

Pilot study of a randomized, controlled, single-blinded Intervention study on the effectiveness of Experience Focused Counseling (EFC) by nurses for people hearing voices

Study Type:	Other Clinical Trial according to ClinO, Chapter 4
Risk Categorisation:	Risk category A according to ClinO, Art. 61
Study Registration:	Registration on https://www.isrctn.com/ after approval by swissethics
Sponsor:	Dr. Philipp Meyer University Hospital for Mental Health Bern Head Nurse Bolligenstrasse 111 CH-3000 Bern 60 Phone +41 31 930 92 80 E-Mail: philipp.meyer@upd.ch
Principal Investigator	Dr. habil. Dirk Richter University Hospital for Mental Health Bern Center for Psychiatric Rehabilitation Head of Research and Development Murtenstrasse 46 CH-3008 Berne Phone +41 31 632 47 07 E-mail dirk.richter@upd.unibe.ch
Investigated Intervention:	A psychosocial counselling intervention by nurses for people who hear distressing voices called "Experienced-focused Counselling" (EFC)
Version and Date:	Version 1.3 (dated 18/08/2020)

CONFIDENTIALITY STATEMENT

The information contained in this document is confidential and the property of the sponsor. The information may not - in full or in part - be transmitted, reproduced, published, or disclosed to others than the applicable Competent Ethics Committee(s) and Regulatory Authority(ies) without prior written authorisation from the sponsor except to the extent necessary to obtain informed consent from those who will participate in the study.

PROTOCOL SIGNATURE FORM

Study Title Pilot study of a randomized, controlled, single-blinded
Intervention study on the effectiveness of Experience
Focused Counselling (EFC) for people hearing voices by
nurses

Study ID 2019-01093

Sponsor-Investigator has approved the protocol version 1.2 (dated 05/11/2019) and confirm hereby to conduct the study according to the protocol, current version of the World Medical Association Declaration of Helsinki, and ICH-GCP guidelines as well as the local legally applicable requirements well as the local legally applicable requirements (HRA, ClinO).

Sponsor:

Name: Philipp Meyer

Date: 18.08.2020

Signature: _

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'PM', written over a horizontal line.

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	2
GLOSSARY OF ABBREVIATIONS	3
1 BACKGROUND AND RATIONALE	4
2 STUDY OBJECTIVES AND DESIGN	5
2.1 Primary objective	5
2.2 Hypothesis and secondary objective	6
2.3 Primary and secondary endpoints	6
2.4 Study design	7
2.4.1 Main problems with the trial designs	7
2.4.2 Methods for minimizing problems and bias	7
2.5 Study intervention	7
2.5.1 Erfahrungsfokussierte Beratung bei Stimmenhören	7
2.5.2 Schulung der Pflegefachpersonen	8
2.6 Control intervention	9
2.6.1 Treatement as Usual	9
3 STUDY POPULATION AND STUDY PROCEDURES	9
3.1 Inclusion and exclusion criteria, justification of study population	9
3.2 Recruitment, screening and informed consent procedure	9
3.3 Study procedures	10
3.4 Withdrawal and discontinuation	11
4 STATISTICS AND METHODOLOGY	11
4.1 Statistical analysis plan and sample size calculation	11
4.1.1 Quantitative and qualitative evaluation of the pilot study	12
4.1.2 Statistical analysis plan	12
4.2 Handling of missing data and drop-outs	13
5 REGULATORY ASPECTS AND SAFETY	13
5.1 Local regulations / Declaration of Helsinki	13
5.2 (Serious) Adverse Events	13
5.3 (Periodic) safety reporting	14
5.4 Amendments	14
5.5 (Premature) termination of study	14
5.6 Insurance	14
6 FURTHER ASPECTS	14
6.1 Overall ethical considerations	14
6.2 Risk-benefit assessment	15
7 QUALITY CONTROL AND DATA PROTECTION	16
7.1 Quality measures	16
7.2 Data handling and record keeping / archiving / Data Management System (Hardware and software)	16
7.3 Confidentiality and coding	17
7.4 Retention and destruction of study data and biological material	17
8 MONITORING AND REGISTRATION	18
9 FUNDING / PUBLICATION / DECLARATION OF INTEREST	18

GLOSSARY OF ABBREVIATIONS

<i>AE</i>	<i>Adverse Event</i>
<i>ASR/DSUR</i>	<i>Annual Safety Report / Development Safety Report</i>
<i>BASEC</i>	<i>Business Administration System for Ethical Committees</i>
<i>CRF</i>	<i>Case Report Form</i>
<i>CTCAE</i>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<i>FADP</i>	<i>Federal Act on Data Protection (in German: DSG, in French: LPD, in Italian: LPD)</i>
<i>eCRF</i>	<i>electronic Case Report Form</i>
<i>EFC</i>	<i>Experienced Focused Counselling (in German: Erfahrungsfokussierte Beratung)</i>
<i>FOPH</i>	<i>Federal Office of Public Health</i>
<i>GCP</i>	<i>Good Clinical Practice</i>
<i>HRA</i>	<i>Human Research Act (in German: HFG, in French: LRH, in Italian: LRUm)</i>
<i>ICH</i>	<i>International Conference on Harmonization</i>
<i>ClinO</i>	<i>Ordinance on Clinical Trials in Human Research (in German: KlinV, in French: OClin, in Italian: OSRUm)</i>
<i>PI</i>	<i>Principal Investigator (in German: Studienleiter)</i>
<i>RCT</i>	<i>Randomized Controlled Study</i>
<i>SAE</i>	<i>Serious Adverse Event</i>
<i>SB</i>	<i>Supportive Counselling (in German: Supportive Beratung)</i>
<i>SN</i>	<i>Study Nurse</i>
<i>TN</i>	<i>Study Participant (in German: StudienteilnehmerIn)</i>

1 BACKGROUND AND RATIONALE

Diese Studie hat zwei Ziele. Erstens geht es darum, in einer Pilotstudie zu überprüfen, ob der entwickelte Studienplan sich für die Umsetzung im Rahmen einer Hauptstudie eignet. Zweitens geht es darum, erste Erkenntnisse zu generieren, bezüglich der Wirksamkeit der Erfahrungsfokussierten Beratung (EFC) durch Pflegefachpersonen bei Menschen, die Stimmen hören. In einer folgenden, grösseren Hauptstudie würde es dann darum gehen, die Hypothese zu testen, ob die EFC-Beratung der unspezifischen Pflegeberatung überlegen ist.

Beim Ausfüllen oder der Beantwortung von Fragen bestehen nur minimale Risiken und Belastungen für die Teilnehmenden. Zudem kann die zu untersuchende Beratungs-Intervention als risikoarm eingestuft werden. Dies, weil es sich hierbei um eine nicht direktive, aus der Erfahrung von Stimmenhörenden selber entwickelte Beratung handelt, die als risikoarm beschrieben wird [1-3], wie weitere, vergleichbare Interventionen [4, 5]. Deshalb wird diese Studie als Risikokategorie A nach KlinV, Art. 61 eingestuft.

Stimmenhören gilt in der Psychiatrie als Hauptsymptom der Diagnose Psychose / Schizophrenie [6]. Mit Punkt- und Jahresprävalenzraten in der Allgemeinbevölkerung von zwischen 1.5 bis 5.9 pro 1'000 [7, 8] gilt die Diagnose Schizophrenie als eine seltene, aber lang andauernde Erkrankung, wobei ungefähr 70% der Menschen dabei auch Stimmen hören [9, 10].

Neuere Untersuchungen zeigen, das Stimmenhören bei anderen, nicht psychotischen Störungen und in der Allgemeinbevölkerung viel verbreiteter ist, als bisher angenommen [11-14]. Die bisher gemachte, klare Unterscheidung zwischen „Pseudohalluzinationen“, die im Lebenskontext verstehbar sind und neurotischen oder dissoziativen Störungen zugeordnet werden und nicht verstehbaren, „realen Halluzinationen“ im Zusammenhang mit schizophrenen Störungen, scheint sich nicht zu bestätigen [15, 16]. Dies legt nahe, eher von einem erweiterten Spektrum verschiedener Ausprägungen des gleichen Phänomens (extended phenotype) auszugehen [17].

