

BMJ Open

BMJ Open is committed to open peer review. As part of this commitment we make the peer review history of every article we publish publicly available.

When an article is published we post the peer reviewers' comments and the authors' responses online. We also post the versions of the paper that were used during peer review. These are the versions that the peer review comments apply to.

The versions of the paper that follow are the versions that were submitted during the peer review process. They are not the versions of record or the final published versions. They should not be cited or distributed as the published version of this manuscript.

BMJ Open is an open access journal and the full, final, typeset and author-corrected version of record of the manuscript is available on our site with no access controls, subscription charges or pay-per-view fees (<http://bmjopen.bmj.com>).

If you have any questions on BMJ Open's open peer review process please email info.bmjopen@bmj.com

BMJ Open

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: trial protocol of a multicenter randomized controlled trial assessing psychological, neurobiological and health economic outcomes

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2020-040123
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	06-May-2020
Complete List of Authors:	Leichsenring, Falk; University Hospitals Giessen and Marburg Campus Giessen, Steinert, Christiane; University of Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics; International Psychoanalytic University Berlin gGmbH Beutel, Manfred; University Medical Center Mainz, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Feix, Lila Gündel, Harald; University Ulm Medical Centre, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Herrmann, Andrea; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience; Justus-Liebig-Universität Giessen Bender Institute of Neuroimaging Karabatsiakos, Alexander; University of Innsbruck, Clinical Psychology II; Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology Knaevelsrud, Christine; Freie Universität Berlin, Division of Clinical Psychological Intervention, Department of Education and Psychology König, Hans-Helmut; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Department for Health Economics and Health Services Research Kolassa, Iris; Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology Kruse, Johannes; University Hospitals Giessen and Marburg Campus Giessen, Psychosomatics and Psychotherapy Peters, Eva; Justus Liebig Universität Giessen, Psychoneuroimmunology Laboratory, Department of Psychosomatics and Psychotherapy; Charité Universitätsmedizin Berlin, Division for General Internal Medicine, Psychosomatics and Psychotherapy Reese, Jens-Peter; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Reuss, Alexander Salzer, Simone; International Psychoanalytic University Berlin gGmbH; Georg-August-Universität Göttingen, Clinical Psychology and Psychoanalysis Schade-Brittinger, Carmen; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Schuster, Patrick; Justus Liebig Universität Giessen, Department of

	<p>Psychotherapy and Psychosomatics Stark, Rudolf; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience; Justus Liebig University Giessen Bender Institute of Neuroimaging Weidner, Kerstin; Technische Universität Dresden, Department of Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus von Wietersheim, Joern; University Ulm Medical Centre, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Witthöft, Michael; Johannes Gutenberg Universität Mainz, Department of Clinical Psychology, Psychotherapy and Experimental Psychopathology Wöller, Wolfgang Hoyer, Jürgen; Technische Universität Dresden, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy</p>
Keywords:	<p>Adult psychiatry < PSYCHIATRY, Anxiety disorders < PSYCHIATRY, Depression & mood disorders < PSYCHIATRY, Personality disorders < PSYCHIATRY, Suicide & self-harm < PSYCHIATRY</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts



I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ") its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our [licence](#).

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge ("APC") for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which [Creative Commons](#) licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

Other than as permitted in any relevant BMJ Author's Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.

words: 3623

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: trial protocol of a multicenter randomized controlled trial assessing psychological, neurobiological and health economic outcomes*

Leichsenring, F.¹, Steinert, C.^{1,2*}, Beutel, M.³, Feix, L.¹, Gündel, H.⁴, Hermann, A.^{5,6,7}, Karabatsiakos, A.^{8,9}, Knaevelsrud, C.¹⁰, König, H.H.¹¹, Kolassa, I.⁸, Kruse, J.¹², Peters, E.M.J.^{13,14}, Reese, J.P.¹⁵, Reuss A.¹⁵, Salzer, S.^{2,16}, Schade-Brittinger, C.¹⁵, Schuster, P.¹, Stark, R.^{5,6,7}, Weidner, K.¹⁷, von Wietersheim, J.⁴, Witthöft, M.¹⁸, Wöller, W.¹⁹, Hoyer, J.^{20†}

- 1 Justus Liebig University of Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics
- 2 International Psychoanalytic University Berlin
- 3 University Medical Center Mainz, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
- 4 Ulm University Medical Center, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
- 5 Justus Liebig University of Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience
- 6 Justus Liebig University of Giessen, Bender Institute of Neuroimaging
- 7 Philipps University Marburg and Justus Liebig University of Giessen Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB)
- 8 Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology
- 9 University of Innsbruck, Department of Psychology

* Trial registration: DRKS00021142 - https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021142

† shared senior authorship for JH and CS

- 1
2
3 10 Freie Universität Berlin, Division of Clinical Psychological Intervention, Department
4 of Education and Psychology
5
6 11 University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Health Economics and
7 Health Services Research
8
9 12 University Clinic Giessen and Marburg, Philipps University Marburg,
10 Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
11
12
13 13 Justus Liebig University of Giessen, Psychoneuroimmunology Laboratory,
14 Department of Psychosomatics and Psychotherapy
15
16 14 Charité Center 12 Internal Medicine and Dermatology, Division for General Internal
17 Medicine, Psychosomatics and Psychotherapy: Universitätsmedizin Berlin
18
19 15 Philipps University Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials-KKS
20
21 16 Georg-August-University Goettingen, Clinic of Psychosomatic Medicine and
22 Psychotherapy
23
24 17 Technische Universitaet Dresden, Department of Psychotherapy and Psychosomatic
25 Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus
26
27 18 Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Department of Clinical Psychology,
28 Psychotherapy, and Experimental Psychopathology
29
30 19 Wolfgang Wöller, Bonn
31
32 20 Technische Universitaet Dresden, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

44 **Corresponding author**

45
46 Prof. Dr. Falk Leichsenring
47 University of Giessen
48 Department of Psychotherapy and Psychsomatics
49 Ludwigstr. 73
50 353920 Giessen
51 Germany
52 Falk.Leichsenring@psycho.med.uni-giessen.de
53 Tel: +49 6419945660
54 Fax: +49 6419945661
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Introduction: Psychotherapy is the treatment of choice for post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM), but success rates limited.

Methods and analysis: Observer-blind multi-center randomized clinical trial (A-1) comparing enhanced methods of STAIR Narrative Therapy (SNT) and of trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) with each other and a minimal attention waiting list in PTSD-CM. Primary outcome is severity of PTSD (CAPS-5-Total) assessed by masked raters. For SNT and TF-PDT, both superiority and non-inferiority will be tested. Intention-to-treat analysis (primary) and per-protocol analysis (secondary). Assessments at baseline, after 10 sessions, post-therapy/waiting period, and at 6- and 12-months follow-up. Adult patients of all sexes between 18 and 65 years with PTSD related to CM will be included. Continuing stable medication is permitted. To be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy. To be assessed for eligibility: N=600 patients, to be randomly allocated to the study conditions: N=328. Data management, randomization and monitoring will be performed by an independent ECRIN certified data coordinating center for clinical trials (KKS Marburg). Report of adverse events to a Data-Monitoring-and-Safety-Board. Complementing study A-1, four interrelated add-on projects including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) and moderators and mediators of outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

Ethics and dissemination: Approval by the Institutional Review Board of the University of Giessen (AZ 168/19). Following the CONSORT statement for non-pharmacological trials,

1
2
3 results will be reported in peer-reviewed scientific journals and disseminated to patient
4
5 organisations and media.
6

7 **Trial registration:** DRKS 00021142
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Strengths and limitations of this study

- This is the first RCT to enhance and compare the efficacy of STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in PTSD related to childhood maltreatment, with 328 patients to be allocated to the trial.
- Refined methods of SNT and TF-PDT tailoring the treatments more specifically to the patients' needs which includes performing of up to eight additional more flexibly usable sessions will be applied..
- Primary outcome will be the severity of PTSD (CAPS-5-Total).
- The RCT is complemented by add-on projects on treatment integrity, moderators, mediators, neuroimaging, biological parameters and cost-effectiveness.
- The inclusion of only short-term methods of psychotherapy may be a limitation of the study since for some of the severely disordered patients longer-term treatments may be required.

INTRODUCTION

Child maltreatment has long-lasting effects on mental health including the development of mental disorders such as posttraumatic stress disorder (PTSD).¹ Psychotherapy is recommended as first-line treatment for PTSD.² However, survivors of child maltreatment (CM) often show problems in affect regulation and interpersonal relationships leading to high rates of non-response and dropouts.³ For these reasons, trauma-focused methods of psychotherapy have been developed specifically addressing these patients' needs. In STAIR-Exposure, a method of cognitive-behavior therapy (CBT), a skills training in affect and interpersonal regulation (STAIR) is applied before using exposure to traumatic memories (STAIR-Exposure).³ STAIR-Exposure, later modified and called STAIR Narrative Therapy (SNT)⁴ proved to be superior to exposure alone and was associated with less drop-outs.⁵ Although many patients were PTSD-negative after treatment with SNT (61%), only a minority achieved full remission (27%).⁵ Thus, there is a need to further improve treatments for PTSD-CM. As a consequence, SNT has been even more specifically tailored to PTSD-CM.⁴ By focusing on ego-functions this is true for trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) as well ⁶⁻⁸, specifically addressing internal resources, affect regulation and interpersonal relations.^{6,7} Evidence for TF-PDT comes from RCTs ^{7,9} and quasi-experimental studies.^{10,11} TF-PDT and trauma-focused CBT have not yet been compared in PTSD-CM.

AIMS AND OBJECTIVES

The main purpose of the study is to examine the efficacy of SNT and TF-PDT in PTSD-CM, both in relation to each other and to a minimal attention waiting list. In addition, by tailoring the treatments more specifically to the patients' needs by, for example, performing of up to eight additional more flexibly usable sessions, which is a difference to the studies by Cloitre et al.^{3,5}, the efficacy compared to previous RCTs is expected to be enhanced.^{3,5} The treatment procedures are described in refined treatment manuals.^{4,6,12} Another aim of the study is to

1
2
3 improve the psychological and biological understanding of PTSD-CM and to examine the
4
5 cost-effectiveness of the treatments.
6
7
8
9

10 **- insert Figure 1 about here -**
11
12
13

14 **METHODS AND ANALYSIS**

15 **Study Design**

16
17 A research network (“ENHANCE”) has been established encompassing an interrelated group
18
19 of studies on PTSD-CM (Figure 1; [www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php)
20
21 [posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php)).
22
23 In a central randomized clinical multi-center trial (A-1), SNT and TF-PDT will be compared.
24
25 As an additional control, a minimal attention waiting list (MA-WL) will be included.³ To
26
27 control for researcher allegiance both experts in CBT and PDT will be included on an equal
28
29 basis as well as the senior authors of the treatment manuals (adversarial collaboration.¹³ Four
30
31 add-on studies (B-1, B-2, B-3, B-4) are closely related to A-1 and with each other by
32
33 including sub-samples of A-1 (Figure 1).
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

42 **- insert Figure 2 about here -**
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

47 **Study Setting**

48
49 Five university cities in Germany will participate in the RCT, with one institution in each city
50
51 representing SNT and another TF-PDT; each institution will also establish a MA-WL (Figure
52
53 2 and 3).
54
55
56
57
58
59
60

59 **Inclusion Criteria**

1
2
3 Outpatients of all sexes with the primary diagnosis of PTSD related to CM by a caretaker or
4 person in authority over them before the age of 18 years; age: 18 to 65 years.
5
6
7
8
9

10 **Exclusion Criteria**

11
12 To be excluded from A-1: current psychotic disorders, ongoing abuse, acute suicidality in the
13 previous 3 months requiring hospitalization or referral to an emergency room, substance
14 dependence not in remission for at least 3 months, borderline personality disorder,
15 dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions
16 incompatible with psychotherapy, and concurrent psychotherapy. While continuation of
17 pharmacotherapy is permitted as long as it has been ongoing for at least 3 months prior to
18 study entry, neither (newly applied) additional pharmacotherapy nor (concurrent)
19 psychotherapy are permitted.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 **Treatments**

34
35 **STAIR Narrative Therapy:** SNT is a manual-guided modular and sequential form of CBT.

36
37 In the first 8 sessions patients are trained in emotional and interpersonal skills, followed by 8
38 further sessions of modified narrative prolonged exposure.^{3,4} Two interventions have been
39 added to standard prolonged exposure, that is 'grounding' exercises immediately after
40 exposure and cognitive reappraisal of the trauma focusing on interpersonal schemes.⁴
41
42
43
44
45

46 Between sessions, repeated practice of interpersonal skills is performed.⁴ The existing RCTs
47 of SNT encompassed 16 sessions.^{3,5} In order to further improve the efficacy of the treatment,
48 a more flexible application of SNT has recently been presented.⁴ This flexible protocol allows
49 for (a) skipping protocol sessions, (b) repeating sessions and (c) having non-protocol
50 sessions.⁴ There are three constraints, that is three sessions of skills training in emotion
51 regulation, four sessions of skills training in interpersonal functioning, five sessions of
52 narrative work and two sessions that bookend the treatment (14 sessions) are mandatory.
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Between two and ten further additional sessions may be carried out for a maximum of 24
4
5 sessions (16+8).⁴
6
7
8
9

10 **Manual-guided TF-PDT:** Following a psychodynamic approach ¹⁴, manual-guided TF-
11
12 PDT puts a specific focus on ego-functions, specifically on affect regulation, resources and
13
14 interpersonal relationships. ⁶⁻⁸ Specific treatment techniques are used to stabilize the patients,
15
16 such as establishing a secure alliance and strengthening the patient's feeling of control (e.g.
17
18 by informing the patient about the disorder and the treatment). In addition, imaginative
19
20 techniques, inner child work ^{6,15}, and techniques to manage dissociative states and to improve
21
22 mentalization are applied on a psychodynamic basis.⁶ In order to foster working-through from
23
24 a psychodynamic perspective ^{16,17}, patients are encouraged to also apply these techniques
25
26 between sessions.^{6,16,17} The interventional style is more active and supportive and less neutral
27
28 than in classical psychoanalysis.⁶ Regressive transferences are avoided. Repairing ruptures in
29
30 the alliance may be necessary.¹⁸ After achieving control over emotional responses, traumatic
31
32 memories may be processed.⁶ Instead of working through traumatic experiences in the "here-
33
34 and-now" of the transference, techniques are used for working them through in the "there-
35
36 and-then", for example by the screen technique.⁶ As SNT, TF-PDT will encompass up to 24
37
38 sessions. Finally, conscious and unconscious conflicts may be addressed by the
39
40 psychodynamic techniques of confrontation, clarification and interpretation.⁶
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 As major differences between SNT and TF-PDT, exposure is not mandatory and less
4 intensively applied in TF-PDT, TF-PDT is less strictly structured, and role plays, diaries, and
5 assertiveness training are not included. Instead, TF-PDT emphasizes positive self
6 representations and imaginations, the therapeutic alliance, mentalization, and the handling of
7 transference and countertransference; in addressing conflicts confrontation, clarification and
8 interpretation may be used.
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

20 **Therapists**

21
22 Psychotherapists are required to have an advanced or completed training in either CBT or
23 psychodynamic therapy. For the trial, they will be specifically trained in either SNT or TF-
24 PDT by experts of the respective approach. No therapist will apply both SNT and TF-PDT.
25
26
27
28
29
30

31 **Minimal Attention Waiting List Group**

32
33 In the MA-WL group patients will wait for treatment for 24 weeks, corresponding to the
34 duration of SNT and TF-PDT. Minimal attention includes regular phone calls every four
35 weeks to check the patients' status³, also carried out for ethical reasons. In order to maintain
36 masking, telephone calls will be carried out by a person involved neither in outcome
37 assessment nor in treatment. After the waiting period, participants may choose either SNT or
38 TF-PDT. The post-treatment data of the MA-WL will not be included in data analysis.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

50 **Stopping Rules**

51
52 For the individual patient treatment may be terminated in case of adverse events (AE's),
53 serious adverse events (SAE's) or non-compliance and must be terminated in case of patient
54 withdrawing consent or investigator terminating treatment. A single center may be excluded
55 in case of unsatisfactory enrolment or data collection, accumulated (S)AEs, or major failures
56
57
58
59
60

1
2
3 to adhere to the study protocol. The study as a whole may be terminated in case of
4
5 accumulated (S)AEs or change of risk-benefit considerations.
6
7
8
9

10 **Monitoring and Treatment Fidelity**

11 All treatment sessions will be audio-taped and checked for treatment integrity during
12
13 supervisory sessions by specifically trained and experienced supervisors in each center. In
14
15 addition, treatment integrity will be empirically examined in a specific project (B-1, Figure 1).
16
17
18
19
20
21
22

23 **- insert Table 1 about here-**
24
25
26
27
28

29 **Primary Outcome**

30
31 Primary outcome will be the total score of the Clinician-Administered PTSD scale CAPS-5,
32
33 ¹⁹, assessed by masked raters (Table 1), From a patient perspective severity of PTSD
34
35 symptoms is highly relevant. A lower CAPS-5 value signifies less symptoms.
36
37
38
39
40

41 **Secondary Outcomes**

42 Remission (CAPS-5-Total <20), response (50%-reduction of CAPS-5- total-score ¹⁹, complex
43
44 PTSD ²⁰, dissociative symptoms ²¹, depression ²², Clinical Global Impression rating for
45
46 improvement CGI-I, ²³, mentalization ²⁴, attachment ²⁵, personality organization ²⁶, and
47
48 number of treatment drop-outs. To assess traumatic events, the Life Event Checklist (LEC)
49
50 will be used.²⁷
51
52
53
54
55

56 **Participant Timeline**

57
58
59
60

Both SNT and TF-PDT encompass up to 24 weekly sessions (Figure 2). Follow-up examinations will be carried out posttherapy (waiting list: after 24 weeks), 6 and 12 months after treatment termination.

- insert Figure 3 about here -

Hypotheses

SNT is empirically well supported and among the most efficacious treatments for PTSD-CM.^{3,5} On the other hand research has emerged suggesting that methods of psychotherapy focusing on interpersonal relationships without emphasizing trauma exposure may be as efficacious as methods emphasizing exposure.^{28,29} We expect this to be true for manualized TF-PDT, too. For this reason, we will examine both superiority of any of the two therapies over the other and non-inferiority of TF-PDT compared to SNT. First evidence suggests that PDT may be superior to CBT (SNT) in measures of mentalization.³⁰ To directly examine the efficacy of both SNT and TF-PDT (assay sensitivity), they will be tested against a MA-WL.

Statistical Analysis

Analysis populations

The primary non-inferiority analysis will be performed in the ITT population of all randomized patients, a secondary analysis in the per-protocol population (PP).³¹ PP is a subset of the ITT population for whom no major protocol violations were reported. All tests of superiority will be performed in the ITT population,

Multiple testing procedure

To control for the familywise error rate (FWER), we apply both sequential testing and alpha splitting. We denote by μ_X the mean of CAPS-5-total posttherapy in study group X =SNT, TF-PDT, MA-WL.

1. The null hypotheses $H01: \mu_{\text{SNT}} = \mu_{\text{TF-PDT}} = \mu_{\text{MA-WL}}$ will be tested with an ANOVA at alpha level 0.05.
2. If $H01$ can be rejected, $H02: \mu_{\text{SNT}} \geq \mu_{\text{MA-WL}}$ and $H03: \mu_{\text{TF-PDT}} \geq \mu_{\text{MA-WL}}$ will be tested by t-tests at a one-sided alpha level of 0.025. Due to the closed testing principle, this controls for the FWER. Only if both $H02$ and $H03$ can be rejected, the following comparisons between SNT and TF-PDT will be performed.
3. If $H01$, $H02$ and $H03$ can be rejected, we can keep testing at $\alpha=0.05$ due to sequential testing. $\alpha=0.05$ will be splitted in two equal parts (0.025) to allow simultaneous testing of non-inferiority of TF-PDT to SNT and superiority of SNT over TF-PDT.
 - a. The non-inferiority null hypotheses $H04: \mu_{\text{TF-PDT}} > \mu_{\text{SNT}} + \delta$ (δ = non-inferiority margin, see below), will be tested at a one-sided alpha-level of 0.0125.
 - i. Furthermore, if $H04$ can be rejected in the ITT population, the superiority null hypothesis $H05: \mu_{\text{TF-PDT}} \geq \mu_{\text{SNT}}$ will be tested at a one-sided alpha-level of 0.0125. By the closed testing principle, this procedure ($H05$ only after $H04$) controls for the FWER.
 - b. The superiority null hypothesis $H06: \mu_{\text{SNT}} \geq \mu_{\text{TF-PDT}}$ will be tested at a one-sided alpha-level of 0.0125. If $H06$ can be rejected, SNT will be declared superior to TF-PDT. - The case where both $H04$ and $H06$ are rejected (i.e. both non-inferiority of TF-PDT and superiority of SNT) signifies that, although

there is a statistically significant difference in favor of SNT, the difference is regarded as below the margin of clinical relevance.

Choice of noninferiority-margin δ

We set the non-inferiority margin for the acceptable difference between TF-PDT and SNT post-therapy in the CAPS-5-total to 8 points. This is consistent with recent recommendations to regard a difference of 10 points as a minimal clinically important difference (MCID) in CAPS-5^{32,33} and to use one half of a standard deviation of baseline scores as an MICD³⁴ ($19/2=9.5$).⁵ The MCID can be used as an estimate of what is a clinically meaningful difference between FT-PDT and SNT, allowing for sample size calculation.³⁵

Sample size and power calculation

We aim at a total power of 80% to either demonstrate non-inferiority of TF-PDT or superiority of SNT. This total power is estimated as the power of rejecting H01, H02 and H03 in steps 1 and 2 multiplied by the power to reject one of the null hypotheses H04, H05, H06 in steps 3a and 3b. For a power of 80% in testing H04 at one-sided alpha-level of 0.0125 with $\delta=8$, 109 patients are required in each TF-PDT and SNT. Assuming an actual difference of 8 between μ_{SNT} and $\mu_{\text{TF-PDT}}$, a power of 80% in the superiority test of either H05 (in step 3ai) or H06 (in step 3b) at one-sided alpha-level of 0.0125 will be achieved by this sample size.

Cloitre et al. reported a difference in CAPS-total between μ_{SNT} and μ_{WL} of 31.³ With 2 x 109 patients and additional 50 patients in the MA-WL group, we expect a power above 99.9% for rejection of H01, H02 and H03, assuming differences of 30 (this even holds for a difference of $22 = 30 - \delta$).

