort und Datum

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



12 Anhänge

12.1 Routine Monitorvisiten

Diese fanden vor Ort statt am 03.02.2021 (80 Patienten eingeschlossen), 21.04.2021 (188 Patienten eingeschlossen, 8 drop-outs) und am 16.06.2021 (188 Patienten eingeschlossen, 30 drop-outs).

12.2 Aufstellung aller Ethikkommissionen

Dies war eine monozentrische Studie, über die mindestens die zunächst als notwendig veranschlagte Zahl an Teilnehmern (aufgrund der Fallzahlberechnung) – und darüber hinaus- rekrutiert werden konnte.

Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein
Tersteegenstraße 9
40474 Düsseldorf

Einreichung: 24.01.2020

Positives Votum: 20.05.2020

12.3 Audit Zertifikate

Es wurden keine Audits oder Inspektionen durchgeführt.

12.4 Liste aller Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1 Zeitpunkte der Datenerhebung

Abbildung 2 Disposition der Studienteilnehmer

Abbildung 3 Tinnitus-Gesamtscore (Baseline-basierte multiple Imputation) drei Monate nach Studienbeginn

Abbildung 4 Tinnitus-Gesamtscore (Baseline-basierte multiple Imputation) nach 3- und 9-monatiger Behandlung

Tabellen

Tabelle 1 Termine der CRA Visiten

Tabelle 2 Zeitpunkte der Datenerhebungen für die Studienteilnehmer je nach Gruppe

Tabelle 3 Definition der Completers

Tabelle 4 Dropout Raten der Studienteilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe

Tabelle 5 Gegenüberstellung der Therapiedauern

Tabelle 6 Demographische Daten

Tabelle 7 Fehlende Daten für Tinnitus-Gesamtscore

Tabelle 8 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0), berechnet aus 25 einzelnen ANCOVAs

Tabelle 9 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (BOCF) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)



Tabelle 10 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (TF-Completer T1) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Tabelle 11 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des Tinnitus-Gesamtscores (reference based multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Tabelle 12 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des PSQ20-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Tabelle 13 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des PHQ9-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 Monate nach Studienbeginn (t1-t0)

Tabelle 14 ANCOVA der Behandlungsdifferenz Intervention – Kontrolle des SWOP

Tabelle 15 Erklärung der Nomenklatur (Base, 3M, 9M), die in den nachfolgenden Ergebnistabellen benutzt wird. M, months

Tabelle 16 ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline des Tinnitus-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Tabelle 17 A, B Auswertung der klinischen Veränderung des Tinnitus-Gesamtscore

Tabelle 18 ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline des PSQ20-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Tabelle 19 ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline des PHQ9-Gesamtscores (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Tabelle 20 ANCOVA der Behandlungsdifferenz zur Baseline der SWOP K9-Selbstwirksamkeit (multiple Imputation) 3 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Tabelle 21 a-d Tinnitus Gesamtscore

Tabelle 22 a-d PHQ9-Gesamtscore

Tabelle 23 a-d PSQ Gesamtscore

Tabelle 24 a-d SWOP K9-Selbstwirksamkeit

12.5 Aufstellung aller relevanten Datensätze

Es wird auf den finalen statistischen Report V2.0 vom 18. August 2022 verwiesen mit den Tabellen 4.1.1-4.1.22 und den Listings 4.2.1-4.2.4.

11 Unterschriftenseite

Duisburg, 30.09.22

Ort und Datum

Christof Schifferings – Geschäftsführung (Sponsor)

Duisburg, 30.09.22

Ort und Datum

Dr. USO Walter – Geschäftsführung (Sponsor)

Essen, 1.10.22

Ort und Datum

Dr. Stefan Pennig – Studienleitung (Sponsor)

Ahlen, 27.09.2022

Ort und Datum

Dr. Salvinia Mletzko – Projektmanager (CRO)

Ahlen, 27.09.2022

Ort und Datum

Annette Holtdirk – Statistiker (CRO)

Recklinghausen, 30.9.2022

Ort und Datum

Dr. med. Lothar Bleckmann – Leiter der klinischen Prüfung