Die internationale Recovery- und Stimmenhörbewegung (HVM; Hearing Voices Movement) fordern ein diagnoseübergreifendes Verständnis bezüglich der Stimmen zu etablieren, das den Kontext berücksichtigt [18] und den normalisierenden Umgang mit den Stimmen hervorhebt [19]. Recovery wird dabei als ein ergebnisoffener Genesungsprozess beschrieben, bei dem Verbundenheit, Hoffnung und Optimismus bezüglich der Zukunft, Sinnhaftigkeit des Lebens und Selbstbefähigung zentrale Rollen spielen; mit, ohne oder trotz psychischen Problemen [20]. Von psychiatrischen Dienstleistern wird gefordert, diese Aspekte zu berücksichtigen [21]. Bei Problemen durch negative Erfahrungen mit den Stimmen sollte deswegen der Fokus auf die subjektive Wahrnehmung, den Lebenskontext und die Belastungen im Rahmen der psychosozialen Situation der Person gelegt werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die bisherige pflegerische Praxis noch wenig auf die beschriebenen Forderungen ausgerichtet ist. Fachpersonen schauen es als nicht professionell an, mit Betroffenen über Inhalte der Stimmen oder subjektive Erklärungsmodelle zu sprechen [22]. Weiter basieren in der Versorgung etablierte Therapieansätze wie die medikamentöse Therapie aber auch verhaltenstherapeutische Ansätze eher auf einem klinischen Verständnis von Recovery und die in Leitlinien empfohlene und in der Praxis etablierte Langzeitbehandlung mit Neuroleptika scheint insbesondere beim Thema Stimmenhören nicht die gewünschte Wirkung zu zeigen [23, 24].

EFC scheint hier eine Ergänzung oder Alternative darzustellen. Sie geht insbesondere auf die Forschung von Romme und Escher [1] zurück, sowie auf die Erfahrungen engagierter Stimmenhörerinnen und -hörer [25, 26] u.a. EFC hat zum Ziel, den persönlichen Recovery-Prozess bezüglich den Stimmen bestmöglich zu unterstützen, indem das Leiden durch die Stimmen verringert, die Rückgewinnung der Kontrolle über die Stimmen etabliert und ein individuelles Verständnis bezüglich der Stimmen entwickelt wird. Aus Sicht der Entwickler eignet sie sich als Intervention vor allem für Berufsgruppen wie die Pflege, die eine entsprechende Qualifikation erworben haben und in einem kontinuierlichen, alltagsbezogenen Kontakt mit den entsprechenden Personen arbeiten [1, 27].

Das Übernehmen solcher „therapeutischen“, psychosozialen Interventionen durch Pflegefach- oder andere Gesundheitsfachpersonen (Health Professionals) sollte auch im Kontext der Professionalisierungsdebatte gesehen werden. Dies steht im Einklang mit handlungsbezogenen Professionalisierungstheorien wie derjenigen von Oevermann [28] und entspricht Empfehlungen aus Leitlinien für die zukünftige Versorgung [29]. Leider stossen diese in den deutschsprachigen Empfehlungen noch nicht auf dieselbe Resonanz [21, 30], resp. unterliegen anderen gesetzlichen Bestimmungen.

Schnackenberg and Martin [31] empfehlen in einer Übersichtsarbeit zum Thema EFC-Beratung mehr Forschung zu dieser Intervention. Aufgrund einer Pilotstudie [2] wird EFC durch Gesundheitsfachpersonen als eine sichere Methode mit positivem, klinischen Potential eingeschätzt, die in noch grösseren Studien untersucht werden sollte. Bezüglich Umsetzbarkeit einer RCT empfehlen letztere eine Unterstützung durch Study-Nurses (SN), um höhere Rekrutierungsraten, Reduktion von fehlenden Werten bei den Fragebögen sowie eine verblindete Erfassung der Daten gewährleisten zu können. Zudem weisen sie auf die Wichtigkeit von Follow-UP Messzeitpunkten hin, um auch die langfristige Wirkung von EFC aufzeigen zu können.

2 STUDY OBJECTIVES AND DESIGN

2.1 Primary objective

Primäres Ziel dieser Pilotstudie ist, als kleine Version einer geplanten Hauptstudie, zu klären, ob die wichtigsten Komponenten der Studie, wie Rekrutierung, Randomisierung, Intervention und Assessments gut zusammen funktionieren und ob sich diese für die Umsetzung im Rahmen einer Hauptstudie eignen [32].

Im Kern ist das Ziel der Studie zu klären, nämlich, ob der beschriebene Forschungsplan insgesamt ohne grössere Probleme durchgeführt werden kann.

Aufgrund offen gebliebener Fragen einer bereits durchgeführten Pilotstudie [2] wurden für spezifische Bereiche folgende Fragestellungen definiert:

Rekrutierung

- Wie viele Personen können im definierten Zeitrahmen rekrutiert werden?
- Wie hoch ist die Anzahl der Teilnehmenden (TN), die eine Studienteilnahme ablehnen oder die während der Studie Ihre Teilnahme abbrechen? Welche Gründe werden dafür angegeben?

Assessmentinstrumente

- Ist der zeitliche Aufwand für das Ausfüllen der gewählten Assessmentinstrumente angemessen und mit den vorhandenen Ressourcen zu bewältigen?
- Gibt es Dropouts, die mit dem Ausfüllaufwand oder anderen Faktoren bezüglich der Assessment-Instrumente in Zusammenhang stehen?

Durchführung der Intervention

- Kann die Intervention von den geschulten Fachpersonen so durchgeführt werden, wie sie gemäss der Schulung durchgeführt werden sollte?
- Kann die Studie durchgeführt und finanziert werden?
- Ist die Organisation und die Finanzierung von Studienort spezifischen Study-Nurses (SN) umsetzbar?

2.2 Hypothesis and secondary objective

Um erste Erkenntnisse bezüglich der Wirksamkeit der Intervention zu erhalten, werden folgende für eine Hauptstudie relevanten Hypothesen definiert. Leitend dabei ist das Ziel, mit der Intervention die Belastung bezüglich der Stimmen zu verringern und die Kontrollierbarkeit der Stimmen zu verbessern.

H0: Zwischen den Teilnehmenden aus der Interventionsgruppe (EFC) und jenen aus der Kontrollgruppe besteht kein Unterschied in Bezug auf Belastung und Kontrollierbarkeit bezüglich der Stimmen.

H1: Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe (EFC) zeigen eine weniger ausgeprägte Belastung in Bezug auf das Stimmenhören und haben mehr Kontrolle über die Stimmen als die Teilnehmenden aus der Kontrollgruppe.

2.3 Primary and secondary endpoints

Faktoren, die einen Einfluss auf die definierten Endpunkte haben können werden zu Beginn erhoben (Soziodemografische und krankheitsbezogene Angaben wie Alter, Geschlecht, Intensität des Leidens unter den Stimmen, ICD-10 Diagnose, Anzahl bisheriger Klinikaufenthalten u.a.).

Das Erfassen von den Patientencharakteristika sowie das Ausfüllen der Fragebögen durch die TN erfolgt zu den Zeitpunkten Baseline (T0; nach Einschluss, aber vor der Zuteilung in die Gruppe), nach 10 Beratungsterminen (T1), am Schluss der Intervention (T2) und 6 Monate nach Abschluss der Intervention (Follow-Up; T3).

Tabelle 1: Ergebnisvariablen, Messinstrumente und Messzeitpunkte

Outcome Variabel	Messinstrument	T0	T1	T2	T3
Soziodemografische und gesundheitsbezogene Daten	Selbstentwickelter Fragebogen	X	X	X	X
Art und Belastung der Stimmen	Psychotic Symptom Rating Scale PSYRATS [33]	X	X	X	X
Gefühl der Kontrollierbarkeit	Fragebogen zur Erhebung gesundheitsbezogener Kontrollüberzeugungen (MHLC, Form-C) [34]	X	X	X	X
Recovery	Questionnaire about the process of Recovery (QPR) [35]	X		X	X
Sinnhaftigkeit	Hamburger Fragebogen zu subjektivem Sinn und Bedeutung von Psychosen (SuSi) [36]	X		X	X
Antipsychotische Medikation	Chlorpromazin-Äquivalenzdosen [37]	X		X	X
Psychopathologie	Brief Psychiatric Rating Scale Expanded (BPRS-E) [38]	X		X	X

Primary endpoint / outcome variable

Als primäres Ergebniskriterium für die Hypothesenüberprüfung wird die Art der Erfahrung und die Belastung durch die Stimmen definiert. Diese wird mit der Psychotic Symptom Rating Scale PSYRATS erhoben [33]. Die PSYRATS erfasst den Wahn und akustische Halluzinationen bei Menschen mit einer psychiatrischen Diagnose. Das Stimmenhören wird im Rahmen eines semistrukturierten Interviews in den folgenden elf Dimensionen in Bezug auf die Erfahrungen der letzten Woche erfasst: Häufigkeit, Dauer, Ort, Lautstärke, Vorstellungen über die Ursache

der Stimmen, das Ausmass negativer Inhalte der Stimmen, Grad negativer Inhalte, Höhe der Belastung, Intensität der Belastung, Lebensbeeinträchtigung, Kontrollierbarkeit der Stimmen sowie einer beschreibenden Auflistung der verschiedenen Stimmen.