To account for a drop-out rate of 15% in the treatment groups and of 11 % in the waiting list group^{3,5}, 129 patients in each treatment group plus 56 in the WL group are required. As 20 additional waiting list patients are required for the projects B2 and B3, the drop-outs in the MA-WL are well compensated for. In total, 328 patients are required ($2 \times 129 + 50 + 20$). If attrition rates are higher than expected, more participants may be included to achieve the planned power.

Recruitment

The participating institutions provide established outpatient clinics for recruiting, screening and treating patients. Cloitre et al. recruited a mean of 2.5 PTSD-CM patients per month using one center.^{3,36} Thus, with 10 recruiting centers in five cities the necessary sample size will be realistically achieved within 18 months. For this purpose, additional measures will be applied such as informing about the study in mass media (e.g. newspapers, radio, social media), in psychotherapeutic and psychiatric clinics, in practitioners' private practices, and by using flyers and a homepage informing about the study.

Assignment

Only eligible patients are randomly assigned with a fixed unbalanced ratio (SNT vs. TF-PDT vs. MA-WL) of 3:3:1 (with the exception of one center where due to the need of additional MA-WL patients for subproject B3 the ratio will be 5:5:6). The randomization will be stratified by center, gender, and severity of PTSD (CAPS-5-total < 60 vs. CAPS-5-Total \geq 60) applying list randomization with randomly permuted block sizes. The lists are generated using an R script developed by KKS. KKS will use a central email-based randomization service to inform about the randomization result (Figure 2). The research team enrolling participants

1
2
3 and the therapists treating patients will not be involved in the randomization or allocation
4
5 process.
6
7
8
9

10 11 **Masking**

12
13
14 Trained interviewers assessing the primary outcome (CAPS-5) will be masked with regard to
15
16 study condition. Information about the condition the participant was allocated to will not be
17
18 disclosed to the interviewers. In addition, patients are instructed not to talk about their
19
20 treatment during assessment.
21
22
23
24
25

26 27 **Data Collection Methods**

28
29 Only measures with established reliability and validity will be used (Table 1). Interviewers
30
31 will be trained and inter-rater reliability will be determined. All study findings will be
32
33 documented in a case report form (CRF). In each center, the local investigator is responsible
34
35 for ensuring that the CRFs are completed correctly and that entries can be verified against
36
37 source data.
38
39
40
41
42
43

44 45 **Data Management**

46
47 An electronic case report form (e-CRF/EDC-System) for data collection and documentation,
48
49 hosted by KKS Marburg will be used. Data will be entered directly via web browser into the
50
51 e-CRF and are transferred via encryption (HTTPS (TSL/SSL)) to the central database. After
52
53 completion of data entry checks for plausibility, consistency and completeness of the data will
54
55 be performed. Based on these checks, queries will be produced combined with the queries
56
57 generated by visual control. All missing data or inconsistencies will be reported to the
58
59 center(s) and clarified by the responsible local investigator. All data management activities
60

1
2
3 will be performed according to the current Standard Operating Procedures (SOPs) of the
4
5 KKS. Each local investigator will be provided with an Investigator Site File (ISF) by KKS
6
7 Marburg before start of the study. This file contains all relevant documents necessary to
8
9 conduct the study. This file and associated study-related documents will be safely archived
10
11 after termination of the study for at least 10 years. All original patient files will be stored for
12
13 the longest possible time permitted by the regulations at the respective hospital or research
14
15 institute.
16
17
18
19
20
21
22

23 **Plans to promote Participant Retention**

24
25 In an introductory interview before treatment start patients will be informed about the disorder
26
27 and the treatment.³⁷ Patients in MA-WL will be regularly contacted via phone.³ A similar
28
29 approach will be applied for patients during the follow-up period, following a standardized
30
31 protocol (no therapy provided, interview only). In addition, patient representatives will be
32
33 included in a patient advisory board during the study to be consulted in questions of
34
35 recruiting, informing patients and minimizing dropouts (Figure 1). Reasons for dropping out
36
37 will be assessed by the Drop-Out Inventory (Progrid, 2017).
38
39
40
41
42
43

44 **Data Monitoring**

45
46 Monitoring will be carried out by KKS Marburg, including an initiation visit and one close-
47
48 out visit. Trial centers which successfully recruited patients will be monitored once a year
49
50 according to the SOPs from the KKS Marburg. Monitoring, quality assurance and data
51
52 management will be continuously conducted by the KKS Marburg. A risk-based approach
53
54 will be used, implying that data monitoring will be continuously performed via quality reports
55
56 of the data management, combined with central and on-site monitoring.
57
58
59
60

Safety and Harms

An independent Data Monitoring and Safety and Board (DMSB) has been established, consisting of a patient representative, a representative of CBT, and a representative of psychodynamic therapy. Adverse events (AE, any untoward medical occurrence) and serious adverse events (SAE, e.g. self-harm, suicide, hospitalization, death) will be documented and reported to the DMSB. The safety analysis will be based on the as-treated sample, i. e. patients having received at least one treatment session or who have been randomized to the MA-WL will be evaluated for safety data.

Ancillary and post-trial care

The participating centers will offer ancillary and post-trial care if required.

ADD-ON PROJECTS

Project B-1 (treatment integrity, moderators and mediators)

To empirically examine treatment integrity three sessions will be randomly selected from each treated patient, one from the early, one from the middle and one from the late phase of treatment. These sessions will be rated by masked and trained raters with regard to treatment integrity by use of the Comparative Psychotherapy Process Scale³⁸ and by treatment specific check lists that include core interventions. In addition to treatment integrity, B-1 will study moderators (e.g. type and duration of CM , personality organization²⁶, therapy expectancies³⁹ and mediators of outcome (e.g. therapeutic alliance⁴⁰, mood regulation⁴¹, mentalization²⁴, and attachment²⁵). To examine whether the latter variables represent mediators of outcome, they will be additionally assessed after session 10 (Table 1) to see if they show changes prior to changes in outcome.⁴²

Project B-2 (biological parameters)

1
2
3 In a subgroup of patients from A-1 (60 from each TF-PDT, SNT and MA-WL), B-2 will
4 examine biological parameters of PTSD-CM before therapy, after therapy and 6 and 12
5 months post therapy. Biomaterials will include cellular (peripheral blood mononuclear cells,
6 PBMC) and fluid peripheral blood components (serum, plasma), hair-follicle cells, cell-free
7 hair samples, and buccal cells. The primary outcomes will be DNA integrity of genomic DNA
8 in PBMC.⁴³ Secondary outcomes include serum levels of the neuroplasticity marker Brain
9 Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein and the epigenetic regulation of the BDNF
10 gene, biomarkers of oxidative stress in blood serum and telomere length in PBMC-derived
11 lymphocytes.⁴⁴⁻⁴⁶

26 **Project B-3 (neuroimaging)**

27
28 In B-3 structural and functional neural changes will be examined in 87 patients of the
29 treatment study and in 29 healthy controls by functional magnetic resonance imaging,
30 including several experimental tasks (behavioral pattern separation task⁴⁷, cognitive and
31 emotional stroop task⁴⁸, cognitive emotion regulation task, fear conditioning task⁴⁹). In
32 addition, brain structural measures will be applied (gray matter volume, structural integrity of
33 white matter tracts).

45 **Project B-4 (health economic analysis)**

46
47 Direct and indirect costs will be measured by the Service Receipt Inventory (CSSRI)⁵⁰,
48 utilities by the EuroQol (EQ-5D).⁵¹ Health care utilisation will be monetarily valued by unit
49 costs. Economic outcomes include the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and cost-
50 effectiveness acceptability curves (CEACs) based on net-benefit regression to adjust for
51 potential confounding.⁵²

1
2
3 The sub-projects B-1 - B-4 will allow, for example, to relate specific treatment elements or
4 biological parameters of PTSD-CM to treatment effects and cost-effectiveness.
5
6
7
8
9

10 **Ethics and Dissemination**

11 The trial was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the University of Giessen
12 (AZ 168/19). Patients will be informed of procedures, are required to give informed consent
13 and may withdraw at any point with no disadvantage. Dissemination of results will be ensured
14 by (1) publishing both treatment manuals and study results, (2) including patient
15 representatives, (3) informing patients and general public about the results.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 **Amendments**

28 Any modifications to the protocol which may have an impact on the execution of the study,
29 potential benefit of the patient or may affect patient safety including changes of study
30 objectives, study design, patient population, sample sizes, study procedures, or significant
31 administrative aspects will require a formal amendment to the protocol and will be submitted
32 to the IRB.
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

43 **Confidentiality**

44 The “REGULATION (EU) 2016/679 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE
45 COUNCIL of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing
46 of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC
47 (General Data Protection Regulation)” will be noted by all parties involved. All study-related
48 information will be stored securely at the study site. All participant information will be stored
49 in locked file cabinets in areas with restricted access.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Current Study Status

Trial preparation started in February 2019 (e.g. administrative issues, recruiting and training of interviewers and therapists). Recruiting is scheduled to begin in June 2020.

For peer review only

1
2
3 **Funding:** The study is funded by the German Federal Ministry of Education and Research
4
5 (BMBF) – 01KR1801A
6

7 **Patient involvement:** representatives of patient organizations were involved in developing
8
9 the trial
10

11
12 **Roles and Responsibilities/Contributorship:** FL, CS, JK, JH, WW conceived of the study,
13
14 MB, LF, HG, AH, CK, HK, AK, IK, EMJP, JPR, SS, CSB, PS, RS, KW, JvW, MW reviewed
15
16 the study design and contributed to study implementation. CSB, AR (KKS) provided
17
18 statistical expertise and will conduct the primary statistical analysis. All authors contributed to
19
20 refinement of the study protocol and approved the final manuscript.
21
22
23

24
25 **Sponsor and Funder:** BMBF had no role in the design of this study and will not have any
26
27 role during the execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.
28
29

30 **Declaration of Interests:** No conflicts of interest to declare.
31
32

33
34 **Ethics approval:** The trial has been approved by the Institutional Review Board (IRB) of the
35
36 University of Giessen (AZ 168/19).
37
38

39
40 **Trial registration:** Trial registration: DRKS00021142 - Deutsches Register Klinischer
41
42 Studien
43

44
45 https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00
46
47 021142
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Table 1: Assessment instruments and time of assessment of Study A 1

Purpose	Domain	Instrument	Perspective	Pre-treatment	after 10 sessions/ weeks	Post-treatment	6-/12-months follow-up
Screening and diagnostic classification	Inclusion criteria, exclusion criteria	SCID-5-CV ⁵³ SCID-5-PD Disorder ⁵⁴	trained raters	x			
		CAPS-5 ¹⁹	masked raters	x	x	x	x
		LEC ²⁷	masked rater	x			
Primary Outcome	Remission	CAPS-5-Total <20 ¹⁹	masked raters			x	x
	Response	50%-reduction of CAPS-5-total-score ¹⁹	masked raters			x	x
	Complex PTSD	ITQ ²⁰	patient	x	x	x	x
	Dissociative symptoms	DES ²¹	patient	x	x	x	x
	Clinical Global Impression-Improvement	CGI-I ²³	interviewer	x		x	x
	Depression	BDI-II ²²	patient	x		x	x
	Mentalization	MZQ ²⁴	patient	x	x	x	x
	Attachment	ECR-RD ²⁵	patient	x	x	x	x
	Level of personality identity integration and object relations	BPI ²⁶	patient	x	x	x	x
	Costs	CSSRI ⁵⁰	patient	x		x	x
Utilities/ Quality of life	EQ-5D ⁵¹	patient	x		x	x	
Moderators and Mediators	Helping alliance	HAQ ⁴⁰	patient		x	x	

	Therapy expectancies	PATHEV ³⁹	patient	x			
	Negative mood regulation	Negative Mood Regulation Scale ⁴¹	patient	x	x	x	x
	Trauma history	CTQ ⁵⁵	patient	x			
	Treatment adherence & competence	CPPS ³⁸ treatment specific check-list	independent rater		randomly selected sessions		
Drop-out	Reasons for dropping out	Drop-Out Inventory (Progrid, 2017)	patient		time of dropping out		

BDI-II: Beck Depression Inventory II²², BPI:(Borderline Personality Inventory²⁶, CAPS: Clinician Administered PTSD Scale¹⁹, CGI-I (Clinical Global Impression Scale. Improvement²³, CSSRI: Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory^{50,55}, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire⁵⁷, ECR-RD: Experiences in Close Relationships- Revised²⁵, EQ-5D: EuroQol Questionnaire^{58,60}, HAQ: Helping Alliance Questionnaire⁴⁰, ITQ: International Trauma Questionnaire²⁰, Mentalization Questionnaire²⁴, NMRS: Negative Mood Regulation Scale⁴¹, PATHEV: Therapy Expectancies Scale³⁹, SCID-5- CV: Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician version⁵³, SCID-5-PD: Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder⁵⁴

References

1. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, et al. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* Jan 03 2009;373(9657):68-81.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder - NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng116 2018.
3. Cloitre M, Koenen KC, Cohen LR, Han H. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1067-1074.
4. Cloitre M, Henn-Haase C, Herman JL, Jackson C, Kaslow N, et al. A multi-site single-blind clinical study to compare the effects of STAIR Narrative Therapy to treatment as usual among women with PTSD in public sector mental health settings: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* May 29 2014;15:197.
5. Cloitre M, Stovall-McClough KC, Nooner K, Zorbas P, Cherry S, et al. Treatment for PTSD related to childhood abuse: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* Aug 2010;167(8):915-924.
6. Woeller W, Leichsenring F, Leweke F, Kruse J. Psychodynamic psychotherapy for posttraumatic stress disorder related to childhood abuse--Principles for a treatment manual. *Bull Menninger Clin* Winter 2012;76(1):69-93.
7. Steinert C, Bumke PJ, Hollekamp RL, Larisch A, Leichsenring F, et al. Resource activation for treating post-traumatic stress disorder, co-morbid symptoms and impaired functioning: a randomized controlled trial in Cambodia. *Psychol Med* Feb 2017;47(3):553-564.
8. Bellak L, Hurvich M, Gediman H. *Ego functions in schizophrenics, neurotics, and normals*. New York: Wiley; 1973.
9. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* Oct 1989;57(5):607-612.
10. Sachsse U, Vogel C, Leichsenring F. Results of psychodynamically oriented trauma-focused inpatient treatment for women with complex posttraumatic stress disorder (PTSD) and borderline personality disorder (BPD). *Bull Menninger Clin* Spring 2006;70(2):125-144.
11. Levi O, Bar-Haim Y, Kreiss Y, Fruchter E. Cognitive-Behavioural Therapy and Psychodynamic Psychotherapy in the Treatment of Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder: A Comparative Effectiveness Study. *Clin Psychol Psychother* Jul 2016;23(4):298-307.
12. Levitt JT, Malta LS, Martin A, Davis L, Cloitre M. The flexible application of a manualized treatment for PTSD symptoms and functional impairment related to the 9/11 World Trade Center attack. *Behav Res Ther* Jul 2007;45(7):1419-1433.

- 1
2
3 **13.** Mellers B, Hertwig R, Kahneman D. Do frequency representations eliminate
4 conjunction effects? An exercise in adversarial collaboration. *Psychol Sci*
5 2001;12:269-275.
- 6
7 **14.** Gabbard GO. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice* Washington, DC American
8 Psychiatric Press; 2000.
- 9
10 **15.** Levis B, McMillan D, Sun Y, He C, Rice DB, et al. Comparison of major depression
11 diagnostic classification probability using the SCID, CIDI, and MINI diagnostic
12 interviews among women in pregnancy or postpartum: An individual participant data
13 meta-analysis. *Int J Methods Psychiatr Res* Dec 2019;28(4):e1803.
- 14
15 **16.** Stricker G. Using homework in psychodynamic psychotherapy. *Journal of*
16 *Psychotherapy Integration* 2006;16:219-237.
- 17
18 **17.** Freud S. Remembering, repeating and working through. In: Strachey J, ed. *The standard*
19 *edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*. Vol 12. London:
20 Hogarth; 1914:147-156.
- 21
22 **18.** Muran JC, Safran JD, Samstag LW, Winston A. Evaluating an alliance-focused
23 treatment for personality disorders. *Psychotherapy* 2005; 42:532-545.
- 24
25 **19.** Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, et al. The
26 development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* Jan
27 1995;8(1):75-90.
- 28
29 **20.** Cloitre M, Shevlin M, Brewin CR, Bisson JI, Roberts NP, et al. The International
30 Trauma Questionnaire: development of a self-report measure of ICD-11 PTSD and
31 complex PTSD. *Acta Psychiatr Scand* Dec 2018;138(6):536-546.
- 32
33 **21.** Spitzer C, Stieglitz RD, Freyberger H. *Fragebogen zu dissoziativen Symptomen (FDS) -*
34 *German adaptation of the Dissociative Experience Scale (E. Bernstein-Carlson und*
35 *F. W. Putnam)*. Göttingen: Hogrefe; 2005.
- 36
37 **22.** Beck AT, Bhar SS, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II.*
38 2nd ed. San Antonio 1996.
- 39
40 **23.** Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health,*
41 *Education, and Welfare publication (ADM)*. Rockville, Md: National Institute of
42 Mental Health; 1976.
- 43
44 **24.** Hausberg MC, Schulz H, Piegler T, Happach CG, Klopper M, et al. Is a self-rated
45 instrument appropriate to assess mentalization in patients with mental disorders?
46 Development and first validation of the mentalization questionnaire (MZQ).
47 *Psychother Res* 2012;22(6):699-709.
- 48
49 **25.** Ehrental JC, Dinger U, Lamla A, Funken B, Schauenburg H. [Evaluation of the
50 German version of the attachment questionnaire "Experiences in Close Relationships--
51 Revised" (ECR-RD)]. *Psychother Psychosom Med Psychol* Jun 2009;59(6):215-223.
- 52
53 **26.** Leichsenring F. Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a
54 self-report instrument for assessing borderline personality organization. *J Pers Assess*
55 Aug 1999;73(1):45-63.
- 56
57
58
59
60

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
27. Gray MJ, Litz BT, Hsu JL, Lombardo TW. Psychometric properties of the life events checklist. *Assessment* Dec 2004;11(4):330-341.
28. Markowitz JC, Petkova E, Neria Y, Van Meter PE, Zhao Y, et al. Is Exposure Necessary? A Randomized Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* May 2015;172(5):430-440.
29. Foa EB, McLean CP, Zang Y, Rosenfield D, Yadin E, et al. Effect of Prolonged Exposure Therapy Delivered Over 2 Weeks vs 8 Weeks vs Present-Centered Therapy on PTSD Symptom Severity in Military Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* Jan 23 2018;319(4):354-364.
30. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, et al. Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1027-1040.
31. Manley BJ, Arnolda GRB, Wright IMR, Owen LS, Foster JP, et al. Nasal High-Flow Therapy for Newborn Infants in Special Care Nurseries. *N Engl J Med* May 23 2019;380(21):2031-2040.
32. Schnurr PP, Friedman MJ, Engel CC, Foa EB, Shea MT, et al. Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: a randomized controlled trial. *JAMA* Feb 28 2007;297(8):820-830.
33. Stefanovics EA, Rosenheck RA, Jones KM, Huang G, Krystal JH. Minimal Clinically Important Differences (MCID) in Assessing Outcomes of Post-Traumatic Stress Disorder. *Psychiatr Q* Mar 2018;89(1):141-155.
34. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* May 2003;41(5):582-592.
35. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA* Oct 1 2014;312(13):1342-1343.
36. Cloitre M. personal communication. 07/29/2017
37. Swift J.K., Greenberg RP, Whipple JL, Kominiak N. Practice Recommendations for Reducing Premature Termination in Therapy *Prof Psychol Res Pr* 2012;43:79-87.
38. Hilsenroth JM, Blagys MD, Ackerman SJ, Bonge DR, Blais MA. Measuring psychodynamic-interpersonal and cognitive-behavioral techniques: development of the Comparative Psychotherapy Process Scale. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2005;42:360-356.
39. Schulte D. Messung der Therapieerwartung und Therapieevaluation von Patienten (PATHEV) [Measuring patient therapy expectation and evaluation] *Z Klin Psychol Psychother* 2005;34 176-187
40. Luborsky L, Barber JP, Siqueland L, Johnson S, Najavits LM, et al. The Revised Helping Alliance Questionnaire (HAQ-II) : Psychometric Properties. *J Psychother Pract Res* Summer 1996;5(3):260-271.

- 1
2
3 **41.** Cantanzaro SJ, Mearns J. Measuring generalized expectations for negative mood
4 regulation: Initial scale development and implications. *J Pers Assess* 1990;54 546-563.
- 5
6 **42.** Kazdin A. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Ann Rev*
7 *Clin Psychol* 2007;3:1-27.
- 8
9 **43.** Morath J, Moreno-Villanueva M, Hamuni G, Kolassa S, Ruf-Leuschner M, et al. Effects
10 of psychotherapy on DNA strand break accumulation originating from traumatic
11 stress. *Psychother Psychosom* 2014;83(5):289-297.
- 12
13 **44.** Harb H, Gonzalez-de-la-Vara, M., Thalheimer, L., Klein, U., Renz, H., Rose, M., et al. .
14 Assessment of Brain Derived Neurotrophic Factor in hair to study stress responses: A
15 pilot investigation. *Psychoneuroendocrinology* 2017;86 134-143
- 16
17 **45.** Boeck C, Koenig, A. M., Schury, K., Geiger, M. L., Karabatsiakis, A., Wilker, S., et al.
18 Inflammation in adult women with a history of child maltreatment: The involvement
19 of mitochondrial alterations and oxidative stress *Mitochondrion* 2016;30 197-207.
- 20
21 **46.** Vasconcelos-Moreno MP, Fries GR, Gubert C, Dos Santos B, Fijtman A, et al.
22 Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of
23 Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J*
24 *Neuropsychopharmacol* Jun 1 2017;20(6):445-454.
- 25
26 **47.** Stark SM, Yassa, M. A., Lacy, J. W., & Stark, C. E. . A task to assess behavioral pattern
27 separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment
28 *Neuropsychologia* 2013;51 2442-2449.
- 29
30 **48.** Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer N, de Ruiters MB, Elzinga BM, et al. Treatment effects
31 on insular and anterior cingulate cortex activation during classic and emotional Stroop
32 interference in child abuse-related complex post-traumatic stress disorder. *Psychol*
33 *Med* Nov 2012;42(11):2337-2349.
- 34
35 **49.** Hermann A, Stark R, Milad MR, Merz CJ. Renewal of conditioned fear in a novel
36 context is associated with hippocampal activation and connectivity. *Soc Cogn Affect*
37 *Neurosci* Sep 2016;11(9):1411-1421.
- 38
39 **50.** Roick C, Kilian R, Matschinger H, Bernert S, Mory C, et al. German adaptation of the
40 client sociodemographic and service receipt inventory - an instrument for the cost of
41 mental health care. *Psychiatr Prax* 2001;28 Suppl 2:S84-90.
- 42
43 **51.** Group EuroQoL. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality
44 of life *Health Policy Educ* 1990;16:199-208.
- 45
46 **52.** Hoch JS, Rockx MA, Krahn AD. Using the net benefit regression framework to
47 construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of
48 external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of
49 "community acquired" syncope. *BMC health services research* 2006 2006;6:68.
- 50
51 **53.** First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RLS. *Structured Clinical Interview for*
52 *DSM-5 Disorders - Clinician Version (SCID-5-CV)*.
53 [https://psycentre.apps01.yorku.ca/wp/structured-clinical-interview-for-dsm-5-](https://psycentre.apps01.yorku.ca/wp/structured-clinical-interview-for-dsm-5-disorders-clinician-version-scid-5-cv/2016)
54 [disorders-clinician-version-scid-5-cv/2016](https://psycentre.apps01.yorku.ca/wp/structured-clinical-interview-for-dsm-5-disorders-clinician-version-scid-5-cv/2016).
- 55
56
57
58
59
60

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
54. First MB, Williams, J. B. W., Benjamin, L. S., & Spitzer, R. L. . *User's Guide for the SCID-5-PD (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder)* Arlington, VA American Psychiatric Association 2015.
55. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse and Neglect* Feb 2003;27(2):169-190.
56. Chisholm D. KM, Knudsen HC, Amaddeo F, Gaité L, van Wijngaarden, B. Client Socio-Demographic and Service Receipt Inventory - European Version: development of an instrument for international research. EPSILON Study 5. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Brit J Psychiatry* 2000;Suppl:S28-33.
57. Bernstein DP, Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., et al. . Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27 169-190.
58. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
59. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-1108.
60. von der Schulenburg JM, Claes, C, Greiner, W, Uber, A. Die deutsche Version des Euro-Qol-Fragebogens [The German version of the Euro-Qol Questionnaire]. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998;6 3-20.