2.4 Study design

Diese Studie wird als Pilot einer multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten, kontrollierten, einfachverblindeten Studie durchgeführt. Die Verblindung bezieht sich auf die Assessoren resp. die SN, die die Daten erfasst. Diese orientiert sich an den CONSORT-Anforderungen Pilotstudien [39] sowie an Practical-Trials [40]. Die in der Studie generierten Daten können für eine folgende Hauptstudie verwendet werden, sofern sich diese vom Studienplan der Pilotstudie nicht unterscheidet [32].

2.4.1 Main problems with the trial designs

Eines der Hauptprobleme bei RCTs ist die Rekrutierung [41]. Eine der Hauptfragestellungen dieser Studie zielt deshalb auf dieses Thema. Ein Grund für diese Schwierigkeiten könnte sein, dass die Teilnahme mit einigem Aufwand verbunden ist, aber auch, dass es für die Teilnehmenden bei der Einwilligung an der Studie teilzunehmen nicht sicher ist, in welche Gruppe sie eingeteilt werden.

2.4.2 Methods for minimizing problems and bias

Rekrutierung:

Folgende an Empfehlungen aus der Literatur [42] orientierten Massnahmen, sollen zu einer erfolgreichen Rekrutierung bei dieser Pilotstudie beitragen:

- Die TN, die in die Kontrollgruppe eingeteilt wurden, erhalten die Möglichkeit, nach Studienabschluss EFC-Beratung zu bekommen. Dies erfolgt nicht im Rahmen der Studie. Es werden keine Daten erfasst.
- Die Studieninformation wurde bezüglich Sprache und Verständlichkeit von Personen mit eigener Krankheits- und Genesungserfahrung angepasst und vereinfacht.
- Einsatz einer SN mit entsprechenden zeitlichen Ressourcen für eine umfassende mündliche Information der Teilnehmenden.

Bias:

Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt mit validierten, deutschsprachigen Fragebögen: PSYRATS, SuSi, BPRS-E.

Die deutsche Version des QPR wird zurzeit im Rahmen einer Studie psychometrisch getestet und validiert. Bis Studienbeginn sollte die deutschsprachige, validierte Version vorliegen. Bei MHLC Form-C liegt keine validierte deutschsprachige Version vor. Es wird die von Schnackenberg [43] ins Deutsche übersetzte Version genutzt.

2.5 Study intervention

2.5.1 Erfahrungsfokussierte Beratung bei Stimmenhören

Die formalisierte EFC-Beratung beinhaltet das „Maastrichter Interview“, den „Maastrichter Bericht“, das „Maastrichter Konstrukt“ und darauf aufbauend die Entwicklung von individuellen Strategien im Umgang mit den Stimmen.

Maastrichter Interview: Das Interview soll zum einen ein konstruktives Gespräch über die Stimmenhörfahrung ermöglichen und zum anderen, im Sinne einer Informationssammlung, die involvierten Personen dabei unterstützen, sich ein möglichst detailliertes Bild der Stimmenerfahrungen im Lebenskontext der betroffenen Person zu machen. Es umfasst folgende Themen:

Art der Erfahrung und Eigenschaften der Stimmen, Persönliche Stimmenhörgeschichte,

Auslöser, Inhalte und Auswirkungen der Stimmen, Theorien über die Stimmen, Bewältigungsstrategien, Kindheitserfahrungen und Behandlungsgeschichte.

Es geht in erster Linie um einen sowohl strukturierten als auch kreativen Prozess zur Erkundung der Stimmen.

Maastrichter Stimmenbericht: Der Stimmenbericht hat die Funktion, das Interview geordnet zusammenzufassen. In der Regel wird der Stimmenbericht von der EFC-Beratungsperson geschrieben. Der Text sollte die Erfahrung und Sprache der stimmenhörenden Person möglichst genau widerspiegeln und wird daher mit der stimmenhörenden Person so lange überarbeitet, bis diese bestätigen kann, dass ihre Erzählungen und Erfahrungen darin korrekt wiedergegeben werden.

Maastrichter Konstrukt: Das Konstrukt versucht die Fragen zu beantworten, wen oder was die Stimmen im Lebenskontext der Person repräsentieren und welche Fragen, Probleme oder kritische Situationen damit verbunden sind. Um diese Fragen zu beantworten, wird auf Grund des Berichts über die möglichen Funktionen der Stimmen gesprochen. Dabei ist die beratende Fachperson aufgefordert, das erste Mal im Beratungsprozess ihre Interpretationen anzubieten. Beim Konstrukt geht es nicht um den Anspruch von Wahrheit oder nicht, sondern darum, ob eine Erklärung aus Sicht der Stimmenhörerin oder des Stimmenhörers als hilfreich bewertet werden kann.

Im Rahmen dieser Studie wird EFC in folgendem Umfang angeboten:

- während maximal 20 Wochen
- maximal 20 Sitzungen insgesamt
- maximal 2 x pro Woche
- maximal 60 Minuten pro Woche
- minimal 15 Minuten und maximal 60 Minuten pro Sitzung

Diese Vorgaben widerspiegeln in etwa die der Pilotstudie [39] und sollen auch die Umsetzbarkeit in der Praxis berücksichtigen.

Von der beratenden Person wird jedes Mal dokumentiert, wann die Sitzung stattgefunden hat und wie lange sie gedauert hat.

2.5.2 Schulung der Pflegefachpersonen

Die für die Durchführung der Intervention ausgewählten Pflegefachpersonen in den entsprechenden Einrichtungen erhalten die sechstägige Grundweiterbildung in EFC-Beratung [44], die folgende drei Teile beinhaltet:

Teil 1: Vermittlung von theoretischen und praktischen Grundlagen in einem konstruktiven Umgang mit den Stimmen.

Teil 2: Vermittlung des Maastrichter Stimmenhörinterviews und des Maastrichter Stimmenberichts in Theorie und Praxis.

Teil 3: Vermittlung eines systematischen und praktischen Zugangs zur Dekodierung der Stimmen mit Hilfe der Erstellung des Maastrichter Konstrukts.

Supervision: Zusätzlich zu den 6 Tagen sind 3 Tage Supervision fester Bestandteil der Weiterbildung. Zusätzlich erhalten die EFC-Beratenden über die ganze Länge der Studie bei Bedarf Supervision durch einen EFC-Supervisor.

Die Weiterbildung wird resp. wurde von Dr. J. Schnackenberg, einem Zertifizierten EFC-Trainer (siehe auch Staff-List), Senaid Debesay, einer Zertifizierten EFC-Trainerin sowie Christian Feldmann, einem Experten durch Erfahrung EX-IN durchgeführt.

Die Auswahl der Pflegefachpersonen die die Intervention durchführen findet zwischen Januar und März 2020 statt. Sobald die Auswahl stattgefunden, werden die entsprechenden Personen mit Namen in einer aktualisierten Staff-List der Studie, über das BASEC-Einreichformular bekannt gegeben.

2.5.3 Fachpersonen die die Intervention durchführen

Die Intervention wird von den folgenden fünf Pflegefachpersonen der entsprechenden Einheiten durchgeführt: Peter Berger, Bettina Nesa, Lislott Schatzmann, Katja Schiffler und Katharina Witjes (siehe auch Staff-List). Alle verfügen mindestens über ein Pflegediplom auf Tertiär-Stufe (HF, oder FH). Zudem haben sie alle die unter 2.5.3 beschriebene Schulung absolviert.

2.6 Control intervention

2.6.1 Treatement as Usual

Als Kontrolle wird in den entsprechenden Einheiten die übliche Behandlung und Unterstützung angeboten. Diese reicht in der Regel von einer medizinisch-ärztlichen über psychologisch-therapeutischen Behandlung bis hin zu sozialarbeiterischer und pflegerischer Unterstützung, Betreuung und Beratung. Diese wird individuell nach den entsprechenden Vorgaben der Institution nach dem entsprechend erhobenen und festgelegten Behandlungsbedarf in einem Behandlungsplan definiert.

3 STUDY POPULATION AND STUDY PROCEDURES

3.1 Inclusion and exclusion criteria, justification of study population

An der Studie können alle Personen teilnehmen, die im ambulanten Bereich der beiden teilnehmenden Institutionen in Behandlung sind, die Stimmenhören und auch darunter leiden. Auf Grund der in Kapitel 2 dargelegten Argumentation wird auf eine diagnosespezifische Selektion verzichtet.

Studienteilnehmer, die alle folgenden Kriterien erfüllen, können an der Studie teilnehmen:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Vorhandensein von Stimmenhören als eine Wahrnehmung ohne äussere Reizquelle
- Leiden unter den Stimmen; wenn eine der Fragen Nr. 8, 9, oder 10 aus dem PSYRATS mit > 1 eingeschätzt wird
- Bereitschaft, regelmässig an Beratungsgesprächen teilzunehmen
- Unterschriebene Einverständniserklärung, an der Studie teilzunehmen (Informed Consent)

Studienteilnehmer, die eine der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Studie ausgeschlossen:

- Urteilsunfähigkeit; gemäss dokumentierter Einschätzung der zuständigen Ärztin oder des zuständigen Arztes in der Krankenakte
- Mangelnde Deutschkenntnisse
- Akuität; vorhandene akute Krise und nach Einschätzung der Bezugsperson oder dem zuständigen Arzt keine Möglichkeit, an einem 1/4-stündigem Gespräch konzentriert zu folgen.

3.2 Recruitment, screening and informed consent procedure

Diese Pilotstudie wird in zwei verschiedenen Kliniken in Deutschland und der Schweiz durchgeführt. In der Schweiz wird die Studie in den gemeindepsychiatrischen Ambulatorien der

UPD, also dem Ambulatorium Mitte und Ost sowie dem des Gemeindepsychiatrischen Zentrums GPZ West durchgeführt. In regelmässigen Abständen konsultiert die SN vor Ort die Einheiten und informiert sich über sich in Behandlung befindende potentielle Teilnehmende. Alle Patientinnen und Patienten, die grob den Einschlusskriterien entsprechen, werden von der SN über die Pilotstudie informiert und zur Teilnahme angefragt. In diesem Rahmen wird die Eignung bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Rahmen eines 45-60minütigen Studieninformationsgesprächs werden alle potentiellen TN von der SN anhand der Studieninformation über die Art der Studie, ihren Zweck, die damit verbundenen Verfahren, die voraussichtliche Dauer, die potenziellen Risiken und Vorteile, sowie etwaige Unannehmlichkeiten informiert. Alle potentiellen TN werden darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass er oder sie jederzeit von der Studie zurücktreten kann und dass der Widerruf der Einwilligung seine oder ihre spätere Behandlung nicht beeinträchtigt. Die potentiellen TN werden darüber informiert, dass soziodemografische und gesundheitsbezogene Daten, die nicht im gemeinsamen Gespräch eruiert werden können, aus der Krankenakte entnommen werden. Der Zugang zur Krankenakte ist auf die Studienleitung und die SN beschränkt. Die potentiellen TN erhalten während dem Gespräch genügend Zeit, um Fragen zu stellen und eine von ihnen gewünschte Bedenkzeit für den Entscheid (max. 3 Tage). Nach dieser sucht die SN oder der PI die potentiellen TN wieder auf. Alle Teilnehmenden müssen in der Folge die Einverständniserklärung unterschreiben. Gleichzeitig wird diese auch von der SN oder dem PI unterschrieben. Die TN erhalten eine Kopie. Das Original wird als Teil der Studiendokumentation sicher aufbewahrt. Jeder betreuende Psychiater oder jede betreuende Psychiaterin der entsprechenden Teilnehmenden wird über die Studienteilnahme der/des einzelnen Patientin/Patienten informiert werden.

Sobald eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegt, meldet der PI oder die SN dies der für die randomisierte Zuteilung beauftragten Person mit dem entsprechenden Code des TN. Die externe Stelle führt die Randomisierung computerbasiert durch und meldet das Ergebnis dem PI resp. der SN. Um zwischen den beiden Studienorten eine gleichmässige Verteilung der TN in die Gruppen zu erzielen, wird für jeden Studienort separat randomisiert (Block Randomisierung) [45].

Alle Patientinnen und Patienten, die einer Teilnahme an der Studie nicht zustimmen, werden gebeten, auf einem kurzen halbstandardisierten Fragebogen, die Gründe für ihre Nichtteilnahme darzulegen. Auch für diese Angaben wird eine einfache Einverständniserklärung zur Teilnahme eingeholt.

3.3 Study procedures

Insgesamt beträgt die Studiendauer inkl. Vorbereitungszeit 42 Monate:

- Für den Rekrutierungszeitraum wurden insgesamt 21 Monate eingeplant.
- Assessmenttermine finden zu Studienbeginn (Baseline), nach 10 Wochen (T1), nach der Intervention (T2) und nach sechs Monaten statt (siehe auch 3.3)

Alle Assessmenttermine werden in den Räumlichkeiten der entsprechenden ambulanten Einrichtung gemacht, können aber je nach Wunsch der TN auch bei ihnen zu Hause oder an einem anderen sicheren und ruhigen Ort durchgeführt werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Interventions- und Kontrollbedingungen finden Sie im Kapitel 3.5.

Erwartete Verzerrungen und Methoden zu deren Minimierung sind in Kapitel 3.4 beschrieben.

Tabelle 2: Ablaufplan der Studie vom 01.01.2019 bis 31.06.2022

Jahr	J1	J1	J1	J1	J2	J2	J2	J2	J3	J3	J3	J3	J4	J4	J4
Quartal	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3
Vorbereitungsphase															

(inkl. Ethikantrag)															
Schulung Pflegende															
Schulung SN															
Rekrutierungsphase einschliesslich Informed Consent und T0 Messungen															
T1-T3 Messungen															
Berichte und Publikationen															

3.4 Withdrawal and discontinuation

Als **Interventionsabbruch** wird definiert, wenn ein TN:

- im Rahmen einer psychischen Krise die Intervention (EFC oder TAU) mehr als 2 Monate unterbrechen muss.
- beschliesst, die Intervention nicht mehr fortzuführen (EFC oder TAU).

In diesem Falle werden bei Zustimmung der TN die Assessments trotzdem weitergeführt. Falls die TN ganz aus der Studie aussteigen will, werden die Daten wie in der Patienteninformation beschrieben behandelt (Weiterverwendung der Daten bis Studienabbruch, nach Analyse Anonymisierung).

Als **frühzeitiger Studienabbruch (Dropout)** wird definiert, wenn ein TN:

- Innerhalb einer Woche das schriftliche Einverständnis (Informed Consent) widerruft
- Innerhalb einer Woche nach erstem Termin die Intervention nicht mehr weiterführen will

Bei frühzeitigem Studienabbruch, werden keine weiteren Assessments durchgeführt. Bisher erfasste Daten werden gemäss den Beschreibungen in der Patienteninformation behandelt (Weiterverwendung der Daten bis Studienabbruch, nach Analyse Anonymisierung).

Regulär aus der Studie scheiden die TN aus, die:

- Die entsprechende Intervention (EFC) abgeschlossen haben
- an allen Assessments bis T3, 6 Monate nach Intervention teilgenommen haben.

In diesem Falle werden keine weiteren Assessments mehr geplant (siehe auch im Kapitel 3.3, Tabelle 1: Ergebnisvariablen, Messinstrumente und Messzeitpunkte).

4 STATISTICS AND METHODOLOGY

4.1 Statistical analysis plan and sample size calculation

Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wurde auf eine Poweranalyse verzichtet. Angelehnt an Empfehlungen [46] und die TN Zahlen ähnlicher Pilotstudien [47, 48] wurde die zu erreichende Anzahl an Teilnehmenden auf 20 TN pro Studienort resp. Studienarm gelegt.