Figure 1: Structure of the ENHANCE network

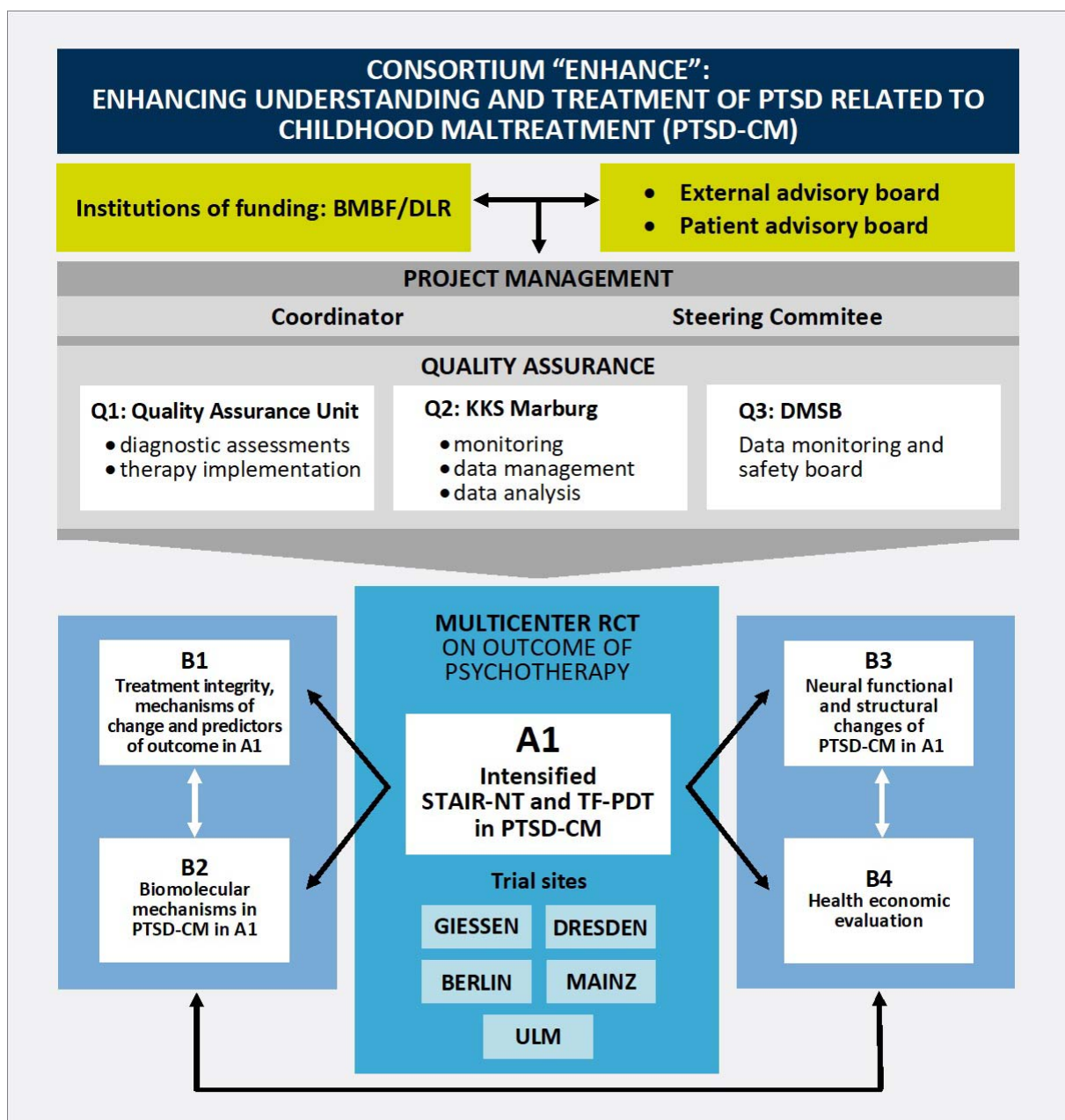


Figure 2: Design of the randomized clinical trial A-1

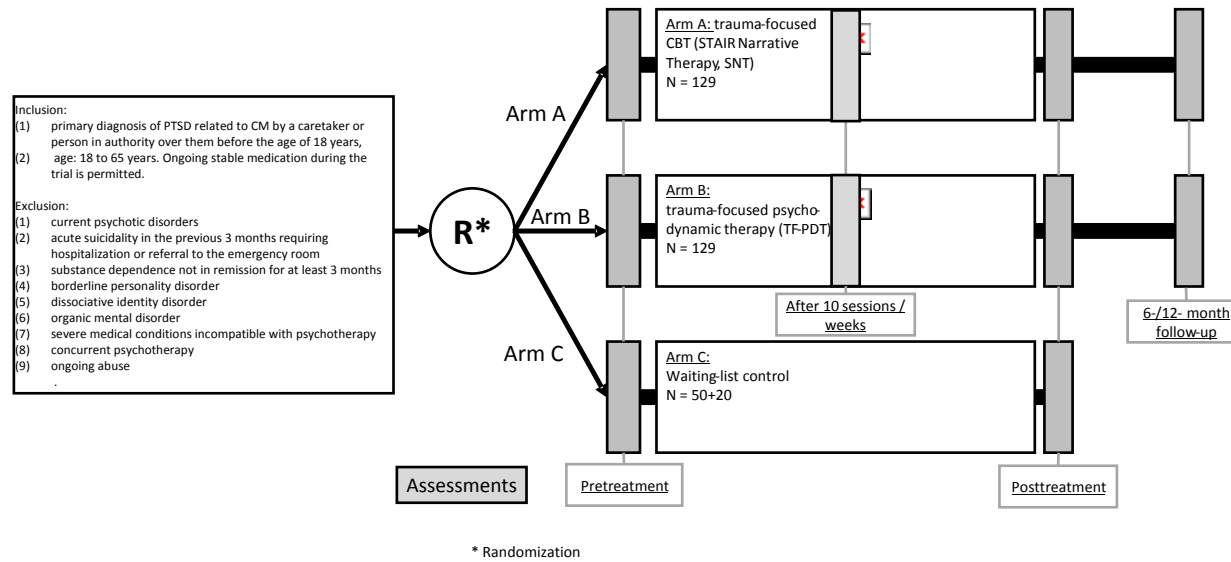
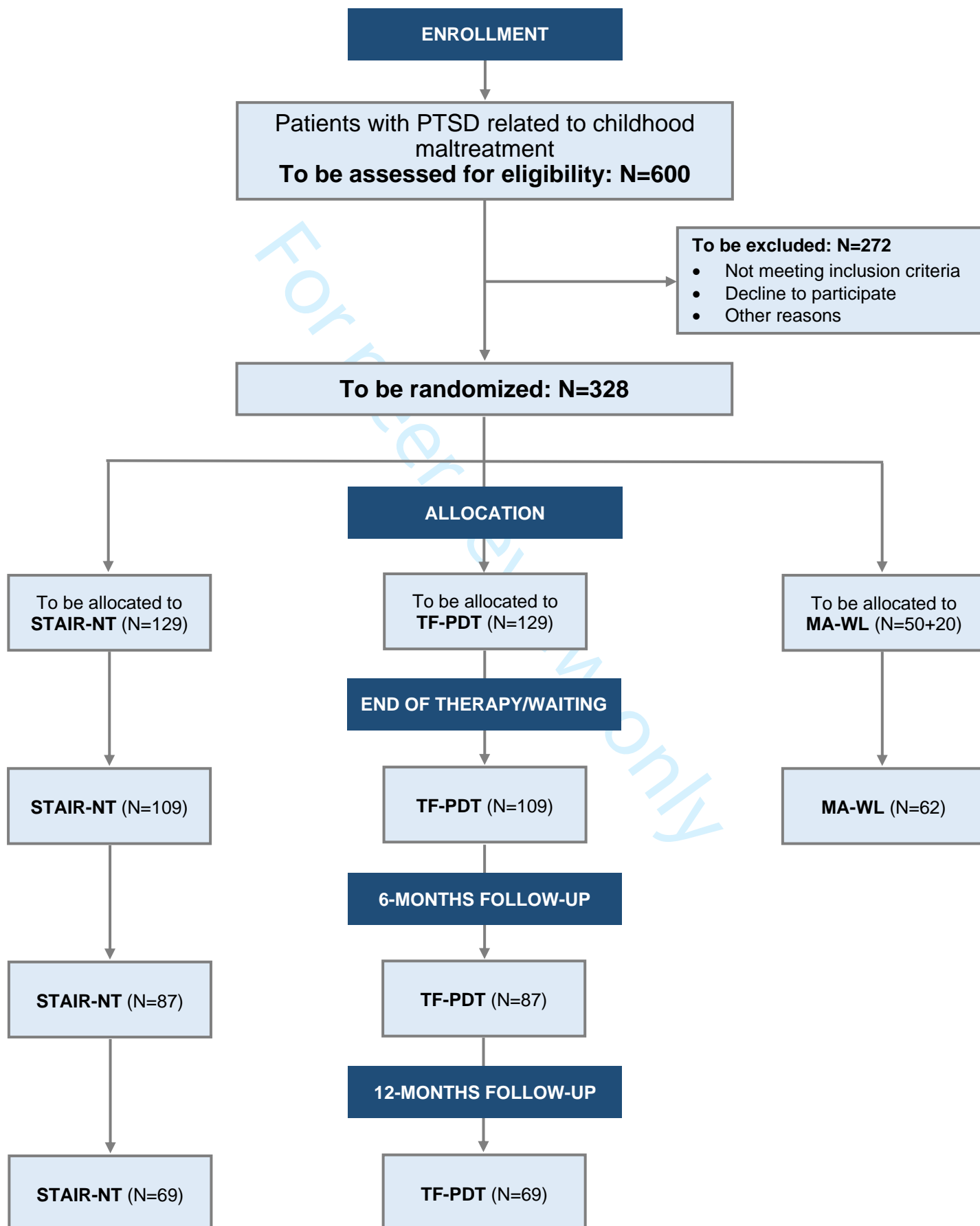


Figure 3: Participant Flow



BMJ Open

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: trial protocol of a multicenter randomized controlled trial assessing psychological, neurobiological and health economic outcomes (ENHANCE)

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2020-040123.R1
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	07-Oct-2020
Complete List of Authors:	<p>Leichsenring, Falk; University Hospitals Giessen and Marburg Campus Giessen, Steinert, Christiane; International Psychoanalytic University Berlin gGmbH; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics Beutel, Manfred; University Medical Center Mainz, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Feix, Lila; Justus Liebig Universität Giessen, Department for Psychotherapy and Psychosomatics Gündel, Harald; University Ulm Medical Centre, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Herrmann, Andrea; University of Giessen Karabatsiakos, Alexander; University of Innsbruck, Clinical Psychology II; Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology Knaevelsrud, Christine; Freie Universität Berlin, Division of Clinical Psychological Intervention, Department of Education and Psychology König, Hans-Helmut; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Department for Health Economics and Health Services Research Kolassa, Iris; University of Ulm Kruse, Johannes; University Hospitals Giessen and Marburg Campus Giessen, Psychosomatics and Psychotherapy Niemeyer, Helen; Free University of Berlin Noeske, Fatima; University Hospital of Giessen and Marburg Campus Marburg Palmer, Sebastian; University of Giessen Peters, Eva; Justus Liebig Universität Giessen, Psychoneuroimmunology Laboratory, Department of Psychosomatics and Psychotherapy; Charité Universitätsmedizin Berlin, Division for General Internal Medicine, Psychosomatics and Psychotherapy Reese, Jens-Peter; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Reuss, Alexander; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Salzer, Simone; International Psychoanalytic University Berlin gGmbH; Georg-August-Universität Göttingen, Clinical Psychology and Psychoanalysis</p>

	Schade-Brittinger, Carmen; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Schuster, Patrick; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics Stark, Rudolf; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience; Justus Liebig University Giessen Bender Institute of Neuroimaging Weidner, Kerstin; Technische Universität Dresden, Department of Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus von Wietersheim, Joern; University Ulm Medical Centre, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Witthöft, Michael; Johannes Gutenberg Universität Mainz, Department of Clinical Psychology, Psychotherapy and Experimental Psychopathology Wöller, Wolfgang; Independent advisor Hoyer, Jürgen; Technische Universität Dresden, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy
Primary Subject Heading:	Mental health
Secondary Subject Heading:	Evidence based practice
Keywords:	Adult psychiatry < PSYCHIATRY, Anxiety disorders < PSYCHIATRY, Depression & mood disorders < PSYCHIATRY, Personality disorders < PSYCHIATRY, Suicide & self-harm < PSYCHIATRY

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ") its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our [licence](#).

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge ("APC") for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which [Creative Commons](#) licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

Other than as permitted in any relevant BMJ Author's Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.

words: 3932

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: trial protocol of a multicenter randomized controlled trial assessing psychological, neurobiological and health economic outcomes (ENHANCE)*

Leichsenring, F.¹, Steinert, C.^{1,2*}, Beutel, M.³, Feix, L.¹, Gündel, H.⁴, Herrmann, A.^{5,6,7}, Karabatsiakos, A.^{8,9}, Knaevelsrud, C.¹⁰, König, H.H.¹¹, Kolassa, I.⁸, Kruse, J.¹², Niemeyer, H.¹⁰, Noeske, F.¹, Palmer, S.⁵, Peters, E.^{13,14}, Reese, J.P.¹⁵, Reuss, A.¹⁵, Salzer, S.^{2,16}, Schade-Brittinger, C.¹⁵, Schuster, P.¹, Stark, R.^{5,6,7}, Weidner, K.¹⁷, von Wietersheim, J.⁴, Witthöft, M.¹⁸, Wöller, W.¹⁹, Hoyer, J.^{20† ‡}

- 1 Justus Liebig University of Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics
- 2 International Psychoanalytic University Berlin
- 3 University Medical Center Mainz, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
- 4 Ulm University Medical Center, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
- 5 Justus Liebig University of Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience
- 6 Justus Liebig University of Giessen, Bender Institute of Neuroimaging
- 7 Philipps University Marburg and Justus Liebig University of Giessen Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB)
- 8 Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology
- 9 University of Innsbruck, Department of Psychology

* Trial registration: DRKS00021142 - https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021142

† shared senior authorship for JH and CS

‡ Version V03F-2020-07-30

- 1
2
3
4
5 10 Freie Universität Berlin, Division of Clinical Psychological Intervention, Department
6 of Education and Psychology
7
8 11 University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Health Economics and
9 Health Services Research
10
11 12 University Clinic Giessen and Marburg, Philipps University Marburg,
12 Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
13
14
15 13 Justus Liebig University of Giessen, Psychoneuroimmunology Laboratory,
16 Department of Psychosomatics and Psychotherapy
17
18 14 Charité Center 12 Internal Medicine and Dermatology, Division for General Internal
19 Medicine, Psychosomatics and Psychotherapy: Universitätsmedizin Berlin
20
21 15 Philipps University Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials-KKS
22
23 16 Georg-August-University Goettingen, Clinic of Psychosomatic Medicine and
24 Psychotherapy
25
26 17 Technische Universitaet Dresden, Department of Psychotherapy and Psychosomatic
27 Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus
28
29 18 Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Department of Clinical Psychology,
30 Psychotherapy, and Experimental Psychopathology
31
32 19 Wolfgang Wöller, independent advisor, Bonn, Germany
33
34 20 Technische Universitaet Dresden, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

46 **Corresponding author**

47
48 Prof. Dr. Falk Leichsenring
49 University of Giessen
50 Department of Psychotherapy and Psychosomatics
51 Ludwigstr. 73
52 353920 Giessen
53 Germany
54 Falk.Leichsenring@psycho.med.uni-giessen.de
55 Tel: +49 6419945660
56 Fax: +49 6419945661
57
58
59
60

ABSTRACT

Introduction: Success rates of psychotherapy in post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM) are limited.

Methods and analysis: Observer-blind multi-center randomized clinical trial (A-1) of 4-year duration comparing enhanced methods of STAIR Narrative Therapy (SNT) and of trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) each of up to 24 sessions with each other and a minimal attention waiting list in PTSD-CM. Primary outcome is severity of PTSD (CAPS-5-Total) assessed by masked raters. For SNT and TF-PDT, both superiority and non-inferiority will be tested. Intention-to-treat analysis (primary) and per-protocol analysis (secondary). Assessments at baseline, after 10 sessions, post-therapy/waiting period, and at 6- and 12-months follow-up. Adult patients of all sexes between 18 and 65 years with PTSD related to CM will be included. Continuing stable medication is permitted. To be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy. To be assessed for eligibility: N=600 patients, to be randomly allocated to the study conditions: N=328. Data management, randomization and monitoring will be performed by an independent ECRIN certified data coordinating center for clinical trials (KKS Marburg). Report of adverse events to a Data-Monitoring-and-Safety-Board. Complementing study A-1, four interrelated add-on projects including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) and moderators and mediators of outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

Ethics and dissemination: Approvement by the Institutional Review Board of the University of Giessen (AZ 168/19). Following the CONSORT statement for non-pharmacological trials,

1
2
3 results will be reported in peer-reviewed scientific journals and disseminated to patient
4
5 organisations and media.
6

7 **Trial registration:** DRKS 00021142
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Strengths and limitations of this study

- This is the first RCT to enhance and compare the efficacy of STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in PTSD related to childhood maltreatment, with 328 patients to be allocated to the trial.
- Refined methods of SNT and TF-PDT tailoring the treatments more specifically to the patients' needs which includes performing of up to eight additional more flexibly usable sessions will be applied.
- Primary outcome will be the severity of PTSD (CAPS-5-Total).
- The RCT is complemented by add-on projects on treatment integrity, moderators, mediators, neuroimaging, biological parameters and cost-effectiveness.
- The inclusion of only short-term methods of psychotherapy may be a limitation of the study since for some of the severely disordered patients longer-term treatments may be required.

INTRODUCTION

Child maltreatment has long-lasting effects on mental health including the development of mental disorders such as posttraumatic stress disorder (PTSD).¹ Psychotherapy is recommended as first-line treatment for PTSD.² Several methods of psychotherapy including cognitive-behavior therapy (CBT), exposure and eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) proved to be efficacious in improving symptoms of PTSD, interpersonal relationships, affect dysregulation and negative self-concept, with effect sizes depending on the comparator.³ Survivors of child maltreatment (CM) often show problems in affect regulation and interpersonal relationships, increasing the risk for non-response and dropouts.⁴⁻⁶ For these reasons, trauma-focused methods of psychotherapy have been developed specifically addressing these patients' needs. In STAIR-Exposure, a method of CBT, a skills training in affect and interpersonal regulation (STAIR) is applied before using exposure to traumatic memories (STAIR-Exposure).⁴ STAIR-Exposure, later modified and called STAIR Narrative Therapy (SNT)⁷ proved to be superior to exposure alone and was associated with less drop-outs.⁵ Although many patients were PTSD-negative after treatment with SNT (61%), only a minority achieved full remission (27%).⁵ Thus, there is a need to further improve treatments for PTSD-CM. As a consequence, SNT has been even more specifically tailored to PTSD-CM.⁷ From a psychodynamic perspective this is true for trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) as well by focusing on ego-functions⁸⁻¹⁰, specifically addressing internal resources, affect regulation and interpersonal relations.^{8,9} Evidence for TF-PDT comes from RCTs^{9,11} and quasi-experimental studies.^{12,13} TF-PDT, however, has not yet been tested specifically in PTSD-CM and TF-PDT and trauma-focused CBT will be compared for the first time.

AIMS AND OBJECTIVES

The main purpose of the study is to examine the efficacy of SNT and TF-PDT in PTSD-CM, both in relation to each other and to a minimal attention waiting list. In addition, by tailoring the treatments more specifically to the patients' needs by, for example, performing of up to eight additional more flexibly usable sessions⁷, which is a difference to the studies by Cloitre et al.^{4,5}, the efficacy compared to previous RCTs is expected to be enhanced.^{4,5} The treatment procedures are described in refined treatment manuals.^{7,8,14} Another aim of the study is to improve the psychological and biological understanding of PTSD-CM and to examine the cost-effectiveness of the treatments. This study protocol follows the SPIRIT guidelines (supplementary file 1).

- insert Figure 1 about here -

METHODS AND ANALYSIS

Study Design

A research network ("ENHANCE") has been established encompassing an interrelated group of studies on PTSD-CM (Figure 1; www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php). In a central randomized clinical multi-center trial (A-1), SNT and TF-PDT will be compared. As an additional control, a minimal attention waiting list (MA-WL) will be included.⁴ To control for researcher allegiance both experts in CBT and PDT will be included on an equal basis as well as the senior authors of the treatment manuals (adversarial collaboration).¹⁵ Four add-on studies (B-1, B-2, B-3, B-4) are closely related to A-1 and with each other by including sub-samples of A-1 (Figure 1). Study duration encompasses four years in total.