Tabelle 3: Anzahl TN pro Studienort resp. Studienarm

Studienort	UPD Bern (CH)		LWL Klinik Gütersloh (D)	
Studienarm	Intervention (EFC)	Kontrolle (SB)	Intervention (EFC)	Kontrolle (SB)
Anzahl TN	10	10	10	10

Es wurde kein spezieller Statistiker zugezogen. Alle Studienmitarbeitenden, die einen Zugang zu den Daten haben, sind im Kapitel 9 aufgeführt. Die für eine Hauptstudie relevanten Hypothesen sind im Kapitel 2.2. beschrieben.

4.1.1 Quantitative and qualitative evaluation of the pilot study

Überprüfung des primären Ziels:

Qualitative Evaluation: auf Grund der schriftlichen oder mündlichen Rückmeldungen im Rahmen des Erhebungszeitpunktes 3 werden folgende Fragen geklärt:

- Wie wird der zeitliche Aufwand resp. die Belastung bezüglich der Teilnahme an der Studie von den Teilnehmenden eingeschätzt?
- Wird der zeitliche Aufwand resp. die Belastung für das Ausfüllen der Assessmentinstrumente von den Teilnehmenden als angemessen eingeschätzt?
- Welche Empfehlungen bezüglich Belastung resp. Teilnehmendenfreundlichkeit geben die Teilnehmenden ab für die Durchführung einer grösseren Hauptstudie?

Die mündlichen Rückmeldungen werden von der SN ins Hochdeutsch verschriftlicht. Alle Rückmeldungen werden, orientiert an der deduktiven Inhaltsanalyse nach Elo and Kyngäs [49], bezüglich der im Text ersichtlichen Antworten auf die Fragen, zusammenfassend beschrieben.

Quantitative Evaluation:

- Erfassung der Anzahl an rekrutierten TN im definierten Zeitraum.
- Erfassung der Anzahl aller für die Studie angefragten TN, die sich gegen eine Teilnahme entschieden haben sowie der Gründe für die Nichtteilnahme.

Überprüfung der Behandlungsintegrität der EFC-Beratenden

Der EFC-Supervisor der Studie schätzt aufgrund von Gesprächen mit den EFC-Beratenden und von anonymisierten Audioaufnahmen von Beratungssequenzen anhand einer Checkliste ein, ob die wichtigsten Teile und Aspekte der Beratung umgesetzt wurden.

4.1.2 Statistical analysis plan

Um erste Tendenzen bezüglich der Wirksamkeit der Intervention zu erfassen, wird der folgende Plan angewendet. Da aufgrund des primären Studienziels auf eine Power-Analyse verzichtet wurde, dürfen die Ergebnisse nur als Tendenzen interpretiert werden.

Alle hier aufgeführten Analysen werden mit SPSS 24 [50] durchgeführt.

Deskriptive Analyse: Pro Messzeitpunkt und Gruppe werden alle Daten deskriptiv dargestellt.

- Nominale und ordinale Daten: in relativen und absoluten Häufigkeiten
- metrische Daten: Mittelwerte und Standardabweichungen
- Zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studienbeginn (Baseline) werden t-tests (metrische Daten) oder chi-2-Test's (kategoriale Daten) verwendet ($\alpha = 0.05$).

Hypothesen-Tests:

- Das Signifikanz-Level wird auf $\alpha = 0.05$ festgelegt
- Unterschiede der Differenz der Mittelwerte zwischen zwei Messzeitpunkten der beiden Gruppen werden mittels verbundenen parametrischen oder allenfalls nicht parametrischen t-Tests analysiert
- Bei Bedarf wird die Bonferroni-Korrektur angewendet
- Unterschiede der Veränderungen der Mittelwerte der beiden Gruppen zwischen mehreren Messzeitpunkten und > 2 Stufen werden mittels x-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen errechnet

Jegliche Abweichung des vorliegenden Plans wird im Schlussbericht erwähnt und begründet. Hinweise und Regeln zum Studienabbruch sind im Kapitel 3.4 beschrieben.

4.2 Handling of missing data and drop-outs

Fehlende Werte werden mit den Mittelwerten der entsprechenden Skala ersetzt resp. imputiert [51].

Da es bei der Studie nicht um das Erfüllen einer TN-Zahl auf Grund einer Poweranalyse geht, werden Studienabbrecher (Dropouts) nicht per se ersetzt. In der Studie wird laufend rekrutiert bis die Zeit abgelaufen ist, oder die definierte Anzahl an TN von 40 erreicht ist.

5 REGULATORY ASPECTS AND SAFETY

5.1 Local regulations / Declaration of Helsinki

Diese Studie wird unter Einhaltung der im Protokoll festgelegten Prozeduren, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP, der KlinV (Art. 5, Abs. 2), des HFG, von Swissethics sowie anderer lokaler relevanter Gesetze und Regeln durchgeführt.

5.2 (Serious) Adverse Events

Meldung von Sicherheits- und Schutzmassnahmen werden gemäss der KlinV Art. 37, Abs.1 gewährleistet.

Meldung und Berichterstattung bei Abschluss, Abbruch oder Unterbruch der Studie werden gemäss der KlinV Art. 38, Abs.1-4 gewährleistet.

Da die Studie unter der Risikokategorie A eingestuft wurde (siehe auch Kapitel 2 und 7), wird das Eintreten von schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SAE), die mit der Studie zusammenhängen, nicht erwartet.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) (KlinV, Art. 63) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einem TN wiederfährt das:

- zum Tode führt
- lebensbedrohlich ist
- eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung zur Folge hat
- zu einer dauerhaften und signifikanten Behinderung/Beeinträchtigung führt
- eine medizinische Intervention erfordert, um die oben genannten Folgen abzuwenden

Beim Eintreten eines SAE macht der PI eine Einschätzung bezüglich der Kausalität zwischen dem SAE und der Intervention. Zudem wird eine Einschätzung der Stärke des Ereignisses gemacht (schwach, mittel oder stark). Schwach meint, dass die Komplikation tolerierbar ist, mittel, dass sie tägliche Aktivitäten behindert oder einschränkt und stark, dass sie das Ausführen von Aktivitäten des täglichen Lebens verhindert. Bei Bedarf können auch andere Stärkegrade wie die der Terminologie von CTCAE verwendet werden.

Reporting of SAEs (see ClinO, Art. 63)

Wenn eine SAE eintritt, wird dies innerhalb von 15 Tagen vom Studienleiter oder vom Studienkoordinator des anderen Studienortes über BASEC an das entsprechende Ethikkomitee sowie an den Präsidenten gemeldet. Ausgenommen von dieser Meldung sind SAEs, die klar der vorliegenden Erkrankung oder sonstigen bekannten Umständen zugesprochen werden können.

Follow up of (Serious) Adverse Events

Wenn ein TN unter schwerwiegenden Folgen einer SAE leidet, wird der/die TN auf Kosten der zuständigen Versicherung der Universitären Psychiatrischen Diensten in Bern (CH) oder der

LWL Klinik in Gütersloh (D) nach aktuellen medizinischen oder psychiatrischen Standards betreut.

5.3 (Periodic) safety reporting

Der jährliche Sicherheitsbericht (Annual Safety Report: ASR/DSUR) beider Studienorte wird durch den Studienleiter einmal pro Jahr ans Ethikkomitee übermittelt (KlinV, Art. 43 Abs. 1-2).

5.4 Amendments

Wesentliche Änderungen des Studienaufbaus und der Studienorganisation, des Protokolls und der relevanten Studienunterlagen, die sich auf die Studienziele oder das zentrale Forschungsthema auswirken, sowie Änderungen des Studienorts oder des Studienleiters (KlinV, Art. 29) werden dem Ethikkomitee vor der Umsetzung zur Genehmigung vorgelegt.

Eine Liste aller nicht wesentlichen Änderungen wird der zuständigen EK einmal jährlich zusammen mit dem ASR vorgelegt.

5.5 (Premature) termination of study

Der Studienleiter kann die Studie unter bestimmten Umständen vorzeitig beenden. Diese sind:

- ethische Bedenken oder
- unzureichende Rekrutierung von Teilnehmern
- ausreichende Rekrutierung von Teilnehmern (gemäss Stichprobengrösse siehe Kapitel 5.1) vor dem Ende der geplanten Dauer der Rekrutierungsphase (für die Dauer der Rekrutierungsphase siehe den Gesamtzeitplan in Kapitel 4.3)

Bei regulärer Beendigung der Studie wird die Ethikkommission innerhalb von 90 Tagen über BASEC informiert (KlinV, Art. 38).

Bei vorzeitigem Studienabbruch oder Studienunterbrechung wird die Ethikkommission innerhalb von 15 Tagen über BASEC informiert (KlinV, Art. 38). Alle erhobenen gesundheitsbezogenen Daten werden nach Abschluss der Datenanalyse verschlüsselt aufbewahrt.

5.6 Insurance

Bei studienbedingten Schäden oder Verletzungen leistet die Versicherung der Universitären Psychiatrischen Diensten in Bern Ersatz, mit Ausnahme von Ansprüchen, die auf Vorsatz oder grober Fahrlässigkeit beruhen.

6 FURTHER ASPECTS

6.1 Overall ethical considerations

Mehr Partizipation und Wahlfreiheit: Diese Studie möchte mit ihren Ergebnissen dazu beitragen, dass Menschen die Stimmenhören erweiterte Möglichkeiten erhalten zur Unterstützung für den Umgang mit den Stimmen und den daraus entstandenen Problemen im Alltag. Bisherige Angebote scheinen noch stark einem medizinischen Paradigma zu folgen und stark auf die Elimination der Stimmen zu fokussieren. Die in dieser Studie untersuchte Beratungsform orientiert sich klar an den Erfahrungen, Bedürfnissen und Bedarfen von Stimmenhörenden und entspricht den Forderungen der internationalen Stimmenhör- und Recoverybewegung [52]. Diese fordern die Anerkennung eines neuen Verständnisses der Stimmen als eine «normale» Wahrnehmungsvariante des Menschen (und nicht nur als ein Symptom einer Erkrankung), die es zu verstehen gilt. Es soll ein guter Umgang mit ihnen

etabliert werden und dieses Phänomen wird als ein Teil des Recovery- oder menschlichen Entwicklungsprozess gesehen. Dies steht auch zumindest zum Teil im Einklang mit internationalen [29, 53] und auch nationalen [21, 30] Leitlinien und Positionspapieren, die gerade bei Menschen mit länger anhaltenden Erkrankungen und Problemen, so wie das bei Menschen, die Stimmenhören oft der Fall ist, fordern: die Dienstleistungen und Interventionen sollen sich mehr an den Erfahrungen und den Präferenzen von Betroffenen orientieren und Recovery soll gefördert werden.

Je mehr untersuchte Interventionen es zum Thema Stimmenhören gibt, desto besser können im Rahmen von Evidenz-basierter Medizin (EbM), in gemeinsamer Entscheidungsfindung zwischen Fachpersonen und Patientinnen und Patienten, neben der externen Evidenz und den Ressourcen auch die interne Evidenz sowie die Präferenzen der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden [54, 55]. In diesem Sinne zielt diese Studie auf mehr Partizipation und Wahlfreiheit für Menschen, die Stimmenhören.

Herausforderungen bei und Kritik an RCTs: RCTs werden als Goldstandard für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer Intervention und dem entsprechenden Outcome bezeichnet. Die Berücksichtigung von Interventionen in Behandlungsempfehlungen hängt u.a. von Ergebnissen von RCTs ab. RCTs sind sehr aufwändig und benötigen viele Ressourcen. Mehr als ein Viertel aller RCTs werden vorzeitig abgebrochen, wobei Schwierigkeiten bei der Rekrutierung als häufigster Grund angegeben wird [41]. Es stellt sich die Frage, inwiefern der grosse Aufwand auch für die Teilnehmenden mit der hohen Abbruchrate zu vereinbaren ist. Diese Pilotstudie zielt darauf ab, Ergebnisse zu liefern, um das Risiko eines Studienabbruchs einer allfälligen grossen Folgestudie so gering wie möglich zu halten.

6.2 Risk-benefit assessment

Aus folgenden Gründen werden die Risiken der vorliegenden Studie als gering eingeschätzt:

- Die Erfassung von Daten erfolgt ausschliesslich über Interviews und Selbsteinschätzungsinstrumente
- In einer Pilotstudie [2] und einer Fallkontrollstudie [3] derselben Intervention wurde von keinen unerwünschten Ereignissen berichtet, die mit der Intervention in Zusammenhang stehen. Dies wurde in persönlichen Kontakten mit J. Schnackenberg, einem Erst- und Mitautor, bestätigt
- Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um eine psychosoziale Beratungsintervention, die von den Prinzipien her risikoarmen psychologischen [5] oder auch pflegerischen Interventionen [4] gleicht.
- Die Intervention wurde aus der Erfahrung von und mit Stimmenhörenden zusammen entwickelt und wird von ihnen als eine wichtige Unterstützung gefordert [1, 52].
- Die gängige Praxis führt durch die immer noch recht aversive Haltung gegenüber ausführlichen Gespräche über das Stimmenhören für Stimmenhörenden zu mehr Schwierigkeiten, als wenn darüber gesprochen wird [22, 56].

Zur Minimierung von potentiellen Risiken werden folgende Massnahmen umgesetzt:

- Falls es in den gesundheitsbezogenen Assessments zu Belastungen für die TN kommt, werden diese abgebrochen und das weitere Vorgehen besprochen
- Sollte es im Rahmen der Beratungen zu einer klinischen Verschlechterung oder sonstigen Problemen kommen, wird der zuständige behandelnde ärztliche Fachperson einbezogen. Dabei kann mit den TN über den Ausstieg aus der Studie gesprochen werden. Dieses Vorgehen wird im Rahmen der Studieninformation mit den Teilnehmenden diskutiert und festgehalten.

Zusätzlich zu dem in Kapitel 6.1. indirekten beschriebenen Nutzen sowie der durch die

Intervention erwartete Wirkung werden folgend noch weitere Aspekte des Nutzens für die TN, Pflegefachpersonen als Beratende, für die Institutionen aber auch für die Pflege als Beruf beschrieben:

- Sich für eine Studie zur Verfügung zu stellen und ein Teil eines „Projektes“ zu sein, kann ein Zugehörigkeitsgefühl auslösen sowie auch dazu führen, sich nützlich zu fühlen.
- Die Pflegefachpersonen erhalten eine Weiterbildung, die ihre Fähig- und Fertigkeiten bei der Beratung von Menschen die Stimmenhören verbessert. Dies kann dazu führen, dass sie sich als Fachpersonen kompetenter fühlen.
- Durch die Studie wird in den entsprechenden ambulanten Einheiten einer Klinik, eine neue Intervention systematisch eingeführt und umgesetzt. Innerbetrieblich kann dies zu einer besseren Qualität bei der Behandlung und Unterstützung von Menschen mit Stimmen führen. Dies kann auch eine Signalwirkung haben, indem die Behandlung in der Klinik als fortschrittlich und qualitativ gut wahrgenommen wird.
- Die Studie kann dazu beitragen, dass die Pflege als eine Profession wahrgenommen wird, die auch auf Interventionsebene, spezifische inhaltliche Unterstützungsarbeit leisten und somit einen wichtigen Beitrag bei der Unterstützung von Menschen mit psychischen Problemen übernehmen kann.
- Interventionsstudien in der Pflege sind immer noch rar. Diese Studie kann dazu beitragen, den nationalen und auch internationalen Forderungen [57] nachzukommen, mehr in diesem Feld zu forschen.
- Mit dieser Studie soll ein kleiner Beitrag zur Verbesserung der Erfahrungen und Erkenntnissen geleistet werden, wie in der realen Praxis solche Studien effizient durchgeführt werden können.

7 QUALITY CONTROL AND DATA PROTECTION

7.1 Quality measures

Zur Qualitätssicherung resp. -überprüfung kann die Ethikkommission die Forschungsstätten aufsuchen. In solchen Fällen wird ein direkter Zugriff auf die Quelldaten und alle studienbezogenen Dateien gewährt. Alle Studienmitarbeiter behandeln die erfassten Daten der TN streng vertraulich. Die Studienmitarbeiter/Autoren haben eine entsprechende Ausbildung, die sie für die Durchführung der Aufgaben qualifiziert. Der Studienleiter hat die erforderlichen CTU-Schulungen (GCP/CI2) und verfügt zumindest über ein wenig Erfahrung in der Durchführung einer klinischen Studie. Studienmitarbeiter die die Assessments der TN durchführen, werden entsprechend geschult, um sicherzustellen, dass die Assessments von allen auf die gleiche Weise durchgeführt werden. Zur Minimierung des Risikos möglicher Fehler bei der Eingabe aller Daten in die Datenbank wird REDCap [58] verwendet. Die geplante Kontrolle entnehmen Sie bitte dem Kapitel 7.3.