- insert Figure 2 about here -

Study Setting

Five university cities in Germany will participate in the RCT, with one institution in each city representing SNT and another TF-PDT; each institution will also establish a MA-WL (Figure 2 and 3).

Inclusion Criteria

Outpatients of all sexes with the primary diagnosis of PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years; age: 18 to 65 years.

Exclusion Criteria

To be excluded from A-1: current psychotic disorders, ongoing abuse, acute suicidality in the previous 3 months requiring referral to an emergency room or hospitalization (implying that suicidality is serious, cannot be handled on an outpatient basis, patient cannot form credible contract), substance dependence not in remission for at least 3 months, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions incompatible with psychotherapy, and concurrent psychotherapy. Borderline personality disorder will be excluded since long-term therapy is required to offer these patients an adequate treatment.¹⁶⁻¹⁹ Thus, our sample will be representative for patients with PTSD-CM without a borderline personality disorder. While continuation of pharmacotherapy is permitted as long as it has been ongoing for at least 3 months prior to study entry, neither (newly applied) additional pharmacotherapy nor (concurrent) psychotherapy are permitted.

Treatments

STAIR Narrative Therapy: SNT is a manual-guided modular and sequential form of CBT.

1
2
3 In the first 8 sessions patients are trained in emotional and interpersonal skills, followed by 8
4 further sessions of modified narrative prolonged exposure.^{4,5} Two interventions have been
5 added to standard prolonged exposure, that is 'grounding' exercises immediately after
6 exposure and cognitive reappraisal of the trauma focusing on interpersonal schemes.⁷
7
8
9
10
11
12 Between sessions, repeated practice of interpersonal skills is performed.⁷ The existing RCTs
13 of SNT encompassed 16 sessions.^{4,5} In order to further improve the efficacy of the treatment,
14 a more flexible application of SNT has recently been presented.⁷ This flexible protocol allows
15 for (a) skipping protocol sessions, (b) repeating sessions and (c) having non-protocol
16 sessions.⁷ There are three constraints, that is three sessions of skills training in emotion
17 regulation, four sessions of skills training in interpersonal functioning, five sessions of
18 narrative work and two sessions that bookend the treatment (14 sessions) are mandatory.
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Between two and ten further additional sessions may be carried out for a maximum of 24 sessions (16+8).⁷

Manual-guided TF-PDT: Following a psychodynamic approach²⁰, manual-guided TF-PDT puts a specific focus on ego-functions, specifically on affect regulation, resources and interpersonal relationships.⁸⁻¹⁰ Specific treatment techniques are used to stabilize the patients, such as establishing a secure alliance and strengthening the patient's feeling of control (e.g. by informing the patient about the disorder and the treatment). In addition, imaginative techniques, inner child work⁸, and techniques to manage dissociative states and to improve mentalization are applied on a psychodynamic basis.⁸ In order to foster working-through from a psychodynamic perspective^{21,22}, patients are encouraged to also apply these techniques between sessions.^{8,21,22} The interventional style is more active and supportive and less neutral than in classical psychoanalysis.⁸ Regressive transferences are avoided. Repairing ruptures in the alliance may be necessary.²³ After achieving control over emotional responses, traumatic memories may be processed.⁸ Instead of working through traumatic experiences in the "here-

1
2
3 and-now” of the transference, techniques are used for working them through in the “there-
4 and-then”, for example by the screen technique.⁸ As SNT, TF-PDT will encompass up to 24
5 sessions. Finally, conscious and unconscious conflicts may be addressed by the
6 psychodynamic techniques of confrontation, clarification and interpretation.⁸
7
8
9

10
11
12
13
14
15 As major differences between SNT and TF-PDT, exposure is not mandatory and less
16 intensively applied in TF-PDT, TF-PDT is less strictly structured, and role plays, diaries, and
17 assertiveness training are not included. Instead, TF-PDT emphasizes positive self
18 representations and imaginations, the therapeutic alliance, mentalization, and the handling of
19 transference and countertransference; in addressing conflicts confrontation, clarification and
20 interpretation may be used.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

31 **Therapists**

32
33
34 Psychotherapists are required to have an advanced or completed training in either CBT or
35 psychodynamic therapy. For the trial, they will be specifically trained in either SNT or TF-
36 PDT by experts of the respective approach. No therapist will apply both SNT and TF-PDT.
37
38
39 All patients will be treated in an outpatient setting.
40
41
42
43
44

45 **Minimal Attention Waiting List Group**

46
47
48 In the MA-WL group patients will wait for treatment for 24 weeks, corresponding to the
49 duration of SNT and TF-PDT. Minimal attention includes regular phone calls every four
50 weeks to check the patients’ status⁴, also carried out for ethical reasons. In order to maintain
51 masking, telephone calls will be carried out by a person involved neither in outcome
52 assessment nor in treatment. After the waiting period, participants may choose either SNT or
53
54
55
56
57
58
59
60
TF-PDT. The post-treatment data of the MA-WL will not be included in data analysis.

Stopping Rules

For the individual patient treatment may be terminated in case of adverse events (AE's), serious adverse events (SAE's) or non-compliance and must be terminated in case of patient withdrawing consent or investigator terminating treatment. A single center may be excluded in case of unsatisfactory enrolment or data collection, accumulated (S)AEs, or major failures to adhere to the study protocol. The study as a whole may be terminated in case of accumulated (S)AEs or change of risk-benefit considerations.

Monitoring and Treatment Fidelity

All treatment sessions will be audio-taped and checked for treatment integrity during supervisory sessions by specifically trained and experienced supervisors in each center. In addition, treatment integrity will be empirically examined in a specific project (B-1, see below for details, Figure 1).

- insert Table 1 about here-

Primary Outcome

Primary outcome will be the total score of the Clinician-Administered PTSD scale CAPS-5,²⁴ assessed by masked raters (Table 1), From a patient perspective severity of PTSD symptoms is highly relevant. A lower CAPS-5 value signifies less symptoms.

To assess traumatic events, the Life Event Checklist (LEC) will be used.²⁵

Secondary Outcomes

Remission (CAPS-5-Total <20), response (50%-reduction of CAPS-5- total-score²⁴, complex PTSD²⁶, dissociative symptoms²⁷, depression²⁸, Clinical Global Impression rating for

1
2
3 improvement CGI-I,²⁹ mentalization³⁰, attachment³¹, personality organization³², and
4
5 number of treatment drop-outs.
6
7
8
9

10 **Participant Timeline**

11 Both SNT and TF-PDT encompass up to 24 weekly sessions (Figure 2). Follow-up
12
13 examinations will be carried out posttherapy (waiting list: after 24 weeks), 6 and 12 months
14
15 after treatment termination.
16
17

18
19
20
21 - insert Figure 3 about here -
22
23
24
25

26 **Hypotheses**

27
28 SNT is empirically well supported and among the most efficacious treatments for PTSD-
29
30 CM.^{4,5} On the other hand research has emerged suggesting that methods of psychotherapy
31
32 focusing on interpersonal relationships without emphasizing trauma exposure may be as
33
34 efficacious as methods emphasizing exposure.^{33,34} We expect this to be true for manualized
35
36 TF-PDT, too. For this reason, we will examine both superiority of any of the two therapies
37
38 over the other and non-inferiority of TF-PDT compared to SNT. First evidence suggests that
39
40 PDT may be superior to CBT (SNT) in measures of mentalization.³⁵ To directly examine the
41
42 efficacy of both SNT and TF-PDT (assay sensitivity), they will be tested against a MA-
43
44 WL.^{36,37}
45
46
47
48
49
50
51

52 **Statistical Analysis**

53 *Analysis populations*

54
55
56
57 The primary non-inferiority analysis will be performed in the ITT population of all
58
59 randomized patients and according to the randomization, a secondary analysis in the per-
60

1
2
3 protocol population (PP).³⁸ PP is a subset of the ITT population for whom no major protocol
4 violations (e.g. attending less than 10 sessions) were reported. All tests of superiority will be
5 performed in the ITT population. Multiple imputation and direct likelihood methods will be
6
7
8
9
10 used to handle missing data in the primary endpoint.

11 12 13 14 15 16 *Multiple testing procedure*

17
18
19 To control for the familywise error rate (FWER), we apply both sequential testing and alpha
20 splitting. We denote by μ_X the mean of CAPS-5-total posttherapy in study group X =SNT,
21
22
23
24 TF-PDT, MA-WL.

- 25
26
27 1. The null hypotheses $H01: \mu_{\text{SNT}} = \mu_{\text{TF-PDT}} = \mu_{\text{MA-WL}}$ will be tested with an
28 ANOVA at alpha level 0.05.
- 29
30
31 2. If $H01$ can be rejected, $H02: \mu_{\text{SNT}} \geq \mu_{\text{MA-WL}}$ and $H03: \mu_{\text{TF-PDT}} \geq \mu_{\text{MA-}}$
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
WL will be tested by t-tests at a one-sided alpha level of 0.025. Due to the closed
testing principle, this controls for the FWER. Only if both $H02$ and $H03$ can be
rejected, the following comparisons between SNT and TF-PDT will be performed.
3. If $H01$, $H02$ and $H03$ can be rejected, we can keep testing at $\alpha=0.05$ due to
sequential testing. $\alpha=0.05$ will be splitted in two equal parts (0.025) to allow
simultaneous testing of non-inferiority of TF-PDT to SNT and superiority of SNT
over TF-PDT.
 - a. The non-inferiority null hypotheses $H04: \mu_{\text{TF-PDT}} > \mu_{\text{SNT}} + \delta$ (δ = non-
inferiority margin, see below), will be tested at a one-sided alpha-level of
0.0125.
 - i. Furthermore, if $H04$ can be rejected in the ITT population, the
superiority null hypothesis $H05: \mu_{\text{TF-PDT}} \geq \mu_{\text{SNT}}$ will be tested at

1
2
3 a one-sided alpha-level of 0.0125. By the closed testing principle, this
4
5 procedure (H05 only after H04) controls for the FWER.
6
7

- 8
9 b. The superiority null hypothesis H06: $\mu_{\text{SNT}} \geq \mu_{\text{TF-PDT}}$ will be tested at a
10 one-sided alpha-level of 0.0125. If H06 can be rejected, SNT will be declared
11 superior to TF-PDT. - The case where both H04 and H06 are rejected (i.e. both
12 non-inferiority of TF-PDT and superiority of SNT) signifies that, although
13 there is a statistically significant difference in favor of SNT, the difference is
14 regarded as below the margin of clinical relevance.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25 *Choice of noninferiority-margin δ*

26
27 We set the non-inferiority margin for the acceptable difference between TF-PDT and SNT
28 post-therapy in the CAPS-5-total to 8 points. This is consistent with recent recommendations
29 to regard a difference of 10 points as a minimal clinically important difference (MCID) in
30 CAPS-5^{39,40} and to use one half of a standard deviation of baseline scores as an MICD⁴¹
31 (19/2=9.5).⁵ The MCID can be used as an estimate of what is a clinically meaningful
32 difference between FT-PDT and SNT, allowing for sample size calculation.⁴²
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

43 *Sample size and power calculation*

44
45 We aim at a total power of 80% to either demonstrate non-inferiority of TF-PDT or
46 superiority of SNT. This total power is estimated as the power of rejecting H01, H02 and H03
47 in steps 1 and 2 multiplied by the power to reject one of the null hypotheses H04, H05, H06 in
48 steps 3a and 3b. For a power of 80% in testing H04 at one-sided alpha-level of 0.0125 with
49 $\delta=8$, 109 patients are required in each TF-PDT and SNT. Assuming an actual difference of 8
50 between μ_{SNT} and $\mu_{\text{TF-PDT}}$, a power of 80% in the superiority test of either H05 (in step
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 3ai) or H06 (in step 3b) at one-sided alpha-level of 0.0125 will be achieved by this sample
4
5 size.

6
7
8
9
10 Cloitre et al. reported a difference in CAPS-total between μ_{SNT} and μ_{WL} of 31.⁴ With 2 x
11
12 109 patients and additional 50 patients in the MA-WL group, we expect a power above 99.9%
13
14 for rejection of H01, H02 and H03, assuming differences of 30 (this even holds for a
15
16 difference of $22 = 30 - \delta$).

17
18
19
20 To account for a drop-out rate of 15% in the treatment groups and of 11 % in the waiting list
21
22 group^{4,5}, 129 patients in each treatment group plus 56 in the WL group are required. As 20
23
24 additional waiting list patients are required for the projects B2 and B3, the drop-outs in the
25
26 MA-WL are well compensated for. In total, 328 patients are required ($2 \times 129 + 50 + 20$). If
27
28 attrition rates are higher than expected, more participants may be included to achieve the
29
30 planned power.
31
32
33
34
35
36

37 **Recruitment**

38
39 The participating institutions provide established outpatient clinics for recruiting, screening
40
41 and treating patients. Cloitre et al. recruited a mean of 2.5 PTSD-CM patients per month using
42
43 one center.^{4,43} Thus, with 10 recruiting centers in five cities the necessary sample size will be
44
45 realistically achieved within 18 months. For this purpose, additional measures will be applied
46
47 such as informing about the study in mass media (e.g. newspapers, radio, social media), in
48
49 psychotherapeutic and psychiatric clinics, in practitioners' private practices, and by using
50
51 flyers and a homepage informing about the study.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Assignment

Only eligible patients are randomly assigned with a fixed unbalanced ratio (SNT vs. TF-PDT vs. MA-WL) of 3:3:1 (with the exception of one center where due to the need of additional MA-WL patients for subproject B3 the ratio will be 5:5:6). The randomization will be stratified by center, gender, and severity of PTSD (CAPS-5-total < 60 vs. CAPS-5-Total \geq 60) applying list randomization with randomly permuted block sizes. The lists are generated using an R script developed by KKS. KKS will use a central email-based randomization service to inform about the randomization result (Figure 2). The masked assessors and the therapists treating patients will not be involved in the randomization or allocation process.

Masking

Trained interviewers assessing the primary outcome (CAPS-5) will be masked with regard to study condition. Information about the condition the participant was allocated to will not be disclosed to the interviewers. In addition, patients are instructed not to talk about their treatment during assessment.

Data Collection Methods

Only measures with established reliability and validity will be used (Table 1). Interviewers will be trained and inter-rater reliability will be determined. All study findings will be documented in a case report form (CRF). In each center, the local investigator is responsible for ensuring that the CRFs are completed correctly and that entries can be verified against source data.

Data Management

An electronic case report form (e-CRF/EDC-System) for data collection and documentation, hosted by KKS Marburg will be used. Data will be entered directly via web browser into the e-CRF and are transferred via encryption (HTTPS (TSL/SSL)) to the central database. After completion of data entry checks for plausibility, consistency and completeness of the data will be performed. Based on these checks, queries will be produced combined with the queries generated by visual control. All missing data or inconsistencies will be reported to the center(s) and clarified by the responsible local investigator. All data management activities will be performed according to the current Standard Operating Procedures (SOPs) of the KKS. Each local investigator will be provided with an Investigator Site File (ISF) by KKS Marburg before start of the study. This file contains all relevant documents necessary to conduct the study. This file and associated study-related documents will be safely archived after termination of the study for at least 10 years. All original patient files will be stored for the longest possible time permitted by the regulations at the respective hospital or research institute.

The Coordinating Investigator will oversee the intra-study data sharing process, with input from the Trial Steering Committee. All local heads of the centers will be given access to the cleaned data sets after publication of the results. Trial data sets will be housed on a Secure File Exchange Cloud system created for the study. The access to the SFX-Cloud will be password protected. Local heads of the centers will have direct access to their own site's data sets on request access to the Cloud system. Access to other sites data will be granted after request and approval by the Coordinating Investigator. To ensure confidentiality, data dispersed to project team members will only contain the pseudonymized PatientID of the trial subjects as unique identifier.

Plans to promote Participant Retention

In an introductory interview before treatment start patients will be informed about the disorder and the treatment to reduce the risk of dropout.⁴⁴ Patients in MA-WL will be regularly contacted via phone.⁴ A similar approach will be applied for patients during the follow-up period, following a standardized protocol (no therapy provided, interview only). In addition, patient representatives will be included in a patient advisory board during the study to be consulted in questions of recruiting, informing patients and minimizing dropouts (Figure 1). Reasons for dropping out will be assessed by the Drop-Out Inventory.⁴⁵

Data Monitoring

Monitoring will be carried out by KKS Marburg, including an initiation visit and one close-out visit. Trial centers which successfully recruited patients will be monitored once a year according to the SOPs from the KKS Marburg. Monitoring, quality assurance and data management will be continuously conducted by the KKS Marburg staff who are both independent of the investigators and the funder. A risk-based approach will be used, implying that data monitoring will be continuously performed via quality reports of the data management, combined with central and on-site monitoring.

Safety and Harms

An independent Data Monitoring and Safety and Board (DMSB) has been established, consisting of a patient representative, a representative of CBT, and a representative of psychodynamic therapy. Adverse events (AE, any untoward medical occurrence) and serious adverse events (SAE, e.g. self-harm, suicide, hospitalization, death) will be documented and reported to the DMSB. The safety analysis will be based on the as-treated sample, i. e. patients having received at least one treatment session or who have been randomized to the MA-WL will be evaluated for safety data.

Ancillary and post-trial care

The participating centers will offer ancillary and post-trial care if required.

Patient involvement: representatives of patient organizations were involved in developing the trial.

ADD-ON PROJECTS

Project B-1 (treatment integrity, moderators and mediators)

To empirically examine treatment integrity three sessions will be randomly selected from each treated patient, one from the early, one from the middle and one from the late phase of treatment (3 x 125 for each treatment). These sessions will be rated by masked and trained raters with regard to treatment integrity by use of the Comparative Psychotherapy Process Scale⁴⁶ and by treatment specific check lists that include core interventions. In addition to treatment integrity, B-1 will study moderators (e.g. type and duration of CM, personality organization, i.e. level of disorder severity³², therapy expectancies⁴⁷ and mediators of outcome (e.g. therapeutic alliance⁴⁸, mood regulation⁴⁹, mentalization³⁰, and attachment³¹). To examine whether the latter variables represent mediators of outcome, they will be additionally assessed after session 10 (Table 1) to see if they show changes prior to changes in outcome.⁵⁰

Project B-2 (biological parameters)

In a subgroup of patients from A-1 (60 from each TF-PDT, SNT and MA-WL), B-2 will examine biological parameters of PTSD-CM before therapy, after therapy and 6 and 12 months post therapy. Biomaterials will include cellular (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) and fluid peripheral blood components (serum, plasma), hair-follicle cells, cell-free hair samples, and buccal cells. The primary outcomes will be DNA integrity of genomic DNA

1
2
3 in PBMC.⁵¹ Secondary outcomes include serum levels of the neuroplasticity marker Brain
4
5 Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein and the epigenetic regulation of the BDNF
6
7 gene, biomarkers of oxidative stress in blood serum and telomere length in PBMC-derived
8
9 lymphocytes.⁵²⁻⁵⁴

12 **Project B-3 (neuroimaging)**

14 In B-3 structural and functional neural changes will be examined in 87 patients of the treatment
15
16 study and in 29 healthy controls by functional magnetic resonance imaging, including several
17
18 experimental tasks (behavioral pattern separation task⁵⁵, cognitive and emotional stroop task⁵⁶,
19
20 cognitive emotion regulation task, fear conditioning task⁵⁷). In addition, brain structural
21
22 measures will be applied (gray matter volume, structural integrity of white matter tracts).
23
24
25
26
27
28

29 **Project B-4 (health economic analysis)**

31 Direct and indirect costs will be measured by the Service Receipt Inventory (CSSRI)⁵⁸,
32
33 utilities by the EuroQol (EQ-5D).⁵⁹ Health care utilisation will be monetarily valued by unit
34
35 costs. Economic outcomes include the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and cost-
36
37 effectiveness acceptability curves (CEACs) based on net-benefit regression to adjust for
38
39 potential confounding.⁶⁰
40
41
42
43
44

45 The sub-projects B-1 - B-4 will allow, for example, to relate specific treatment elements or
46
47 biological parameters of PTSD-CM to treatment effects and cost-effectiveness.
48
49
50
51

52 **Ethics and Dissemination**

54 The trial was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the University of Giessen
55
56 (AZ 168/19). Patients will be informed of procedures, are required to give informed consent
57
58 and may withdraw at any point with no disadvantage (supplementary file 2). Dissemination of
59
60

1
2
3 results will be ensured by (1) publishing both treatment manuals and study results, (2)
4 including patient representatives, (3) informing patients and general public about the results.
5
6
7
8
9

10 **Amendments**

11
12 Any modifications to the protocol which may have an impact on the execution of the study,
13 potential benefit of the patient or may affect patient safety including changes of study
14 objectives, study design, patient population, sample sizes, study procedures, or significant
15 administrative aspects will require a formal amendment to the protocol and will be submitted
16 to the IRB.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 **Confidentiality**

28
29 The “REGULATION (EU) 2016/679 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE
30 COUNCIL of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing
31 of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC
32 (General Data Protection Regulation)” will be noted by all parties involved. All study-related
33 information will be stored securely at the study site. All participant information will be stored
34 in locked file cabinets in areas with restricted access.
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

46 **Current Study Status**

47
48 Trial preparation started in February 2019 (e.g. administrative issues, recruiting and training
49 of interviewers and therapists). Recruiting is scheduled to begin in June 2020.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **Funding:** The study is funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) – 01KR1801A
4
5
6
7

8 **Roles and Responsibilities/Contributorship:** FL, CS, JK, JH, WW conceived of the study, MB, LF, HG, AI, CK, HK, AK, IK, EP, JPR, SS,
9
10 CSB, PS, RS, KW, JvW, MW reviewed the study design and contributed to study implementation. HN, FN and SP contributed significantly to the
11
12 implementation of diagnostic and therapeutic procedures. CSB and AR provided statistical expertise and will conduct the primary statistical
13
14 analysis. All authors contributed to refinement of the study protocol and approved the final manuscript.
15
16
17

18 **Sponsor and Funder:** BMBF had no role in the design of this study and will not have any role during the execution, analyses, interpretation of the
19
20 data, or decision to submit results.
21
22

23 **Declaration of Interests:** No conflicts of interest to declare.
24
25
26

27 **Ethics approval:** The trial has been approved by the Institutional Review Board (IRB) of the University of Gessen (AZ 168/19).
28
29
30

31 **Trial registration:** Trial registration: DRKS00021142 - Deutsches Register Klinischer Studien
32
33

34 https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021142
35
36
37

38 **Figure 1: Structure of the ENHANCE network**
39
40
41
42
43
44
45
46

1
2
3 **Figure 2: Design of the randomized clinical trial A-1**
4

5 **Figure 3: Participant Flow**
6
7
8
9
10
11
12
13

14 **Table 1: Assessment instruments and time of assessment of Study A 1**
15
16

Purpose	Domain	Instrument	Perspective	Pre-treatment	after 10 sessions/ weeks	Post-treatment	6-/12-months follow-up
Screening and diagnostic classification	Inclusion criteria, exclusion criteria	SCID-5-CV ⁶¹ SCID-5-PD Disorder ⁶²	trained raters	x			
		CAPS-5 ²⁴	masked raters	x	x	x	x
		LEC ²⁵	masked rater	x			
Primary Outcome	Remission	CAPS-5-Total <20 ²⁴	masked raters			x	x
	Response	50%-reduction of CAPS-5-total-score ²⁴	masked raters			x	x
	Complex PTSD	ITQ ²⁶	patient	x	x	x	x
	Dissociative symptoms	DES ²⁷	patient	x	x	x	x
	Clinical Global Impression-Improvement	CGI-I ²⁹	interviewer	x		x	x
	Depression	BDI-II ²⁸	patient	x		x	x

	Mentalization	MZQ ³⁰	patient	x	x	x	x
	Attachment	ECR-RD ³¹	patient	x	x	x	x
	Level of personality identity integration and object relations	BPI ³²	patient	x	x	x	x
	Costs	CSSRI ⁵⁸	patient	x		x	x
	Utilities/ Quality of life	EQ-5D ⁵⁹	patient	x		x	x
Moderators and Mediators	Helping alliance	HAQ ⁴⁸	patient		x	x	
	Therapy expectancies	PATHEV ⁴⁷	patient	x			
	Negative mood regulation	Negative Mood Regulation Scale ⁴⁹	patient	x	x	x	x
	Trauma history	CTQ ⁶³	patient	x			
	Treatment adherence & competence	CPPS ⁴⁶ treatment specific check-list	independent rater		randomly selected sessions		
Drop-out	Reasons for dropping out	Drop-Out Inventory (Progrid, 2017)	patient		time of dropping out		

BDI-II: Beck Depression Inventory II²⁸, BPI:(Borderline Personality Inventory³², CAPS: Clinician Administered PTSD Scale²⁴, CGI-I (Clinical Global Impression Scale. Improvement²⁹, CPPS: Comparative Psychotherapy Process Scale⁴⁶, CSSRI: Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory^{58,64}, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire⁶⁵, ECR-RD: Experiences in Close Relationships- Revised³¹, EQ-5D: EuroQol Questionnaire⁶⁶⁻⁶⁸, HAQ: Helping Alliance Questionnaire⁴⁸, ITQ: International Trauma Questionnaire²⁶, Mentalization Questionnaire³⁰, NMRS: Negative Mood Regulation Scale⁴⁹, PATHEV: Therapy Expectancies Scale⁴⁷, SCID-5- CV: Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version⁶¹, SCID-5-PD: Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder⁶²

References

1. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, et al. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* Jan 03 2009;373(9657):68-81.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder - NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng116 2018.
3. Karatzias T, Murphy P, Cloitre M, Bisson J, Roberts N, et al. Psychological interventions for ICD-11 complex PTSD symptoms: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* Aug 2019;49(11):1761-1775.
4. Cloitre M, Koenen KC, Cohen LR, Han H. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1067-1074.
5. Cloitre M, Stovall-McClough KC, Nooner K, Zorbas P, Cherry S, et al. Treatment for PTSD related to childhood abuse: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* Aug 2010;167(8):915-924.
6. Dorrepaal E, Thomaes K, Hoogendoorn AW, Veltman DJ, Draijer N, et al. Evidence-based treatment for adult women with child abuse-related Complex PTSD: a quantitative review. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5:23613.
7. Cloitre M, Henn-Haase C, Herman JL, Jackson C, Kaslow N, et al. A multi-site single-blind clinical study to compare the effects of STAIR Narrative Therapy to treatment as usual among women with PTSD in public sector mental health settings: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* May 29 2014;15:197.
8. Woeller W, Leichsenring F, Leweke F, Kruse J. Psychodynamic psychotherapy for posttraumatic stress disorder related to childhood abuse--Principles for a treatment manual. *Bull Menninger Clin* Winter 2012;76(1):69-93.
9. Steinert C, Bumke PJ, Hollekamp RL, Larisch A, Leichsenring F, et al. Resource activation for treating post-traumatic stress disorder, co-morbid symptoms and impaired functioning: a randomized controlled trial in Cambodia. *Psychol Med* Feb 2017;47(3):553-564.
10. Bellak L, Hurvich M, Gediman H. *Ego functions in schizophrenics, neurotics, and normals*. New York: Wiley; 1973.
11. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* Oct 1989;57(5):607-612.
12. Sachsse U, Vogel C, Leichsenring F. Results of psychodynamically oriented trauma-focused inpatient treatment for women with complex posttraumatic stress disorder (PTSD) and borderline personality disorder (BPD). *Bull Menninger Clin* Spring 2006;70(2):125-144.
13. Levi O, Bar-Haim Y, Kreiss Y, Fruchter E. Cognitive-Behavioural Therapy and Psychodynamic Psychotherapy in the Treatment of Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder: A Comparative Effectiveness Study. *Clin Psychol Psychother* Jul 2016;23(4):298-307.
14. Levitt JT, Malta LS, Martin A, Davis L, Cloitre M. The flexible application of a manualized treatment for PTSD symptoms and functional impairment related to the 9/11 World Trade Center attack. *Behav Res Ther* Jul 2007;45(7):1419-1433.
15. Mellers B, Hertwig R, Kahneman D. Do frequency representations eliminate conjunction effects? An exercise in adversarial collaboration. *Psychol Sci* 2001;12:269-275.
16. Kopta S, Howard K, Lowry J, Beutler L. Patterns of symptomatic recovery in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:1009-1016.

17. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* Jul 2006;63(7):757-766.
18. Bateman A, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166 1355-1364.
19. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, Kernberg OF. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* Jun 2007;164(6):922-928.
20. Gabbard GO. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice* Washington, DC American Psychiatric Press; 2000.
21. Stricker G. Using homework in psychodynamic psychotherapy. *Journal of Psychotherapy Integration* 2006;16:219-237.
22. Freud S. Remembering, repeating and working through. In: Strachey J, ed. *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*. Vol 12. London: Hogarth; 1914:147-156.
23. Muran JC, Safran JD, Samstag LW, Winston A. Evaluating an alliance-focused treatment for personality disorders. *Psychotherapy* 2005; 42:532-545.
24. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* Jan 1995;8(1):75-90.
25. Gray MJ, Litz BT, Hsu JL, Lombardo TW. Psychometric properties of the life events checklist. *Assessment* Dec 2004;11(4):330-341.
26. Cloitre M, Shevlin M, Brewin CR, Bisson JI, Roberts NP, et al. The International Trauma Questionnaire: development of a self-report measure of ICD-11 PTSD and complex PTSD. *Acta Psychiatr Scand* Dec 2018;138(6):536-546.
27. Spitzer C, Stieglitz RD, Freyberger H. *Fragebogen zu dissoziativen Symptomen (FDS) - German adaptation of the Dissociative Experience Scale (E. Bernstein-Carlson und F. W. Putnam)*. Göttingen: Hogrefe; 2005.
28. Beck AT, Bhar SS, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 2nd ed. San Antonio 1996.
29. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM)*. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976.
30. Hausberg MC, Schulz H, Piegler T, Happach CG, Klopper M, et al. Is a self-rated instrument appropriate to assess mentalization in patients with mental disorders? Development and first validation of the mentalization questionnaire (MZQ). *Psychother Res* 2012;22(6):699-709.
31. Ehrental JC, Dinger U, Lamla A, Funken B, Schauenburg H. [Evaluation of the German version of the attachment questionnaire "Experiences in Close Relationships--Revised" (ECR-RD)]. *Psychother Psychosom Med Psychol* Jun 2009;59(6):215-223.
32. Leichsenring F. Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *J Pers Assess* Aug 1999;73(1):45-63.
33. Markowitz JC, Petkova E, Neria Y, Van Meter PE, Zhao Y, et al. Is Exposure Necessary? A Randomized Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* May 2015;172(5):430-440.
34. Foa EB, McLean CP, Zang Y, Rosenfield D, Yadin E, et al. Effect of Prolonged Exposure Therapy Delivered Over 2 Weeks vs 8 Weeks vs Present-Centered Therapy

- on PTSD Symptom Severity in Military Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* Jan 23 2018;319(4):354-364.
35. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, et al. Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1027-1040.
36. Nutt D, Allgulander C, Lecrubier Y, Peters T, Wittchen U. Establishing non-inferiority in treatment trials in psychiatry: guidelines from an Expert Consensus Meeting. *J Psychopharmacol* Jun 2008;22(4):409-416.
37. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. https://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/E10_Guideline.pdf.
38. Manley BJ, Arnolda GRB, Wright IMR, Owen LS, Foster JP, et al. Nasal High-Flow Therapy for Newborn Infants in Special Care Nurseries. *N Engl J Med* May 23 2019;380(21):2031-2040.
39. Schnurr PP, Friedman MJ, Engel CC, Foa EB, Shea MT, et al. Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: a randomized controlled trial. *JAMA* Feb 28 2007;297(8):820-830.
40. Stefanovics EA, Rosenheck RA, Jones KM, Huang G, Krystal JH. Minimal Clinically Important Differences (MCID) in Assessing Outcomes of Post-Traumatic Stress Disorder. *Psychiatr Q* Mar 2018;89(1):141-155.
41. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* May 2003;41(5):582-592.
42. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA* Oct 1 2014;312(13):1342-1343.
43. Cloitre M. personal communication. 07/29/2017
44. Swift J.K., Greenberg RP, Whipple JL, Kominiak N. Practice Recommendations for Reducing Premature Termination in Therapy *Prof Psychol Res Pr* 2012;43:79-87.
45. Progrid. *Drop-Out-Inventory* Vol Unpublished manuscript Ingolstadt: KU Eichstätt; 2017.
46. Hilsenroth JM, Blagys MD, Ackerman SJ, Bonge DR, Blais MA. Measuring psychodynamic-interpersonal and cognitive-behavioral techniques: development of the Comparative Psychotherapy Process Scale. *Psychotheray: Theory, Research, Practice, Training* 2005;42:360-356.
47. Schulte D. Messung der Therapieerwartung und Therapieevaluation von Patienten (PATHEV) [Measuring patient therapy expectation and evaluation] *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 2005;34 176-187
48. Luborsky L, Barber JP, Siqueland L, Johnson S, Najavits LM, et al. The Revised Helping Alliance Questionnaire (HAQ-II) : Psychometric Properties. *J Psychother Pract Res* Summer 1996;5(3):260-271.
49. Cantanzaro SJ, Mearns J. Measuring generalized expectations for negative mood regulation: Initial scale development and implications. *J Pers Assess* 1990;54 546-563.
50. Kazdin A. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Ann Rev Clin Psychol* 2007;3:1-27.
51. Morath J, Moreno-Villanueva M, Hamuni G, Kolassa S, Ruf-Leuschner M, et al. Effects of psychotherapy on DNA strand break accumulation originating from traumatic stress. *Psychother Psychosom* 2014;83(5):289-297.
52. Harb H, Gonzalez-de-la-Vara, M., Thalheimer, L., Klein, U., Renz, H., Rose, M., et al. . Assessment of Brain Derived Neurotrophic Factor in hair to study stress responses: A pilot investigation. *Psychoneuroendocrinology* 2017;86 134-143

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
53. Boeck C, Koenig, A. M., Schury, K., Geiger, M. L., Karabatsiakakis, A., Wilker, S., et al. Inflammation in adult women with a history of child maltreatment: The involvement of mitochondrial alterations and oxidative stress *Mitochondrion* 2016;30 197-207.
 54. Vasconcelos-Moreno MP, Fries GR, Gubert C, Dos Santos B, Fijtman A, et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J Neuropsychopharmacol* Jun 1 2017;20(6):445-454.
 55. Stark SM, Yassa, M. A., Lacy, J. W., & Stark, C. E. . A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment *Neuropsychologia* 2013;51 2442-2449.
 56. Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer N, de Ruiter MB, Elzinga BM, et al. Treatment effects on insular and anterior cingulate cortex activation during classic and emotional Stroop interference in child abuse-related complex post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* Nov 2012;42(11):2337-2349.
 57. Hermann A, Stark R, Milad MR, Merz CJ. Renewal of conditioned fear in a novel context is associated with hippocampal activation and connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci* Sep 2016;11(9):1411-1421.
 58. Roick C, Kilian R, Matschinger H, Bernert S, Mory C, et al. German adaptation of the client sociodemographic and service receipt inventory - an instrument for the cost of mental health care. *Psychiatr Prax* 2001;28 Suppl 2:S84-90.
 59. Group EuroQoL. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life *Health Policy Educ* 1990;16:199-208.
 60. Hoch JS, Rockx MA, Krahn AD. Using the net benefit regression framework to construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of "community acquired" syncope. *BMC health services research* 2006 2006;6:68.
 61. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RLS. *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders - Clinician Version (SCID-5-CV)*. <https://psycentre.apps01.yorku.ca/wp/structured-clinical-interview-for-dsm-5-disorders-clinician-version-scid-5-cv/2016>.
 62. First MB, Williams, J. B. W., Benjamin, L. S., & Spitzer, R. L. . *User's Guide for the SCID-5-PD (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder)* Arlington, VA American Psychiatric Association 2015.
 63. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse and Neglect* Feb 2003;27(2):169-190.
 64. Chisholm D. KM, Knudsen HC, Amaddeo F, Gaitte L, van Wijngaarden, B. Client Socio-Demographic and Service Receipt Inventory - European Version: development of an instrument for international research. EPSILON Study 5. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Brit J Psychiatry* 2000;Suppl:S28-33.
 65. Bernstein DP, Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., et al. . Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse and Neglect* 2003;27 169-190.
 66. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
 67. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-1108.

- 1
2
3 **68.** von der Schulenburg JM, Claes, C, Greiner, W, Uber, A. Die deutsche Version des
4 Euro-Qol-Fragebogens [The German version of the Euro-Qol Questionnaire].
5 *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998;6 3-20.
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Figure 2: Design of the randomized clinical trial A-1

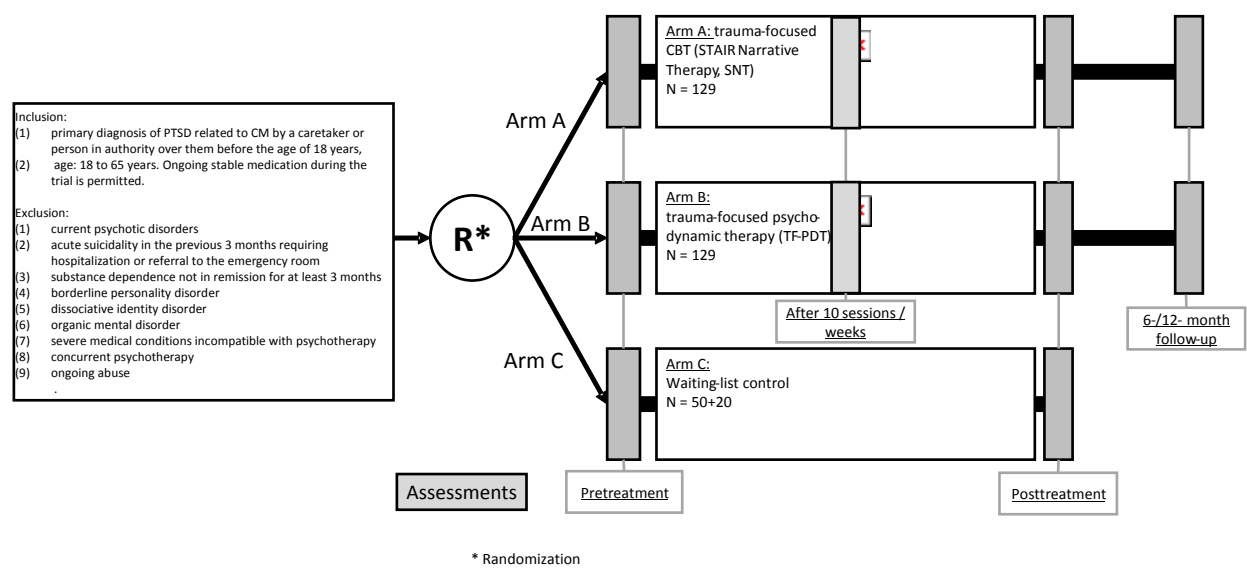
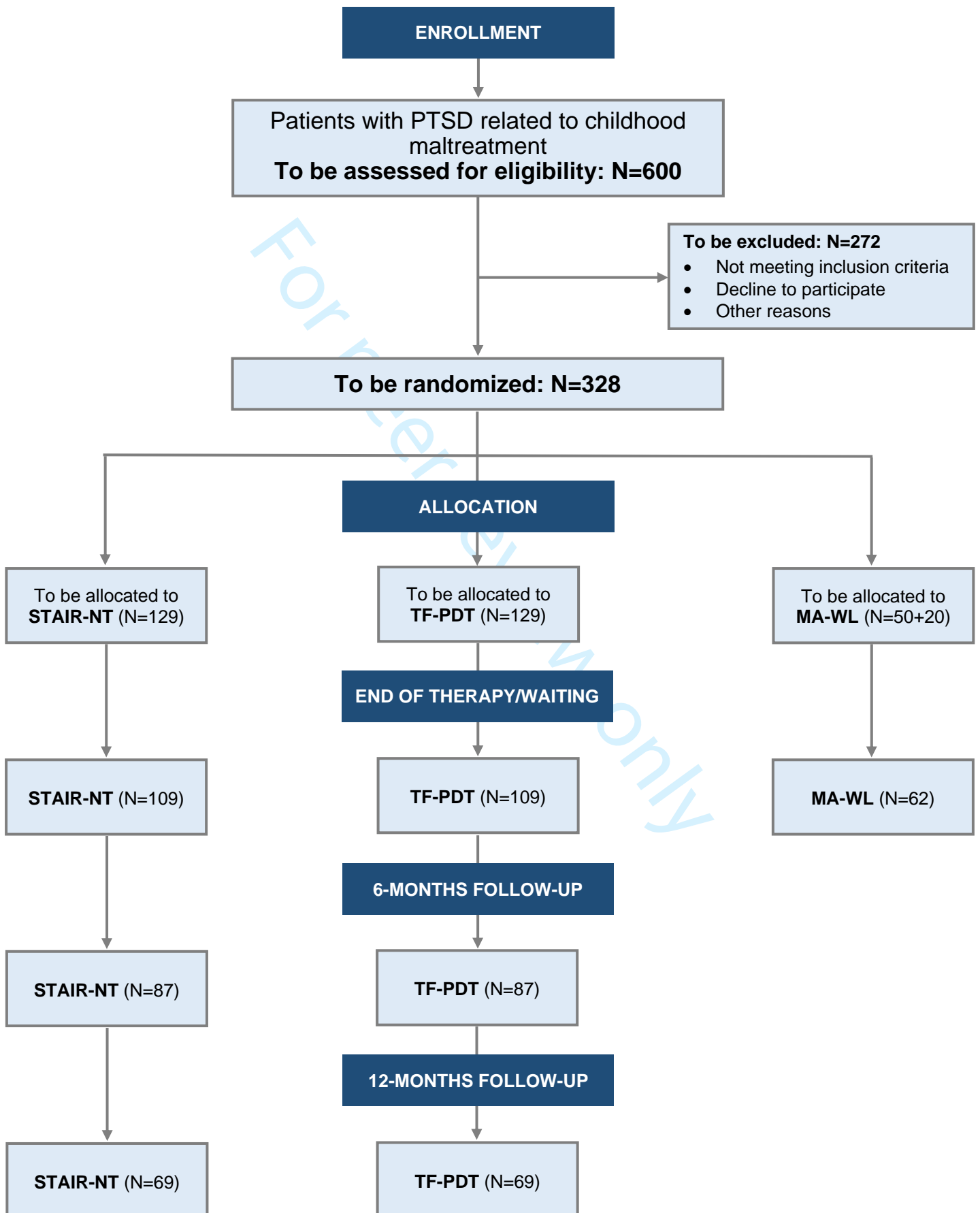


Figure 3: Participant Flow





STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS

SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	<u>1</u>
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	<u>1</u>
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	see appendix "DRKS"
Protocol version	3	Date and version identifier	<u>1</u>
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	<u>22</u>
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	<u>1, 2, 22</u>
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	<u>2</u>
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	<u>22</u>
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	<u>3, 16, 17, 18 and figure 1</u>

1 Introduction

2 Background and rationale

3 6a Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant
4 studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention

6, 7, 18

5
6 6b Explanation for choice of comparators

6, 7

7 Objectives

8 7 Specific objectives or hypotheses

12, 13, 14

9 Trial design

10 8 Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group),
11 allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)

7, 13

12 Methods: Participants, interventions, and outcomes

13 Study setting

14 9 Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will
15 be collected. Reference to where list of study sites can be obtained

8, figure 1

16 Eligibility criteria

17 10 Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and
18 individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)

8, 10

19 Interventions

20 11a Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be
21 administered

8, 9, 10

22 11b Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose
23 change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)

11

24 11c Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence
25 (eg, drug tablet return, laboratory tests)

10, 11, 18, 19

26 11d Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial

8

27 Outcomes

28 12 Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood
29 pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg,
30 median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen
31 efficacy and harm outcomes is strongly recommended

11, 12, 19, 20, 21

32 Participant timeline

33 13 Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for
34 participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)

12, figure 2

1	Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	14, 15
2				
3				
4	Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	15
5				
6				
7	Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)			
8				
9	Allocation:			
10				
11	Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	16
12				
13				
14				
15				
16	Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	16
17				
18				
19				
20				
21	Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	16
22				
23				
24	Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	16
25				
26				
27		17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	not applicable
28				
29				
30				
31	Methods: Data collection, management, and analysis			
32				
33	Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	16, 17, table 1
34				
35				
36				
37				
38				
39		18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	10, 11, 18
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	16, 17, 18
2				
3				
4				
5	Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	12, 13, 14, 15
6				
7				
8		20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	13, 14
9				
10		20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	13
11				
12				
13				
14	Methods: Monitoring			
15				
16	Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	18
17				
18				
19				
20				
21				
22		21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	11
23				
24				
25	Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	11, 18
26				
27				
28	Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	18
29				
30				
31				
32	Ethics and dissemination			
33				
34	Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	20, 22
35				
36				
37	Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	21
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

bmjopen-2020-04-123 on 7 December 2020. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on April 18, 2024 by guest. Protected by copyright.