7.2 Data handling and record keeping / archiving / Data Management System (Hardware and software)

Die Datensammlung in dieser Studie wird handschriftlich vor Ort wie folgt vorgenommen:

- Schriftliche Einverständniserklärung
- Selbsteinschätzungsfragebogen durch TN
- Interviews mit / Befragung der TN
- Elektronische Patientenakte: u.a. ICD-10 Diagnose, Anzahl an Klinikaufhalten in der Vergangenheit, aktuelle Medikation

Die Case Report Forms (Prüfbögen pro TN) in dieser Studie werden elektronisch mithilfe eines erprobten elektronischen Datenerfassungssystems (EDC) (REDCap; 25, <https://www.project-redcap.org/>) implementiert. Das EDC-System wird erst nach erfolgreichem Bestehen eines Testverfahrens für die Studie aktiviert. Alle in die CRFs eingegebenen Daten werden auf einem Linux-Server in einer MySQL-Datenbank gespeichert. Die Verantwortung für das Hosting des EDC-Systems und der Datenbank liegt bei der CTU Bern.

7.3 Confidentiality and coding

Studien- und Teilnehmerdaten werden mit äusserster Diskretion behandelt und sind nur befugtem Studienmitarbeitenden zugänglich, die die Daten zur Erfüllung ihrer Aufgaben im Rahmen der Studie benötigen. Studienbezogene Daten der TN werden verschlüsselt erhoben. Die Namen der TN werden nicht bekannt gegeben. Jedem registrierten TN wird ein Code (eindeutig, fortlaufend nummeriert pro Zentrum, z. B. 61-1, 61-2, 61-3,... / 93-1, 93-2, 93-3,...) zugewiesen. Die Teilnehmeridentifikationsliste wird während der Studie von den Assessoren (Studienleiter und SN) an jedem Studienort gespeichert, um die TN für die Durchführung weiterer Interviews und Assessments kontaktieren zu können. Sie werden in einer separaten passwortgeschützten Datei auf einem Laufwerk der UPD Bern gespeichert. Der Studienleiter ist für die sichere Aufbewahrung der TN-Identifikationsliste der codierten Daten für die Studie verantwortlich. Auch nach Abschluss oder Beendigung der Studie werden alle Daten vertraulich behandelt.

Der Server, auf dem das EDC-System und die Datenbank gespeichert sind, befindet sich in einem abgeschlossenen Serverraum. Nur die Systemadministratoren haben direkten Zugriff auf den Server und die Sicherungskopien. Ein Rollenkonzept mit persönlichen Passwörtern (Studienleiter, Study-Nurse, Statistiker, Monitor, Administrator usw.) regelt die Erlaubnis für jeden Benutzer, das System und die Datenbank nach Bedarf zu verwenden.

Alle in die CRFs eingegebenen Daten werden mit TLS-Verschlüsselung (Transport Layer Security) in die Datenbank übertragen. Jedem Datenpunkt sind Attribute zugeordnet, die den Benutzer identifizieren, der ihn mit der genauen Uhrzeit und dem genauen Datum eingegeben hat. Nachträgliche Änderungen von Daten in der Datenbank werden in einer Audittabelle aufgezeichnet. Zeit, Tabelle, Datenfeld und geänderter Wert, sowie die Person werden erfasst (Audit Trail).

Ein mehrstufiges Sicherungssystem ist implementiert. Backups des gesamten Systems einschließlich der Datenbank werden mehrmals täglich intern und einmal täglich auf einem externen Datenträger ausgeführt. Die Sicherungsdatenträger werden an einem sicheren Ort in einem anderen Gebäude aufbewahrt.

Es werden nur schriftliche Daten verwendet. Sollten die Studiendaten für ein Forschungsprojekt weiterverwendet werden, haben die Forscher, die die codierten Daten für ihr Forschungsprojekt verwenden, keinen Zugang zur Teilnehmeridentifikationsliste.

Die Daten werden vom EDC-System auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Darüber hinaus werden ausgewählte Datenpunkte pro TN im Quervergleich mit zuvor eingegebenen Daten auf Plausibilität überprüft.

Vor dem Schliessen der Daten nach Abschluss der Studie validiert der Studienleiter die gesammelten Daten mit seiner Unterschrift.

7.4 Retention and destruction of study data and biological material

Für die statistische Zwischen- und Endanalyse werden Datendateien aus der Datenbank extrahiert. Der Status der Datenbank zu diesem Zeitpunkt wird in speziellen Archivtabellen aufgezeichnet.

Die Studiendatenbank mit allen Archivtabellen wird von der CTU Bern mindestens 15 Jahre sicher aufbewahrt. Der Sponsor bewahrt die Studienhauptdatei (Trial Master File) und die

Zwischen- / Abschlussberichte mindestens 10 Jahre lang auf.

8 MONITORING AND REGISTRATION

Die Überwachung (Monitoring) der Studie wird von Bernd Kozel, Pflegewissenschaftler MSc, übernommen. Die Daten werden regelmässig überprüft beim Start, während und nach Abschluss der Studie. Während der Überprüfung werden alle Fragen des Überwachers beantwortet und es wird ihm vollen Zugang zu den Daten gewährt.

Die Studie wird auf dem Swiss National Clinical Trial Portal (SNCTP) via BASEC registriert sobald die Zusage der EK vorliegt.

Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wird eine geeignete Plattform zur Registrierung noch geprüft.

9 FUNDING / PUBLICATION / DECLARATION OF INTEREST

Für diese Studie laufen zurzeit verschiedenen Anträge bei Stiftungen zur finanziellen Unterstützung. Der Hauptteil der Studie wird aber vom Hauptstudienleiter sowie seinem Arbeitgeber, der Universitäten Psychiatrischen Diensten UPD Bern gedeckt.

Es sind verschiedenen Publikationen für diese Studie geplant. Sicherlich eine, welche über die Ergebnisse der primären Fragestellungen der Studie bezüglich Durchführbarkeit berichtet. Eine weitere über die erhobenen Daten und ersten Tendenzen bezüglich Wirksamkeit der Intervention. Folgende Personen kommen als Autoren für Publikationen im Rahmen dieser Studie infrage: Christian Burr, Dirk Richter, Joachim Schnackenberg, Michael Schulz, Frank Weidner. Es werden keine Interessenskonflikte für diese Studie angegeben.

Der Datenzugriff wird auf die oben genannten Autoren sowie eine SN am Standort in Deutschland beschränkt.

10 REFERENCES

References of applied legally ordinances

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
2. Declaration of Helsinki
<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
3. Federal Act on Data Protection (FADP)
<https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/19920153/index.html>
4. Human Research Act (HRA)
<https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html>
5. International Conference on Harmonization (ICH) E6(R2) Guideline for Good Clinical Practice
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf
6. International Conference on Harmonization (ICH) E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf
7. Ordinance on Clinical Trials in Human Research (ClinO)
<https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20121176/index.html>