1	Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	20
2				
3				
4		26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	see appendix "B2"
5				
6				
7	Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	17, 21
8				
9				
10	Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	22
11				
12				
13	Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	17
14				
15				
16	Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	18, 19
17				
18				
19				
20	Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, health care professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	4, 20
21				
22				
23				
24				
25		31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	see appendix "authorship"
26				
27		31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	not applicable
28				
29	Appendices			
30				
31	Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	see appendix "consent"
32				
33				
34	Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	see appendix "B2"
35				
36				

37
38 *It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items.
39 Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons
40 "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)" license.
41
42

Autorship

The coordinator, the local heads of the study centers and one additional researcher per center will be included as authors of publications of study results. If a further person has contributed significantly, this person may additionally be included as a co-author.

If the principal investigators of the add-on projects B1, B2, B3 and B4 use data of the total network, the local heads of the study centers will be included as co-authors. It is up to the principal investigators of the add-on projects to make additional decisions about authorships.

For peer review only

1
2
3
4
5 SPIRIT item 33.

6
7 Standard operating procedures for buccal cell, blood and hair collection and
8
9 biomaterial storage are established in the applicants' laboratories and
10
11 approved by the local ethic committees. Protocols generated in Giessen are
12
13 shared across all participating laboratories within the Consortium by
14
15 onsite training of sampling persona and according to previous positive
16
17 experiences with material collection. Data generation (e.g. BDNF-ELISA and
18
19 histoneacetylation assay, oxidative stress analysis, telomerase activity
20
21 assay a.o.), data collection and data analysis will be performed in the
22
23 participating laboratories of Prof. Kolassa, Ulm and Prof. Peters, Giessen
24
25 as well as in cooperating laboratories in crosssectional activities in
26
27 accordance to the guidelines for good scientific practice (GSP) and good clinical
28
29 practice (GCP). All original materials will be stored for the longest
30
31 possible time permitted by the regulations at the respective hospital or
32
33 research institute.
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Platzhalter für Briefkopf

Anlage I: Patienteninformation

Klinische Studie: Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (Studie A-1)

Arzt/Psychologe: _____

Telefon: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit leiden unter vielfältigen psychischen Symptomen und Problemen. Die bisherigen Behandlungsmethoden haben sich als nicht ausreichend wirksam für alle Betroffenen erwiesen. Aus diesem Grund haben wir die existierenden psychotherapeutischen Methoden weiter verbessert.

Wir möchten Sie fragen, ob Sie an einer Untersuchung teilnehmen möchten, deren Ziel es ist, die Wirksamkeit dieser verbesserten Methoden der Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit zu untersuchen.

Wenn Sie sich für die Teilnahme entscheiden, werden wir Sie ausführlich zu Ihren Beschwerden und Ihrer Lebenssituation befragen und Sie um die Beantwortung einiger Fragebögen zu diesem Thema bitten. Dieses schließt auch Fragen zu bisherigen Arztbesuchen und Behandlungen Ihrer posttraumatischen Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit ein.

Wir untersuchen zwei verbesserte Methoden der Psychotherapie. Bei der einen handelt es sich um eine trauma-fokussierte kognitive Verhaltenstherapie, bei der anderen um eine trauma-fokussierte psychodynamische Therapie. Beide Therapien sind spezifisch für die Behandlung von post-traumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit entwickelt worden. Die kognitive Verhaltenstherapie umfasst

1
2
3 zwei Phasen, zunächst ein Training in Fähigkeiten zur Regulierung von Emotionen und
4 zwischenmenschlichen Beziehungen und eine zweite Phase, in der Betroffene ihre
5 traumatischen Erlebnisse wiederholt, detailliert und emotional beteiligt beschreiben. Auch
6 die trauma-fokussierte psychodynamische Therapie erfolgt in zwei Phasen, in der ersten
7 erlernen die Betroffenen Fähigkeiten, sich zu stabilisieren, in der zweiten Phase werden
8 traumatische Erfahrungen gemeinsam bearbeitet, z.B. mittels der Bildschirm-Technik, bei
9 der sich Betroffene und Therapeut die traumatischen Erlebnisse zusammen ansehen wie
10 einen alten Film. Beide Therapien sind wirksam, wir wissen jedoch noch nicht, wer von
11 welcher Therapieform besser profitiert. Wenn Sie an der Studie teilnehmen, werden Sie
12 nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Therapieformen oder einer Warteliste
13 zugewiesen. Die Therapeuten in beiden Behandlungsformen sind speziell trainiert in der
14 Behandlung von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und
15 Missbrauch in der Kindheit. Die Therapie umfasst in beiden Behandlungsformen jeweils 24,
16 in der Regel wöchentliche, Sitzungen. Die Wartezeit in der Wartelistengruppe beträgt 6
17 Monate. Während der Wartezeit wird sich ein Studienmitarbeiter telefonisch alle 2 Monate
18 mit Ihnen in Verbindung setzen, um zu sehen, wie es Ihnen geht. Wir bitten Sie, in der
19 Wartezeit keine andere Behandlung Ihrer posttraumatischen Belastungsstörung verbunden
20 mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit durchzuführen. Nach der Wartezeit können Sie
21 wählen, welche der beiden Therapieformen Sie haben möchten.

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32 Sowohl die diagnostischen Einzelgespräche als auch die Therapiesitzungen werden auf
33 Tonband aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen von etwa 3 Therapiesitzungen werden von
34 geschulten Projektmitarbeitern angehört und zentral ausgewertet. Außerdem wird ein
35 weiterer Projektmitarbeiter ca. 10 % der diagnostischen Einzelsitzungen auswerten.

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Diese Projektmitarbeiter erfahren nichts über Ihre Identität und unterliegen der ärztlichen
Verschwiegenheitspflicht. Die Aufzeichnung der Therapie dient der Verbesserung von
Therapien und der Erforschung von Wirkmechanismen.

Nach der zehnten Sitzung und bei Abschluss der Behandlung werden wir Ihnen noch einmal
die o. g. Fragebögen vorlegen und ein Interview mit Ihnen durchführen, um zu sehen, ob
und inwieweit die Therapie Ihnen geholfen hat. In der Untersuchung zum Therapieende
werden wir mit Ihnen zwei weitere Termine vereinbaren, die 6 Monate und 1 Jahr nach
Therapieende liegen. Dann werden wir Sie wiederum ausführlich zu Ihren Beschwerden und
Ihrer Lebenssituation befragen und Sie um die Beantwortung einiger Fragebögen zu diesem

1
2
3 Thema bitten.
4
5

6 Zu der Therapiestudie (A-1) gibt es noch zwei Teilstudien (Studien B-2 und B-3). Wenn Sie
7 damit einverstanden sind, auch an diesen Studien teilzunehmen, wird Ihnen in Studie B-2
8 noch ein Abstrich von der Wangenschleimhaut, eine Blutprobe und eine kleine Haarprobe
9 entnommen, um auch die biologischen Hintergründe Ihrer posttraumatischen
10 Belastungsstörung besser zu verstehen. In Studie B-3 werden neurobiologische
11 Veränderungen mittels Bildgebung (MRT, Magnetresonanztomographie) untersucht. Auch
12 hier erfolgen die Messungen vor der Therapie, nach der Therapie sowie 6 und 12 Monate
13 nach Therapieende. Auch an diesen Teilstudien ist die Teilnahme selbstverständlich
14 freiwillig. Ihre Teilnahme würde aber wichtige Ergebnisse für die Projekte liefern. Wenn Sie
15 an den Teilstudien B-2 und B-3 nicht teilnehmen möchten, können Sie trotzdem ohne jeden
16 Nachteil an der Therapiestudie (A-1) teilnehmen.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 Die für die Studie erhobenen Materialien und Daten werden unter strenger Beachtung der
27 Verschwiegenheitspflicht nur in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Namen, Zuordnung zu
28 Daten nur mittels einer Codenummer, Codenummer und Namen werden getrennt und sicher
29 aufbewahrt) verarbeitet und keinen außenstehenden Personen zugänglich gemacht. Das
30 Material und die Daten werden entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen für die
31 Durchführung klinischer Studien aufbewahrt.
32
33
34
35
36
37
38

39 Mit Ihrer Einwilligung in die klinische Studie stimmen Sie zu, dass Therapiesitzungen sowie
40 diagnostische Einzelgespräche aufgezeichnet werden. Die Audioaufzeichnungen werden
41 ausschließlich zu Zwecken der wissenschaftlichen Auswertung verwendet, eine andere
42 Verwendung erfolgt nicht.
43
44
45
46

47 Die Aufnahmen werden nur mit einem Nummerncode gekennzeichnet. Die
48 Projektmitarbeiter, die die Aufnahmen zentral begutachten, werden jedoch vor Übermittlung
49 Ihrer Daten dazu verpflichtet, die Daten nur zu den o. g. Zwecken zu verarbeiten. Für den
50 Austausch zwischen den Studienzentren und den begutachtenden Projektmitarbeitern, wird
51 am Koordinierungszentrum für klinische Studien der Philipps Universität Marburg eine nach
52 deutschen Standards gesicherte Cloud zur Verfügung gestellt. Diese Cloud dient
53 ausschließlich dem gesicherten Transfer der Aufnahmen. Die Aufnahmen werden nicht auf
54 Dauer in der Cloud gespeichert.
55
56
57
58
59
60

1
2 Die Original Audioaufzeichnungen werden in den Sie behandelnden Studienzentren 10
3 Jahre nach Abschluss der klinischen Studie aufbewahrt.
4
5

6
7
8 Im Falle eines Widerrufs Ihres Einverständnisses, spätestens jedoch nach 10 Jahren, wird
9 das biologische Material vernichtet sowie Daten und Ton-Aufnahmen gelöscht. Sie können
10 jederzeit das Einverständnis zur Verarbeitung der Daten zurückziehen, ohne dass Ihnen
11 hierdurch Nachteile entstehen.
12
13

14
15
16 Eine Weitergabe Ihrer Daten an Sie ist nicht vorgesehen. In Ausnahmefällen können wir
17 Ihnen die entsprechenden Informationen zur Verfügung stellen. Dies kann jedoch nur gezielt
18 und in Verbindung mit einer Aufklärung durch uns oder einen Arzt/Psychologen Ihrer
19 Wahl mit der entsprechenden Fachkompetenz erfolgen.
20
21
22

23
24
25 Während der Studienteilnahme sind Sie über die Betriebshaftpflichtversicherung Ihrer
26 behandelnden Klinik versichert.
27
28

29
30
31 Für Rückfragen stehen wir Ihnen persönlich oder telefonisch gern zur Verfügung.
32
33

34
35 Mit freundlichen Grüßen, Ihr Studienteam.
36
37

38
39 Prof. Dr. Falk Leichsenring
40 Universität Gießen
41 Psychosomatik und Psychotherapie
42 Ludwigstr 76 35392
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Anlage II

Einwilligungserklärung

Klinische Studie: Psychotherapie der posttraumatischen Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (**Therapiestudie Studie A-1**)

Patientenaufkleber

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis zur Teilnahme

an der oben genannten klinischen Studie A-1 zur Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit und zur Verarbeitung der Daten gemäß Patientenaufklärungsformular sowie den ergänzenden Informationen gemäß EU-DS-GVO

Ich wurde in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und die geplanten Maßnahmen aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mit dem Arzt/Psychologen die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen im Zusammenhang mit der Studie wurden hinreichend beantwortet.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Ort, den _____

(Unterschrift des Patienten)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

Name der Ärztin/ des Arztes in Druckbuchstaben (**vom Arzt/Psychologen auszufüllen**)

Ort, den _____

(Unterschrift des aufklärenden
Arztes/Psychologe)

For peer review only

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Prüfstelle aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Marburg der Philipps Universität Marburg zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Studienleitung in meine, bei den behandelnden Ärzten/ Ärztinnen vorhandenen, personenbezogenen Daten insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich die behandelnden Ärzte/ Ärztinnen von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Studie beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Studie die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der klinischen Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

**Information für Studienteilnehmer gemäß
Europäischer Datenschutz-Grundverordnung (gültig ab 25.05.2018)¹
für medizinische Forschungsvorhaben**

**Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und
Missbrauch in der Kindheit (Enhance)**

KKS-270

Hiermit möchten wir Sie über die in der Datenschutz-Grundverordnung (= DS-GVO) festgelegten Rechte informieren (Artikel 12 ff. DS-GVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien (einschließlich klinischer Prüfungen) Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arzneimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz, bei Medizinprodukte-Studien das Medizinproduktegesetz anzuwenden.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z.B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind oder Sie Ihre Einwilligung widerrufen, auf die sich die Verarbeitung Ihrer Daten stützt. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird hiervon nicht berührt." (Artikel 7, 17 und 19 DS-GVO).

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, die Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, aber nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 Absatz 2 und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, bei Vorliegen von Gründen, die sich aus Ihrer besonderen Situation ergeben, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Artikel 21 DS-GVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird hiervon nicht berührt (Artikel 7 Absatz 3 DS-GVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DS-GVO).

Übermittlungen personenbezogener Daten an Drittländer oder an internationale Organisationen

Bezug auf Artikel 44-50 DS-GVO:

Eine Übermittlung der Daten an Drittländer oder an internationale Organisationen ist in dieser Studie nicht vorgesehen.

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

Kontaktdaten**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
ggf. Name:		ggf. Name:	
Adresse:	<i>Von der Einrichtung auszufüllen</i>	Adresse:	<i>Von der Einrichtung beim zuständigen Datenschutzbeauftragten zu erfragen und auszufüllen</i>
Telefon:		Telefon:	
E-Mail		E-Mail	

Datenschutz: Kontaktdaten des Sponsors/der Studienleitung der klinischen Studie in Gießen

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Datenschutzbeauftragter der Justus-Liebig Universität Gießen	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r	
ggf. Name	Justus-Liebig Universität Gießen
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen
Telefon:	0641-99 0
E-Mail	praesident@uni-giessen.de

Unterschrift Patient/in.

 Name in Druckschrift

 Datum

 Unterschrift

Probanden-Information und –Einwilligung zur Durchführung der wissenschaftlichen Teilstudie Biomolekulare Effekte Trauma-fokussierter Psychotherapie „ENHANCE“ B2

Prüfstelle Bioproben: Labor für Psychoneuroimmunologie im Institut für Anatomie und Zellbiologie, Aulweg 123, 35392 Giessen, Tel.: 0179 6968465; 0641 99 42300
Universitätshautklinik Gießen, Gaffkystr.14, 35385 Gießen
Tel.: 0641 99 45650

Prüfärzte Bioproben: Prof. Dr. med. Eva Peters, Leiterin des Labors für Psychoneuroimmunologie

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die wissenschaftliche Untersuchung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Im Rahmen der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE-B2“ werden biologische Proben für die Untersuchung von Stressreaktionen im Körper genommen. Die wissenschaftliche Untersuchung dieser Proben wird in der Gießener Klinik für Psychosomatik, dem angegliederten Psychoneuroimmunologie Labor und seinen Kooperationspartnern, i.d.R. an der Universität Ulm (Abteilung Klinische & Biologische Psychologie) durchgeführt, es sollen insgesamt über 300 Personen daran teilnehmen, davon mind. 75 in Giessen. Die Bioprobenanalyse in der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 wird veranlasst und organisiert durch Prof. Dr. Eva Peters, Giessen und Berlin in Kooperation mit Prof. Dr. Iris Kolassa, Ulm, den Verantwortlichen für diesen Teil der ENHANCE-Studie. Sie wird finanziert durch eine Teil-Forschungsförderung B2 des BMBF an Prof. Kolassa und Prof. Peters im Rahmen der Gesamtförderung des ENHANCE-Projektes.

Wie in der Einwilligungserklärung zur ENHANCE Studie erläutert, ist Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE-B2“ freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären und diese Einwilligung im Verlauf nicht zu einem späteren Zeitpunkt wieder zurückziehen. Sofern Sie nicht an der wissenschaftlichen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile für Ihre medizinische Versorgung.

1. Warum wird diese wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 durchgeführt?

Warum entnehmen wir biologisches Probenmaterial?

Bei akutem oder chronischem Stress reagieren Nerven-, Hormon- und Immunsystem mit einem koordinierten Anpassungsmechanismus. Bei anhaltender psychischer Belastungen kann diese Anpassungsreaktion so stark ausgelöst werden, dass sie in Ihrer Funktion gestört wird. Entsprechend kann die Fähigkeit, biologisch angemessen auf Stress zu reagieren, beeinträchtigt werden. Möglicherweise wird hierdurch die Entwicklung von Erkrankungen begünstigt. Es gibt aktuell viele Hinweise darauf, dass Psychotherapie eine veränderte Anpassungsreaktion auf Stress verbessern kann. Eine gute Stressbewältigung ist also eine gute Voraussetzung für eine gute Anpassung von Nerven-, Hormon- und Immunsystem an eine Stressbelastung.

Was können wir von der Untersuchung biologischen Probenmaterials lernen?

Von der Durchführung unserer wissenschaftlichen Untersuchung erhoffen wir uns eindeutige Antworten darüber, ob die Reaktion von Nerven-, Hormon- und Immunsystem auf Stress bei Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung verändert ist und ob eine Psychotherapie hierauf auch auf der biologischen Ebene einen Einfluss zeigt. Wir haben das Ziel, die Wirksamkeit psychotherapeutischer Maßnahmen auch für die biologischen Wirkungen von psychischer Belastung nachzuweisen und damit ihre Akzeptanz in der klinischen Patientenversorgung zu erhöhen.

2. Wie ist der Ablauf der Teilstudie „ENHANCE“ B2 und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Wie ist der Ablauf für die biologische Probenentnahme?

Um die biologischen Effekte von Psychotherapie zu untersuchen, wollen wir von Ihnen zusätzlich zu der Beantwortung von Fragebögen in der Hauptstudie A1 einen Wangenabstrich, eine Blut- und eine Haarprobe erbitten. Für die Gewinnung der verschiedenen Daten und Proben werden die unten genauer beschriebenen Verfahren verwendet. Zu den nachfolgenden Labor-Untersuchungen an Ihren Proben gehören die Messung von Stressbotenstoffen wie Cortisol oder *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) sowie die Bestimmung biologischer Stress- und Alterungsmarker (oxidativer Stress, natürliche Modifikationen der DNA, Telomere, u.a.). Hierfür werden Standard Labortechniken verwendet wie z.B. die ELISA-Technologie zur Bestimmung von biologischen Molekülen in Serum oder die Durchflusszytometrie zur Charakterisierung von Immunzellen im Blut, die wir Ihnen bei Interesse gerne näher erläutern.

Bei Einwilligung zur Teilnahme an der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 bitten wir Sie, an insgesamt vier Terminen um 8 Uhr morgens zur Probenentnahme (Mundschleimhautzellen, Blut, Haar) zu kommen. Der Zeitaufwand beträgt pro Termin ca. 20-40 Minuten. Wenn Sie an einer Behandlung im Rahmen der ENHANCE-Studie A1 teilnehmen, findet die erste Probenentnahme vor Beginn der Behandlung statt, die zweite unmittelbar nach Abschluss der Behandlung und die letzten beiden Termine 6 und 12 Monate nach Abschluss der Behandlung. Wenn Sie sich als Kontrollteilnehmer an der Studie beteiligen, finden die ersten beiden Untersuchungen mit jeweils 10-12 Wochen Abstand zueinander statt.

Bei jedem dieser vier Termine nehmen wir von Ihnen zur Bestimmung biologischer Stressveränderungen erst einen Abstrich der Wangeninnenseite ab. Anschließend bitten wir Sie um eine Blutprobe (ca. 80-100 ml, das entspricht in etwa 5-6 Esslöffeln) und schließlich bitten wir Sie auch um eine Haarprobe. Diese Probenentnahmen sind Routine im klinischen Alltag und werden häufig für diagnostische Zwecke durchgeführt. Sie können kurzfristig Schmerzreize bedingen, die aber schnell wieder abklingen, und stellen im Allgemeinen kein gesundheitliches Risiko für Sie dar.

Was muss ich bei der Vorbereitung auf die Untersuchung beachten

Am Tag der Labor-Untersuchung ist es gut, wenn Sie, bevor Sie zur Untersuchung kommen, zum Frühstück nichts zu sich genommen haben. Bitte kommen Sie also nüchtern zum Termin, d.h. auch ohne Bonbons oder Kaugummis zu sich genommen zu haben. Bitte trinken Sie am Morgen vor dem Termin auch keinen Kaffee oder Tee und rauchen Sie keine Zigaretten. Bevor Sie zur Laboruntersuchung kommen, ist es auch gut, wenn Sie sich nicht besonderen körperlichen Anstrengungen unterzogen haben, (z.B. Joggen, viele Treppen laufen etc.). Und zuletzt bitten wir Sie, Ihre Haare am Morgen der Untersuchung nicht zu waschen, zu föhnen oder mit Haarspray, Haargel oder ähnlichem zu behandeln. Sie können Ihre morgendlichen Medikamente, wenn Sie regelmäßig Medikamente einnehmen, natürlich mit einem Schluck Wasser einnehmen. Direkt im Anschluss an die Untersuchung können Sie dann gerne frühstücken usw.. Eventuell bringen Sie sich dafür z.B. ein kleines Frühstück zur Untersuchung mit.

Zur Durchführung des Wangenabstrichs:

Bei der Entnahme eines Wangenabstrichs handelt es sich um eine schnelle, leichte und schmerzfreie Art der Probenerhebung. Hierfür wird Ihnen ein steriler Wangenabstrich-Tupfer übergeben, den Sie bitte unter leichtem Druck entlang Ihre Wangeninnenseite streichen. Die Probe wird im Anschluss steril verpackt und zur Bestimmung von Stressparametern (z.B. Telomere, Regulation von Genen zur Stressantwort durch natürliche Modifikationen der DNA, Stichwort Epigenetik) an die entsprechenden Labore übergeben.

Zur Durchführung der Blutprobe:

Um u.a. die Stressbotenstoffe Cortisol und BDNF zu bestimmen und um die Reaktion ihrer Immunzellen auf Stressbotenstoffe zu untersuchen, möchten wir Ihnen Blut abnehmen. Aus Ihrem Blut gewinnen wir Immunzellen, Blutserum und Plasma für weiterführende Untersuchungen. Das technische Vorgehen entspricht der Blutentnahme in der klinischen Routine, wie Sie es vielleicht von Krankenhausaufenthalten oder vom Hausarzt kennen. In der Regel wird Blut durch eine Punktion aus einer Vene in der Armbeuge entnommen, die einen kurzen Schmerzreiz beim Einstich der Nadel verursachen kann. Gelegentlich kommt es für wenige Tage zur Bildung eines leichten Blutergusses („blauer Fleck“). Weitere seltene Risiken bei einer Blutentnahme sind die Infektion, die Bildung eines kleinen Blutgerinnsels oder die Verletzung von Nerven. Diese Risiken sind bei medizinisch-geschultem Personal jedoch äußerst selten.

Zur Durchführung der Haarprobe:

Um eine Haarprobe einschließlich der Haarwurzelzellen zu gewinnen, machen wir ein Trichogramm. Mithilfe der entnommenen Haare können wir erfassen, wieviel Cortisol, der bekannteste und bestuntersuchtteste Stressbotenstoff, in ihrem Körper in den letzten 4 Wochen vor der Untersuchung produziert wurde und ob die Zellen der Haarwurzel in der Lage sind Brain Derived Neurotrophic Factor und andere Stressproteine herzustellen. Für die Entnahme der Haare wird mit einer Klemme ein schmaler Streifen Haare an ihrem Hinterkopf festgehalten und mit einem kurzen, kräftigen Ruck entnommen. Auch dieses Verfahren ist ein Routineverfahren, das z.B. in der Dermatologie häufig angewendet wird. Alternativ zum Trichogramm nehmen wir eine Haarprobe durch Abschneiden eines schmalen Streifens Haare vom Hinterkopf. Eine so gewonnene Haarprobe wird für die Untersuchung von Proteinen, aber nicht von Zellen verwendet.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Teilstudie „ENHANCE“ B2?

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Zustimmung zur Bioprobennahme?

Sie werden durch die Teilnahme an wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 ev. keinen zusätzlichen direkten persönlichen Gesundheitsnutzen haben, die Ergebnisse unserer Untersuchung teilen wir Ihnen nach Ablauf der Studie allerdings gerne mit. Es besteht die Möglichkeit, daß sich Ihre biologischen Parameter verbessern. Außerdem ermöglicht Ihre Teilnahme den Gewinn neuer Erkenntnisse durch die Forschung. Dies dient dem zukünftigen Nutzen für Menschen mit chronischen Erkrankungen und hoher psychischer Belastung. Mit Ihrer Teilnahme leisten Sie also einen Beitrag zur Förderung des allgemeinen medizinischen Fortschritts und der Verbesserung von Behandlungskonzepten und Versorgung von Patienten.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Teilstudie „ENHANCE“ B2 verbunden?

Welchen Risiken bestehen durch die Bioprobennahme?

Risiken durch einen Wangenschleimhautabstrich sind keine bekannt.

Die Blutentnahme kann zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen z.B. das gelegentliche Auftreten von kleineren Hämatomen bei der Blutentnahme. Darüber hinaus kann es in seltenen Fällen zu lokalen Infektionen der Einstichstelle oder Nervenschädigung kommen.

Die Entnahme der Haarprobe ist mit einem momentanen Schmerz verbunden, ähnlich dem bei kosmetischer Haarentfernung, durch z.B. eine Wachsbehandlung. Allerdings werden für die hier vorgesehene Untersuchung nur etwa 100 Haare auf einmal entnommen, weniger, als man üblicherweise bei einer Haarwäsche verliert. Der Schmerz, den die ruckartige Entfernung der Haare erzeugt, hält nur sehr kurze Zeit an. Die Probenentnahme hinterlässt am Kopf keine sichtbaren Spuren.

Um diese gesundheitlichen Risiken so gering wie möglich zu halten, werden alle Untersuchungen von und unter Aufsicht von geschultem medizinischem Fachpersonal durchgeführt.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle jegliche Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. auch telefonisch. Sie können die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit unterbrechen oder abbrechen.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 nicht teilnehmen?

An der Teilstudie B2 zu biologischen Fragen dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen wissenschaftlichen Studien außer der ENHANCE Studie oder an anderen wissenschaftlichen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

1
2
3
4
5
6
7

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 entstehen für Sie keine Kosten.

8
9
10
11
12
13
14

Für Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie erhalten Sie eine pauschale Aufwandsentschädigung für Fahrt- und andere Kosten der Anreise entsprechend den folgenden Bedingungen: 60 Euro. Dazu müssen Sie alle vier Untersuchungstermine wahrnehmen.

15
16

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Prüfung versichert?

17
18
19
20
21

Bei der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung der Untersuchungsstätte versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

22
23
24
25
26
27

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind. Eine Wege- sowie Unfallversicherung zum Studienort und wieder zurück ist also in der Teilnahme nicht inbegriffen.

28
29
30

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der Teilstudie „ENHANCE“ B2 mitgeteilt?

31
32
33
34
35
36
37
38

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Prüfung überdenken.

39
40

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 ausscheide?

41
42
43
44

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 beenden, ohne dass Ihnen hierdurch irgendwelche Nachteile für Ihre medizinische Versorgung entstehen.

45
46
47
48
49

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin oder die für die ENHANCE Studie Verantwortlichen entscheidet, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- 50
51
52
53
54
- Ihre weitere Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
 - es wird die gesamte wissenschaftliche Studie abgebrochen.

55
56
57

10. Was geschieht mit meinen Daten?

58
59
60

Selbstverständlich unterliegen alle Sie betreffenden Daten und Angaben dem Datenschutz. Während der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 wichtigen Daten werden zusätzlich in

pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Probandeninformation abgedruckt ist.

11. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?

Die Bioproben (Wangenabstrich, Blut und Haar) werden wie in der klinischen Routine üblich verwendet. D.h. etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Messungen der Zielparameter, spätestens jedoch nach 10 Jahren, vernichtet, da nach den Analysen eine weitere Verwendung der Proben nicht möglich ist. Die Mundschleimhaut- Blut- und Haarproben werden ausschließlich für die genannte wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 verwendet. Um das biologische Material grundsätzlich auch für zukünftige Folgeanalysen im Rahmen dieser Studie einsetzen zu können, erklären Sie mit Ihrer Unterschrift die Übereignung Ihrer biologischen Proben an die zuständige Prüffärztin, Prof. Dr. Eva Peters. Die Erweiterung der biologischen Auswertungen erfolgt ausschließlich nach schriftlicher Anmeldung und die Freigabe seitens der Ethikkommission Giessen, die über alle Vorhaben zu wissenschaftlichen Studien entscheidet. Die entsprechende wissenschaftliche Verwendung der Proben geschieht selbstverständlich nur mit Ihrer Einwilligung, sollte Sie diese widerrufen, werden bereits genommene Proben unverzüglich vernichtet (Vernichtungsrecht). Ihre Entscheidung hat keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit, zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten Prüffärzten oder ihren Vertretern Kontakt aufzunehmen.

13. Was ist nun zu tun?

Wir möchten Sie nun bitten, wenn Sie mit Ihrer Teilnahme einverstanden sind, die Einverständnis-Erklärungen zu unterzeichnen und danken Ihnen für Ihre Mitarbeit.

Probanden-Einwilligungserklärung

zur Durchführung der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2

Prüfstelle Bioproben: Labor für Psychoneuroimmunologie im Institut für Anatomie und Zellbiologie, Aulweg 123, 35392 Giessen, Tel.: 0179 6968465; 0641 99 42300
 Universitätshautklinik Gießen, Gaffkystr.14, 35385 Gießen
 Tel.: 0641 99 45650

Prüfärzte Bioproben: Prof. Dr. med. Eva Peters, Leiterin des Labors für Psychoneuroimmunologie

.....
 Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt/die Prüfarztin, den Prüftherapeuten/die Prüftherapeutin

.....
 Name des Prüfarztes/der Prüfarztin, des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte für mich ausreichend Zeit und Gelegenheit, mit dem Prüfarzt/der Prüfarztin, des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin über alle für meine Teilnahme relevanten Aspekte der wissenschaftlichen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutz Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2:

Mir ist bekannt, dass bei dieser wissenschaftlichen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei Professor Uwe Gieler, Leiter der Hautklinik des UKGM und PD Dr. Eva Peters, Leiterin des Psychoneuroimmunologie Labors aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung genutzt werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

1 **Ich erkläre mich bereit,**
 2 **an der oben genannten Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2**
 3 **freiwillig teilzunehmen.**
 4

5
 6 Ein Exemplar der Probanden-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im
 7 Prüfczentrum.
 8

9
 10
 11
 12 Name des Probanden in Druckbuchstaben

13
 14
 15
 16

17
 18 Ort, Datum Unterschrift des Probanden

19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27 Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.
 28

29
 30
 31 Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

32
 33
 34
 35
 36 Ort, Datum Unterschrift des Prüfarztes/der Prüfarztin, des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin

1
2
3 **EINWILLIGUNG IN DIE ÜBEREIGNUNG VON KÖRPERMATERIALIEN ZU**
4 **WISSENSCHAFTLICHEN ZWECKEN**
5 **Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2**
6
7

8 Zwischen der Justus-Liebig-Universität Giessen, handelnd für die Klinik für Psychosomatik und
9 Psychotherapie

10
11 vertreten durch Frau / Herrn
12 (Name Mitarbeiter/in Klinik)

13
14
15 und
16 (Name Proband/in)

17 wird folgendes vereinbart:

18
19 1. Frau/Herr

20
21 wird der Justus-Liebig-Universität Giessen das Eigentum an folgendem Körpermaterial unentgeltlich
22 übertragen: Vollblut und Immunzellen, Haarproben, Mundschleimhautproben

23
24 2. Die Universität wird das Körpermaterial zu wissenschaftlichen Zwecken, insbesondere zur
25 Analyse von Psychotherapie-Effekten auf biomolekularer Ebene (Stressmediatoren, Telomerelängen,
26 DNA-Schädigung, epigenetische und metabolische Veränderung), verwenden.

27
28 Eine kommerzielle Verwendung ist ausgeschlossen. Die Anonymität des Spenders bleibt gewahrt.

29
30 Die Proben werden bis zum Abschluss sämtlicher bioanalytischer Untersuchungen aufbewahrt und
31 anschließend vernichtet.

32
33 Mit der edv-mäßigen Speicherung und Verarbeitung der bei mir im Rahmen des oben genannten
34 Vertrages erhobenen Daten bin ich einverstanden.

35
36
37
38
39 Ort, Datum

.....
Ort, Datum

40
41
42
43
44 Name des Prüfarztes/der Prüferin,
45 des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin

.....
Unterschrift Proband/in

1
2
3
4
5
6
7
8
9

Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung¹ für bereits laufende medizinische Forschungsvorhaben (Start vor 25.05.2018)

Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2

10
11 Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

12 aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = **DS-GVO**
13 zum 25. Mai 2018, ändern sich die Datenschutzvorschriften in Europa. Auch für bereits
14 laufende medizinische Forschungsvorhaben (im folgenden klinische Studien genannt),
15 ergeben sich dadurch neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten.
16

17
18 Wenn sie bereits Teilnehmer/in an einer klinischen Studie sind, wurden Sie in der jeweiligen
19 Patienteninformation- und Einwilligungserklärung bereits über die Aspekte zum Datenschutz
20 informiert und haben dem schriftlich zugestimmt. Dies beinhaltet z. B. Informationen über die
21 Erfassung, Speicherung und Weiterleitung ihrer personenbezogenen Daten sowie Ihre
22 diesbezüglichen Rechte. Auch als mögliche/r neue/r Studienteilnehmer/in erhalten Sie diese
23 Informationen im Rahmen des Aufklärungsgesprächs durch Ihren Prüfer und in der
24 schriftlichen Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zur klinischen Studie.
25

26 Der in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen
27 Studie beschriebene Umgang mit Ihren Daten gilt weiterhin.
28
29

30 **Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informiert**
31 **(Artikel 12 ff. DS-GVO):**

32 **Rechtsgrundlage**

33 Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden
34 bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der De-
35 klARATION von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die
36 medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arz-
37 neimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz Rechtsgrundlage, bei Medizinprodukte-
38 Studien entsprechend das Medizinproduktegesetz anzuwenden.
39

40
41 **Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte** (Artikel 13 ff. DS-GVO):

42 **Recht auf Auskunft**

43 Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die
44 im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden
45 (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie / klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DS-GVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DS-GVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DS-GVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

Kontaktdaten**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte	Name:	Herrn Rainer Burger, Stellvertretender Datenschutzbeauftragter des UKGM am Standort Gießen
Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden	Adresse:	Robert-Koch-Str. 17, 35037 Marburg
Telefon:	Telefon: 0611-140 80	Telefon:	0641 985 40062
E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de	E-Mail	Rainer.Burger@uk-gm.de
		Name:	Herr Axel Globuschütz und Herr Dr. Robert Pfeffer, Datenschutzbeauftragte der JLU Gießen
		Adresse:	Dezernat B, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen
		Telefon:	0641-99-12230/12250
		E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de

Datenschutz: Kontaktdaten des Sponsors/der Studienleitung der klinischen Studie

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Datenschutzbeauftragter der Justus-Liebig Universität Gießen	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r

ggf. Name	Justus-Liebig Universität Gießen
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen
Telefon:	0641-99 0
E-Mail	praesident@uni-giessen.de

Eine **Unterschrift** ist **nur für ab dem 25.05.2018 neu eingeschlossenen Patienten** erforderlich, für bereits eingeschlossenen Patienten optional zur Bestätigung der Kenntnisnahme.

Name in Druckschrift

Datum

Unterschrift

**Professur für Psychotherapie und
Systemneurowissenschaften**

Leitung: Prof. Dr. Rudolf Stark

Studienleitung: PD Dr. Andrea Hermann

Otto-Behaghel-Str. 10H

35394 Gießen

Telefon: +49 (0) 641 / 99 - 26334

Telefax: +49 (0) 641 / 99 - 26309

E-Mail: andrea.hermann@psychol.uni-giessen.de

Patienteninformation zur Studie:**Neuronale Grundlagen emotionaler Verarbeitung nach
traumatischen Erlebnissen**

Lieber Teilnehmer, liebe Teilnehmerin,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie!

Das Hauptziel dieser Studie besteht darin zu untersuchen, wie sich traumatische Erlebnisse und Psychotherapie bei Posttraumatischer Belastungsstörung auf die Verarbeitung von Emotionen im Gehirn auswirken. Es ist ein Teilprojekt der „Klinischen Studie: Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (Studie A-1)“ an der Sie bereits teilnehmen.

Es wird eine Magnetresonanztomographie- (MRT-) Untersuchung durchgeführt mit der sowohl Unterschiede in der Gehirnstruktur als auch in der Aktivierung von Gehirnregionen bei der Verarbeitung von Emotionen untersucht werden können. Zur Erklärung der Methode der Magnetresonanztomographie wird Ihnen noch ein gesondertes Informationsblatt vorgelegt.

Ablauf der Studie:

Termin 1: Durchführung einer Aufgabe Aufgabe zur Wahrnehmung und Klassifizierung verschiedener Alltagsobjekte am Computer; Bearbeitung einiger emotionaler Aufgaben während einer MRT-Untersuchung (Dauer der MRT-Untersuchung ca. 60 Min.); Ausfüllen von Fragebögen; Gesamtdauer ca. 3h.

Nach der Therapie oder 6-monatigen Wartezeit:

Termin 2: Durchführung einer Aufgabe Aufgabe zur Wahrnehmung und Klassifizierung verschiedener Alltagsobjekte am Computer; Bearbeitung einiger emotionaler Aufgaben während einer MRT-Untersuchung (Dauer der MRT-Untersuchung ca. 60 Min.); Ausfüllen von Fragebögen; Gesamtdauer ca. 3h.

6 Monate nach der Therapie (sollten Sie zunächst eine Wartezeit von 6 Monaten absolviert haben, entfällt dieser Termin für Sie):

Termin 3: Durchführung einer Aufgabe zur Wahrnehmung und Klassifizierung verschiedener Alltagsobjekte am Computer; Bearbeitung einiger emotionaler Aufgaben während einer MRT-Untersuchung (Dauer der MRT-Untersuchung ca. 60 Min.); Ausfüllen von Fragebögen; Gesamtdauer ca. 3h.

Ablauf der MRT-Untersuchungen:

Bei den Untersuchungen im Magnetresonanztomographen werden zum einen Messungen durchgeführt, um die Struktur des Gehirns sichtbar zu machen (anatomische Messung und Diffusions-Tensor-Bildgebung) und mit bestimmten Faktoren in Zusammenhang zu bringen. Zum anderen werden Sie gebeten während funktioneller MRT- (fMRT-) Messungen verschiedene emotionale Aufgaben zu bearbeiten. Bei der ersten Aufgabe zeigen wir Ihnen verschiedenfarbige u.a. emotionale Wörter, die z.B. etwas mit sozialer Zurückweisung zu tun haben. Ihre Aufgabe ist es die Farbe der Wörter anzugeben, was Sie vorher außerhalb des MRT an einem Computer üben können. Die nächste Aufgabe besteht darin u.a. negative Gesichtsausdrücke verschiedener Personen zu betrachten und ihre möglicherweise auftretenden eigenen negativen Gefühle zu verringern. Auch diese Aufgabe können Sie vorher außerhalb des MRT üben. In einer weiteren Aufgabe soll untersucht werden, welche Gehirnbereiche für das Betrachten unterschiedlicher neutraler Bilder und für die Verarbeitung unangenehmer Reize (wiederholte elektrische Stimulation an Zeige- und Mittelfinger) wichtig sind. Im Verlauf der Untersuchung wird hierbei eine kleine Fläche der Haut Ihres rechten Zeige- und Mittelfingers leicht elektrisch gereizt. Die Intensität dieser elektrischen Reizung wird zu Beginn der Untersuchung unter Ihrer Anleitung auf ein unangenehmes, aber nicht schmerzhaftes Maß eingestellt werden. Dabei wird die Intensität von dem niedrigsten Niveau, das Sie gar nicht spüren werden, schrittweise gesteigert, bis Sie angeben, die Reizung sei unangenehm, aber nicht schmerzhaft. Eine einmal eingestellte Intensität des Reizes wird während der Untersuchungen nicht mehr verändert. Obwohl die elektrische Stimulation nur in einer leichten Hautreizung besteht, kann es bei diesem Versuch zu unangenehmen emotionalen Reaktionen kommen. Sie können sich jedoch jederzeit an die Versuchsleitung wenden und ohne Angabe von Gründen und ohne dass negative Konsequenzen für Sie entstehen die Untersuchung abbrechen.

Außer der Hirnaktivität wird noch die Hautleitfähigkeit aufgezeichnet. Hierfür werden zwei weitere Elektroden an ihre linke Handinnenfläche angebracht, über die Sie jedoch keine elektrische Reizung erhalten werden. Außerdem werden wir über einen Messaufnehmer Ihren Puls am Finger und über eine Brustgurt Ihre Atmung erfassen und aufzeichnen. Die Messung im MRT nimmt inklusive einiger Vormessungen an jedem Untersuchungstag ca. 60 Min. in Anspruch.

Zudem werden Sie an jedem Termin gebeten, noch einige Fragebögen zu ihrer Person sowie zu Ihrer Persönlichkeit, zu negativen bzw. traumatischen Erlebnissen, zu emotionalem Erleben und zum Umgang mit Emotionen auszufüllen. Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt während des Ausfüllens der Fragebögen negative Gefühle auftreten, können Sie sich jederzeit an die Versuchsleitung wenden.

Aufwandsentschädigung

Sie erhalten eine Entschädigung von 10€ pro Stunde bzw. Versuchspersonenstunden (für Studierende bestimmter Studiengänge) für den entstehenden Zeitaufwand. Sollten Sie vom Studienzentrum Mainz anreisen, erhalten Sie zusätzlich eine Rückerstattung der Fahrtkosten mit öffentlichen Verkehrsmitteln sowie eine Aufwandsentschädigung für die Reisezeit.

Mögliche Unannehmlichkeiten

Die emotionalen Reize und die elektrische Stimulation können negative Gefühle auslösen. Es sind keine weiteren Unannehmlichkeiten bekannt. Sie können sich dennoch jederzeit an die Versuchsleiter wenden und ohne Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen für Sie die Studie abbrechen. Des Weiteren stehen Ihnen die Versuchsleiter und die Studienleiterin für die Beantwortung von Fragen und für weitere Gespräche gerne zur Verfügung.

Datenschutz

Die Justus-Liebig-Universität verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Rechtsgrundlage ist die Europäische Datenschutzgrundverordnung. Selbstverständlich werden alle Daten streng vertraulich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Dies umfasst eine Aufbewahrung der Daten von mindestens zehn Jahren nach Beendigung der Studie in pseudonymisierter Form, d.h., dass die erhobenen Daten unter einem Code gespeichert werden, der keinen Rückschluss auf Ihren Namen zulässt. Die Zuordnung zwischen Code und Ihrem Namen wird unter Verschluss und getrennt von den erhobenen Daten aufbewahrt und ist nur der Versuchsleitung und autorisierten Personen zugänglich. Auch die Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form und nur für Gruppen von Teilnehmern (keine Einzelauswertung). Unter Umständen werden Teile der Daten im Rahmen einer Datenbank (z.B. „OpenfMRI“) oder im Rahmen von Kooperationen auch Dritten zugänglich gemacht, um u.a. unabhängige Auswertungen von Ergebnissen zu ermöglichen. In diesen Fällen werden alle Daten vollständig anonymisiert, sodass Dritte zu keinem Zeitpunkt zugänglich gemachte Daten Ihrer Person zuordnen können. Alle Untersucher/innen unterliegen der Verschwiegenheitsverpflichtung nach §203 StGB. Sie sind jederzeit berechtigt über Ihre Daten Auskunft zu erlangen. Nach Widerruf Ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme oder nach Beendigung der Untersuchung haben Sie das Recht, die Löschung Ihrer Daten zu beantragen, sofern keine anderweitigen gesetzlichen Vorgaben bestehen. Ferner können Sie verlangen, Ihre Daten in portabler Form übermittelt zu bekommen oder an einen anderen Verantwortlichen übermitteln zu lassen. Autorisierte Personen der Studie und der zuständigen Ethikkommission können unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht nehmen. Verantwortlich für die Datenverarbeitung ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen, vertreten durch ihren Präsidenten (siehe Einwilligungserklärung).

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der oben beschriebenen Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen. Sie erhalten dann eine anteilige Aufwandsentschädigung.

Wenn Sie noch weitere Fragen zur Untersuchung haben, steht Ihnen für die Beantwortung dieser die Versuchsleitung gerne zur Verfügung.

Über Ihre Teilnahme an unserer Studie würden wir uns sehr freuen!