References of applied literature

1. Romme, M. and S. Escher, *Stimmenhören verstehen. Der Leitfaden zur Arbeit mit Stimmenhörern*. 2013, Köln: Psychiatrie Verlag.
2. Schnackenberg, J., M. Fleming, and C.R. Martin, *A randomised controlled pilot study of Experience Focused Counselling with voice hearers*. *Psychosis*, 2016: p. 1-13.
3. Steel, C., et al., *Making Sense of Voices: a case series*. *Psychosis*, 2019. **11**(1): p. 3-15.
4. Schulz, M., et al., *Adherence therapy following an acute episode of schizophrenia: A multi-centre randomised controlled trial*. *Schizophrenia Research*, 2013. **146**(1-3): p. 59-63.
5. Klingberg, S., et al., *Adverse Effects of Cognitive Behavioral Therapy and Cognitive Remediation in Schizophrenia. Results of the Treatment of Negative Symptoms Study*. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2012. **200**(7): p. 569-576.
6. Schneider, K., *Klinische Psychopathologie*. 15 ed. 2007, Stuttgart, Germany: Thieme Verlag.
7. Kirkbride, J.B., et al., *Systematic Review of the Incidence and Prevalence of Schizophrenia and other Psychoses in England*, P.R. Programme, Editor. 2012, Department of Health London.
8. Rössler, W. *Epidemiologie der Schizophrenie*. *Swiss Medical Forum*, 2011. **11**, 885-888.
9. Sartorius, N., et al., *Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures: A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders*. *Psychological Medicine*, 1986. **16**(4): p. 909-928.
10. Thomas, P., et al., *Correlates of hallucinations in schizophrenia: A cross cultural evaluation*. *Schizophrenia Research*, 2007. **92**(1): p. 41-49.
11. Beavan, V., J. Read, and C. Cartwright, *The prevalence of voice-hearers in the general population: A literature review*. *Journal of Mental Health*, 2011. **20**(3): p. 281-292.
12. Kråkvik, B., et al., *Prevalence of auditory verbal hallucinations in a general population: A group comparison study*. *Scandinavian Journal of Psychology*, 2015. **56**(5): p. 508-515.
13. McGrath, J.J., et al., *Psychotic experiences in the general population: A cross-national analysis based on 31 261 respondents from 18 countries*. *JAMA Psychiatry*, 2015. **72**(7): p. 697-705.
14. Aleman, A. and F. Laroi, *Hallucinations: The science of idiosyncratic perception*. 2008, Washington DC: American Psychological Association.
15. McCarthy-Jones, S., *Hearing Voices: The histories, causes and meanings of auditory verbal hallucinations*. 2012, Cambridge: Cambridge University Press.
16. Moskowitz, A. and D. Corstens, *Auditory Hallucinations: Psychotic Symptom or Dissociative Experience?* *Journal of Psychological Trauma*, 2008. **6**(2-3): p. 35-63.
17. Kaymaz, N. and J. van Os, *Extended psychosis phenotype – yes: single continuum – unlikely: A commentary on ‘Why we need more debate on whether psychotic symptoms lie on a continuum with normality’ by David (2010)*. *Psychological Medicine*, 2010. **40**(12): p. 1963-1966.
18. Corstens, D. and E. Longden, *The origins of voices: links between life history and voice hearing in a survey of 100 cases*. *Psychosis*, 2013. **5**(3): p. 270-285.
19. Corstens, D., et al., *Emerging Perspectives From the Hearing Voices Movement: Implications for Research and Practice*. *Schizophrenia Bulletin*, 2014. **40**(Suppl_4): p. S285-S294.

20. Leamy, M., et al., *Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis*. The British Journal of Psychiatry, 2011. **199**(6): p. 445-452.
21. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), *Kurzfassung der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen*. 2019, Springer: Berlin, Heidelberg.
22. Coffey, M. and J. Hewitt, 'You don't talk about the voices': voice hearers and community mental health nurses talk about responding to voice hearing experiences. Journal of Clinical Nursing, 2007. **17**(12): p. 1591-1600.
23. Sohler, N., et al., *Weighing the evidence for harm from long-term treatment with antipsychotic medications: A systematic review*. American Journal of Orthopsychiatry, 2016. **86**(5): p. 477-485.
24. Wunderink, L., et al., *Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: Long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(9): p. 913-920.
25. Coleman, R., *Recovery: an alien concept*. 1999, Gloucester: Handsell Publishing.
26. Dillon, J., *The tale of an ordinary little girl*. Psychosis, 2010. **2**(1): p. 79-83.
27. Schnackenberg, J. and C. Burr, *Stimmenhören und Recovery*. better care, ed. M. Grieser, M. Schulz, and G. Zuaboni. 2017, Köln: Psychiatrie Verlag.
28. Oevermann, U., *Theoretische Skizze einer revidierten Theorie professionalisierten Handelns*, in *Untersuchungen zum Typus pädagogischen Handelns*, A. Combe, Editor. 1997, Suhrkamp: Frankfurt am Main.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (CG178)*. 2014: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.
30. Kaiser, S., et al. *SGPP Behandlungsempfehlungen Schizophrenie*. 2016.
31. Schnackenberg, J. and C.R. Martin, *The need for Experience Focused Counselling (EFC) with voice hearers in training and practice: a review of the literature*. Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing, 2014. **21**(5): p. 391-402.
32. Arain, M., et al., *What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy*. BMC Medical Research Methodology, 2010. **10**(1): p. 67.
33. Kronmüller, K.-T., et al., *Psychometric evaluation of the Psychotic Symptom Rating Scales*. Comprehensive Psychiatry, 2011. **52**: p. 102-108.
34. Wallston, K.A., *The Validity of the Multidimensional Health Locus of Control Scales*. Journal of Health Psychology, 2005. **10**(5): p. 623-631.
35. Law, H., et al., *Psychometric properties of the Questionnaire about the Process of Recovery (QPR)*. Schizophrenia Research, 2014. **156**(2-3): p. 184-189.
36. Klapheck, K., et al., *Subjective experience and meaning of psychoses: the German Subjective Sense in Psychosis Questionnaire (SUSE)*. Psychological Medicine, 2012. **42**(1): p. 61-71.
37. Kroken, R.A., et al., *Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study*. BMC Psychiatry, 2009. **9**(1): p. 24.
38. Velligan, D., et al., *Brief Psychiatric Rating Scale Expanded Version: How do new items affect factor structure?* Psychiatry Research, 2005. **135**(3): p. 217-228.
39. Eldridge, S.M., et al., *CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials*. Pilot and Feasibility Studies, 2016. **2**(1): p. 64.
40. Zwarenstein, M., et al., *Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement*. BMJ, 2008. **337**.

41. Kasenda, B., et al., *Prevalence, Characteristics, and Publication of Discontinued Randomized Trials* *Epidemiology of Discontinued Randomized Trials* *Epidemiology of Discontinued Randomized Trials*. JAMA, 2014. **311**(10): p. 1045-1052.
42. Treweek, S., et al., *Strategies to improve recruitment to randomised trials*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(2).
43. Schnackenberg, J.K., *Experience Focussed Counselling With Voice Hearers in Training and Practice. Effectiveness, Clinical and Social Implications*. 2017, University of the West of Scotland
44. Schnackenberg, J. *efc Institut. Stimmenhören verstehen*. 2013 [cited 2013 12. Januar]; Available from: http://www.efc-institut.de/index.php?article_id=21&clang=0.
45. Schulz, K.F. and D.A. Grimes, *Reihe Epidemiologi 6:: Generierung von Randomisierungslisten in randomisierten Studien: Zufall, nicht Auswahl*. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care, 2007. **101**(6): p. 419-426.
46. Viechtbauer, W., et al., *A simple formula for the calculation of sample size in pilot studies*. Journal of Clinical Epidemiology, 2015. **68**(11): p. 1375-1379.
47. Seki, Y., et al., *A feasibility study of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of individual cognitive behavioral therapy for panic disorder in a Japanese clinical setting: an uncontrolled pilot study*. BMC Research Notes, 2016. **9**: p. 458.
48. Mikocka-Walus, A., et al., *Cognitive-behavioural therapy has no effect on disease activity but improves quality of life in subgroups of patients with inflammatory bowel disease: a pilot randomised controlled trial*. BMC Gastroenterology, 2015. **15**: p. 54.
49. Elo, S. and H. Kyngäs, *The qualitative content analysis process*. Journal of Advanced Nursing, 2008. **62**(1): p. 107-115.
50. IBM Corp., *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0*. Released 2016. 2016, Armonk, NY: IBM Corp. .
51. Little, R.J.A.R., Donald B., *Statistical Analysis with Missing Data*. 2nd ed. 2002, Hoboken NJ: John Wiley & Son.
52. Styron, T., L. Utter, and L. Davidson, *The hearing voices network: initial lessons and future directions for mental health professionals and Systems of Care*. Psychiatric Quarterly, 2017. **88**(4): p. 769-785.
53. World Health Organisation (WHO), *Europäischer Aktionsplan für psychische Gesundheit*. 2013, WHO, Regionalkomitee Europa: Cesme, Türkei.
54. Behrens, J., *Evidence-based Nursing and Caring Beiträge der Pflege zur Evidence-Basierung von Gesundheitsförderung und Krankenversorgung* Dr. med. Mabuse, 2008. **175**(5).
55. Satterfield, J.M., et al., *Toward a transdisciplinary model of evidence-based practice*. The Milbank quarterly, 2009. **87**(2): p. 368-390.
56. Martin, P.J., *Hearing voices and listening to those that hear them*. Journal of Psychiatric & Mental Health Nursing, 2000. **7**(2): p. 135-141.
57. Imhof, L., et al. *Agenda für die Pflegeforschung in der Schweiz 2007 - 2017*. Swiss Research Agenda for Nursing (SRAN). 2007.
58. Harris, P.A., et al., *Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support*. Journal of Biomedical Informatics, 2009. **42**(2): p. 377-381.