Mit besten Grüßen,

PD Dr. Andrea Hermann und Prof. Dr. Rudolf Stark

**Professur für Psychotherapie und
Systemneurowissenschaften**

Leitung: Prof. Dr. Rudolf Stark

Studienleitung: PD Dr. Andrea Hermann

Otto-Behaghel-Str. 10H

35394 Gießen

Telefon: +49 (0) 641 / 99 - 26334

Telefax: +49 (0) 641 / 99 - 26309

E-Mail: andrea.hermann@psychol.uni-giessen.de

Einwilligungserklärung zur Studie:**Neuronale Grundlagen emotionaler Verarbeitung nach traumatischen
Erlebnissen**

Vor- und Nachname des Teilnehmers/der TeilnehmerIn in Druckbuchstaben

Vor- und Nachname der aufklärenden Versuchsleitung in Druckbuchstaben

Ich habe die Patienteninformation über Ziel und Ablauf der Untersuchung sowie studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen erhalten, gründlich durchgelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mich bei dem/der Versuchsleiter/in über den Untersuchungshergang zu informieren, sowie auftretende Fragen zu stellen. Diese wurden mir von dem/der Versuchsleiter/in verständlich beantwortet. Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Mit meiner Unterschrift erkläre ich, dass ich das Vorhaben und die Information verstanden habe und freiwillig an der Studie teilnehme. Ich habe verstanden, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden kann, ohne dass mir persönliche Nachteile entstehen. Auch der Versuchsleiter kann die Studie jederzeit beenden. In diesen Fällen erhalte ich eine anteilige Aufwandentschädigung. Die Fragen zu meinem Gesundheitszustand hab ich nach bestem Wissen beantwortet. Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich bin damit einverstanden, dass unter Umständen Teile der erhobenen Daten im Rahmen einer Datenbank (z.B. „OpenfMRI“) oder im Rahmen von Kooperationen auch Dritten zugänglich gemacht. In diesen Fällen werden alle Daten vollständig anonymisiert, sodass Dritte zu keinem Zeitpunkt zugänglich gemachte Daten meiner Person zuordnen können. Ich bin darüber hinaus damit einverstanden, dass die Daten aus dieser Studie („Neuronale Grundlagen emotionaler Verarbeitung nach traumatischen Erlebnissen“) mit den Daten aus der Klinischen Studie („Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (Studie A-1)“) und weiteren Subprojekten, an denen ich teilnehme, zusammengebracht werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten unter Einhaltung des Hessischen Datenschutzgesetzes erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung der Studie mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Ich bin darüber informiert, dass alle Untersucher/innen der Verschwiegenheitsverpflichtung nach §203StGB unterliegen und die Speicherung und Auswertung meiner studienbezogenen Daten nach gesetzlichen Bestimmungen gemäß §24 Hessisches Datenschutz- und Informationsfreiheitsgesetz in pseudonymisierter Form erfolgt. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich nach Widerruf meiner Einwilligung zur Studienteilnahme das Recht habe, Einsicht in meine bis dahin gespeicherten Daten zu verlangen und deren Löschung zu beantragen, sofern keine anderweitigen gesetzlichen Vorgaben bestehen. Meine bis dahin gespeicherten Daten dürfen nur dann weiter verwendet werden, wenn ich einer weiteren Verwendung zum Zeitpunkt des Widerrufs meiner Teilnahme zustimme. Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, dass autorisierte Personen der Studie und der zuständigen Ethikkommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden.

Aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = EU-DSGVO seit 25. Mai 2018 haben sich die Datenschutzvorschriften in Europa geändert. Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der EU-DSGVO festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. EU-DSGVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß EU-DSGVO sowie im Falle klinischer Studien der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. EU-DSGVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 EU-DSGVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 EU-DSGVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 EU-DSGVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Studienleiter / Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten (Artikel 18 und 19 EU-DSGVO).

Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 EU-DSGVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die Studie / Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 EU-DSGVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 EU-DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 EU-DSGVO).

Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Probanden- / Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 EU-DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Datenschutzbeauftragten. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die EU-DSGVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

JUSTUS-LIEBIG-

UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 06

Psychologie und
Sportwissenschaft**Kontaktdaten****Datenschutz: Kontaktdaten Datenschutzbeauftragte**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Axel P. Globuschütz / Dr. Robert Pfeffer	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r	
Name	Prof. Dr. Joybrato Mukherjee Präsident der Justus-Liebig-Universität
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen
Telefon:	0641-99 0
E-Mail	praesident@uni-giessen.de

Ich gewährleiste, dass ich die Versuchsleiter darüber informieren werde, falls ich mich zum Ende eines Untersuchungstermins unwohl fühle, insbesondere, wenn ich mit einem PKW angetrieben bin und ich mich nicht fahrtauglich fühle.

Falls Fragen offengeblieben sind, können Sie sich gerne an die Versuchsleitung wenden.

Vor- und Nachname des Teilnehmers/der Teilnehmerin in Druckbuchstaben

Gießen, _____

Datum


Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

Vor- und Nachname der aufklärenden Versuchsleitung

Gießen, _____

Datum

Unterschrift der aufklärenden Versuchsleitung

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an!			
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie ein/eine(n) ... inneren oder äußeren metallischen Gegenstand	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	kosmetische Augenlidmanipulati- on, Permanent Make-up	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Tätowierung am Kopf- oder Halsbereich	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Tragen Sie ein/eine(n) ... Nikotin- oder Medikamentenpflaster
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Zahnsperre (-draht)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		magnetisch befestigtes Zahnimplantat
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Kleidungsstück mit Silber- oder an- deren Metallfäden (z.B. antibakteriel- le Kleidung)
Bevor Sie das unten stehende Formular ausfüllen:			
			
Lesen Sie bitte zuerst ohne anzukreuzen alle Fragen des Formulars durch. Sollten Sie bei einer Frage mit Ja antworten müssen, können Sie leider nicht an der Untersuchung teilnehmen. Geben Sie dann bitte das nicht ausgefüllte Formular dem Versuchsleiter zurück. Sie werden nicht nach Gründen gefragt und es entstehen Ihnen keine Nachteile. Sollten Sie alle Fragen mit Nein beantworten können, füllen Sie bitte das Formular aus.			
Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an!			
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Sind Sie an Herz, Lunge oder Gehirn operiert worden?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Hatten Sie eine Augenverletzung durch ein metallisches Objekt (Splitter, Fremdkörper)?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie Epilepsie?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Besteht eine Schwangerschaft?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie ein/eine(n) ... Gefäßclip	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Herzschrittmacher	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Nervenstimulator	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Rückenmarkstimulator	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	implantierten Defibrillator	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	elektronisches Implantat	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	künstliches Gelenk	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	von außen einstellbares Implantat	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	hydraulisches Schwellkörperimp- lantat	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Prothese oder Implantat (z.B. Glasaug)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Haben Sie ein/eine(n) ... Cochlea Implantat oder implantiertes Hörgerät
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		anderes Implantat (z. B. künstli- chen Darmausgang, künstliche Herzklappen)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Osteosynthesplatte
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Intrauterinpressar (Spirale)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Insulin- oder Infusionspumpe
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		implantierte Infusionspumpe
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Metallsplitter oder metallische Fremdkörper im Körper

Untersuchungsablauf:

Die Untersuchung wird mit einem modernen Kernspintomographen durchgeführt. Sie liegen dabei auf einer Liege, die in das Magnetfeld des Tomographen hineingefahren wird. Ihr Kopf liegt dabei in einer speziellen Antenne, der Kopfspule, die Sie nicht belästigt oder drückt. Bei der Untersuchung treten laute Geräusche auf, die auf normalen Schaltvorgängen im Magneten beruhen. Während der Untersuchung sollten Sie ruhig und entspannt liegen, insbesondere sollten Sie den Kopf nicht

bewegen. Sie werden optisch (über eine Kamera) und akustisch (über Lautsprecher und Mikrophon) überwacht und erhalten einen Alarmknopf in die Hand, so dass Sie die Untersuchung im Bedarfsfall jederzeit abbrechen können. Sie haben das Recht, die Teilnahme an der Untersuchung zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Es entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.

Unser Personal steht Ihnen für Fragen zur Verfügung. Betreten Sie Konsolen-, Technik- und Untersuchungsraum nur, wenn alle Ihre Fragen geklärt sind.

Ich habe den Inhalt dieses Informationsblattes gelesen und verstanden und hatte die Möglichkeit, Fragen dazu zu stellen. Ich bestätige, dass die obigen und umseitigen Angaben richtig sind.

Ich bin mit meiner Information im Falle von Auffälligkeiten in meinen Bildern einverstanden.

Unterzeichner ist volljährig ja nein

Gießen, den _____

Datum

Unterschrift Proband(in), Besucher(in)

Unterschrift Sicherheitseingewiesene(r)

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Trial Description

Title

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: a multicenter randomized clinical trial examining psychological, biological and health economic outcomes

Trial Acronym

ENHANCE

URL of the trial

<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php>

Brief Summary in Lay Language

The purpose of this trial is (1) to enhance the efficacy of trauma-focused STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM), (2) to compare the efficacy of TF-PDT and SNT with a minimal attention waiting list (MA-WL) condition, (3) to compare the efficacy of SNT and TF-PDT, to (4) study the cost-effectiveness of SNT and TF-PDT and (5) to improve the psychological and biological understanding of PTSD-CM.

The study (A-1) is designed as a multi-center randomized clinical trial of four years duration including 10 outpatient university treatment centers in five cities in Germany, with one institution in each center providing SNT and another TF-PDT.

Adults with PTSD-CM will be randomly assigned to one of the three study conditions. Both SNT and TF-PDT are manual-guided and will encompass up to 24 sessions each. Subjects on the MA-WL will wait for 24 weeks, after that they may choose either SNT or TF-PDT. Primary outcome will be the severity of PTSD. Secondary outcomes include response and remission rates, dissociation, depression, mentalization, personality functioning, and attachment. Outcomes will be assessed after 10 sessions, at the end of therapy/waiting period, and 6 and 12 months after the end of therapy. In addition, four interrelated add-on projects (B-1, B-2, B-3, B-4) including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) and moderators and mediators of outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein level and epigenetics, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

Participants will be adult subjects of all sexes with PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years, age: 18 to 65 years; continuing stable medication is permitted. The following conditions will be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy.

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Brief Summary in Scientific Language

Psychotherapy is the treatment of choice for post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM). STAIR Narrative Therapy (SNT) proved to be efficacious in PTSD-CM in two randomized controlled trials. However, less than 30% of patients achieved full remission and less than half of the patients achieved good end-state functioning (46%). Furthermore, the psychology and biology of PTSD-CM have not yet been fully understood. Thus, there is a need to further improve the treatment and understanding of PTSD-CM.

The purpose of the planned study is to enhance the efficacy of STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in PTSD-CM by tailoring the treatments more specifically to the patients as described in refined treatment manuals. In addition, the trial aims at improving the psychological and biological understanding of PTSD-CM and at examining the cost-effectiveness of the treatments.

The treatment study (A-1) is designed as a multi-center randomized clinical trial of four years duration including 5 outpatient university treatment centers in Germany, with one institution in each center providing SNT and another TF-PDT. Data management, randomization and monitoring will be carried out by an independent ECRIN certified data coordinating center (DCC Marburg).

Participants will be adult subjects of all sexes with PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years, age: 18 to 65 years; continuing stable medication is permitted. The following conditions will be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy.

Adults with PTSD-CM will be evaluator to monitor their status. Outcomes will be assessed after 10 sessions, at the end of therapy/waiting period, and 6 and 12 months after end of therapy. Both SNT and TF-PDT are expected to be superior to MA-WL in the primary outcome. For SNT and TF-PDT both noninferiority of TF-PDT and superiority of each of the active treatments over the other will be tested. A difference of 8 points in CAPS-5-total regarded as clinically not important (Schnurr et al., 2003; Stefanovics et al., 2018, Norman et al., 2003) will be used as a noninferiority margin.

In addition, four interrelated add-on projects (B-1, B-2, B-3, B-4) including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) by blinded ratings of audio-taped therapy sessions as well as moderators and mediators of treatment outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

The study is part of the ENHANCE consortium funded by the Federal Ministry of Education and Research - 01KR1801A. Coordinator of the consortium and PI of the treatment study A-1: Prof. Dr. Falk Leichsenring, University of Giessen, Clinic of Psychosomatics and Psychotherapy), Co-PI: Prof. Jürgen Hoyer, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden.

References

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Norman, G. R., Sloan, J. A., & Wyrwich, K. W. (2003). Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care, 41(5), 582-592.

Schnurr, P. P., Friedman, M. J., Engel, C. C., Foa, E. B., Shea, M. T., Chow, B. K., Resick, P. A., Thurston, V., Orsillo, S. M., Haug, R., Turner, C. & Bernardy, N. (2007). Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: a randomized controlled trial. JAMA 297, 820-30.

Stefanovics, E. A., Rosenheck, R. A., Jones, K. M., Huang, G. & Krystal, J. H. (2018). Minimal Clinically Important Differences (MCID) in Assessing Outcomes of Post-Traumatic Stress Disorder. Psychiatric Quarterly 89, 141-155.

Do you plan to share individual participant data with other researchers?

No

Description IPD sharing plan

[---]*

Organizational Data

- DRKS-ID: **DRKS00021142**
- Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**
- Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*
- Investigator Sponsored/Initiated Trial (IST/IIT): **yes**
- Ethics Approval/Approval of the Ethics Committee: **Approved**
- (leading) Ethics Committee Nr.: **AZ 168/19 , Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Secondary IDs

Health condition or Problem studied

- ICD10: **F43.1 - Post-traumatic stress disorder**

Interventions/Observational Groups

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: **[---]***

- Arm 1: **STAIR Narrative Therapy**
- Arm 2: **Trauma-Focused Psychodynamic Therapy (TF-PDT)**
- Arm 3: **Minimal Attention Waiting List (MA-WL)**

Characteristics

- Study Type: **Interventional**
- Study Type Non-Interventional: **[---]***
- Allocation: **Randomized controlled trial**
- Blinding: **[---]***
- Who is blinded: **assessor**
- Control: **Other**
- Purpose: **Treatment**
- Assignment: **Parallel**
- Phase: **0**
- Off-label use (Zulassungsüberschreitende Anwendung eines Arzneimittels): **N/A**

Primary Outcome

CAPS-5 total score (post, 6 and 12 months after treatment termination)

Secondary Outcome

remission (CAPS-Total <20), response (50%-reduction of CAPS-total-score), complex PTSD (International Trauma Questionnaire), dissociative symptoms (Dissociative Experience Scale) depression (Beck Depression Inventory II), Clinical Global Impression rating for improvement (CGI-I), mentalization (Mentalization Questionnaire), attachment (Experiences in Close Relationships-Revised), personality organization (Borderline Personality Inventory), and number of treatment drop-outs

Assessements post, 6 and 12 months after treatment termination

Countries of recruitment

- **DE Germany**

Locations of Recruitment

- other **Abteilungen Klinische Psychologie der FU und der IPU, Berlin**
- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie , Gießen**

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Kliniken für Psychosomatik und Klinik für Psychotherapie, Mainz**
- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Kliniken für Psychosomatik und Klinik für Psychotherapie, Dresden**
- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Kliniken für Psychosomatik und Klinik für Psychotherapie, Ulm**

Recruitment

- Planned/Actual: **Planned**
- (Anticipated or Actual) Date of First Enrollment: **2020/05/01**
- Target Sample Size: **328**
- Monocenter/Multicenter trial: **Multicenter trial**
- National/International: **National**

Inclusion Criteria

- Gender: **Both, male and female**
- Minimum Age: **18 Years**
- Maximum Age: **65 Years**

Additional Inclusion Criteria

Persons of all sexes with PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years, age: 18 to 65 years; continuing stable medication been ongoing for at least 3 months prior to study entry is permitted.

Exclusion criteria

psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy.

Addresses

■ Primary Sponsor

**Abt. Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Gießen
Mr. Prof. Dr. Falk Leichsenring
Ludwigstr. 76
35391 Gießen
Germany**

Telephone: **+46(0)6419945669**

Fax: **+49(0)9945664**

E-mail: **Falk.Leichsenring at psycho.med.uni-giessen.de**

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: **[---]*****Deutsches Register
Klinischer Studien****German Clinical
Trials Register****Primary Sponsor****Abt. Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Gießen****Mr. Prof. Dr. Falk Leichsenring****Ludwigstr. 76****35391 Gießen****Germany**Telephone: **+46(0)6419945669**Fax: **+49(0)9945664**E-mail: **Falk.Leichsenring at psycho.med.uni-giessen.de**URL: **http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/index.html****■ Contact for Scientific Queries****Abt. Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Gießen****Mr. Prof. Dr. Falk Leichsenring****Ludwigstr. 76****35391 Gießen****Germany**Telephone: **+46(0)6419945669**Fax: **+49(0)9945664**E-mail: **Falk.Leichsenring at psycho.med.uni-giessen.de**URL: **http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/index.html****■ Contact for Public Queries****Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Giessen****Ms. MSc Fatima Nöske****Ludwigstr. 76****35391 Giessen****Germany**Telephone: **0641 9945663**Fax: **0641 9945669**E-mail: **enhance at psycho.med.uni-giessen.de**URL: **http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/index.html****Sources of Monetary or Material Support**

- Public funding institutions financed by tax money/Government funding body (German Research Foundation (DFG), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), etc.)**

Bundesministerium für Bildung und Forschung Dienstsitz Berlin**Hannoversche Straße 28-30****10115 Berlin****Germany**

DRKS-ID: **DRKS00021142**

Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Public funding institutions financed by tax money/Government funding body (German Research Foundation (DFG), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), etc.)

**Bundesministerium für Bildung und Forschung Dienstsitz Berlin
Hannoversche Straße 28-30
10115 Berlin
Germany**

Telephone: [---]*

Fax: [---]*

E-mail: [---]*

URL: **www.bmbf.de**

Status

- Recruitment Status: **Recruiting planned**
- Study Closing (LPLV): [---]*

Trial Publications, Results and other documents

* This entry means the parameter is not applicable or has not been set.

*** This entry means that data is not displayed due to insufficient data privacy clearing.

BMJ Open

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: trial protocol of a multicenter randomized controlled trial assessing psychological, neurobiological and health economic outcomes (ENHANCE)

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2020-040123.R2
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	05-Nov-2020
Complete List of Authors:	<p>Leichsenring, Falk; University Hospitals Giessen and Marburg Campus Giessen, Steinert, Christiane; International Psychoanalytic University Berlin gGmbH; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics Beutel, Manfred; University Medical Center Mainz, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Feix, Lila; Justus Liebig Universität Giessen, Department for Psychotherapy and Psychosomatics Gündel, Harald; University Ulm Medical Centre, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Herrmann, Andrea; University of Giessen Karabatsiakos, Alexander; University of Innsbruck, Clinical Psychology II; Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology Knaevelsrud, Christine; Freie Universität Berlin, Division of Clinical Psychological Intervention, Department of Education and Psychology König, Hans-Helmut; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Department for Health Economics and Health Services Research Kolassa, Iris; University of Ulm Kruse, Johannes; University Hospitals Giessen and Marburg Campus Giessen, Psychosomatics and Psychotherapy Niemeyer, Helen; Free University of Berlin Noeske, Fatima; University Hospital of Giessen and Marburg Campus Marburg Palmer, Sebastian; University of Giessen Peters, Eva; Justus Liebig Universität Giessen, Psychoneuroimmunology Laboratory, Department of Psychosomatics and Psychotherapy; Charité Universitätsmedizin Berlin, Division for General Internal Medicine, Psychosomatics and Psychotherapy Reese, Jens-Peter; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Reuss, Alexander; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Salzer, Simone; International Psychoanalytic University Berlin gGmbH; Georg-August-Universität Göttingen, Clinical Psychology and Psychoanalysis</p>

	Schade-Brittinger, Carmen; Philipps-Universität Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials - KKS Schuster, Patrick; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics Stark, Rudolf; Justus Liebig Universität Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience; Justus Liebig University Giessen Bender Institute of Neuroimaging Weidner, Kerstin; Technische Universität Dresden, Department of Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus von Wietersheim, Joern; University Ulm Medical Centre, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy Witthöft, Michael; Johannes Gutenberg Universität Mainz, Department of Clinical Psychology, Psychotherapy and Experimental Psychopathology Wöller, Wolfgang; Independent advisor Hoyer, Jürgen; Technische Universität Dresden, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy
Primary Subject Heading:	Mental health
Secondary Subject Heading:	Evidence based practice
Keywords:	Adult psychiatry < PSYCHIATRY, Anxiety disorders < PSYCHIATRY, Depression & mood disorders < PSYCHIATRY, Personality disorders < PSYCHIATRY, Suicide & self-harm < PSYCHIATRY

SCHOLARONE™
Manuscripts



I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ") its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our [licence](#).

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge ("APC") for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which [Creative Commons](#) licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

Other than as permitted in any relevant BMJ Author's Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.

words:4037

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: trial protocol of a multicenter randomized controlled trial assessing psychological, neurobiological and health economic outcomes (ENHANCE)*

Leichsenring, F.¹, Steinert, C.^{1,2†}, Beutel, M.³, Feix, L.¹, Gündel, H.⁴, Herrmann, A.^{5,6,7}, Karabatsiakos, A.^{8,9}, Knaevelsrud, C.¹⁰, König, H.H.¹¹, Kolassa, I.⁸, Kruse, J.¹², Niemeyer, H.¹⁰, Noeske, F.¹, Palmer, S.⁵, Peters, E.^{13,14}, Reese, J.P.¹⁵, Reuss, A.¹⁵, Salzer, S.^{2,16}, Schade-Brittinger, C.¹⁵, Schuster, P.¹, Stark, R.^{5,6,7}, Weidner, K.¹⁷, von Wietersheim, J.⁴, Witthöft, M.¹⁸, Wöller, W.¹⁹, Hoyer, J.^{20†}

- 1 Justus Liebig University of Giessen, Department of Psychotherapy and Psychosomatics - Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB), University of Marburg and Justus Liebig University Giessen.
- 2 International Psychoanalytic University Berlin
- 3 University Medical Center Mainz, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
- 4 Ulm University Medical Center, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
- 5 Justus Liebig University of Giessen, Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience
- 6 Justus Liebig University of Giessen, Bender Institute of Neuroimaging
- 7 Philipps University Marburg and Justus Liebig University of Giessen Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB)
- 8 Ulm University, Institute for Psychology and Education, Clinical & Biological Psychology
- 9 University of Innsbruck, Department of Psychology

* Trial registration: DRKS00021142 - https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021142

† shared senior authorship for JH and CS

- 1
2
3
4
5 10 Freie Universität Berlin, Division of Clinical Psychological Intervention, Department
6 of Education and Psychology
7
8 11 University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Health Economics and
9 Health Services Research
10
11 12 University Clinic Giessen and Marburg, Philipps University Marburg,
12 Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy
13
14
15 13 Justus Liebig University of Giessen, Psychoneuroimmunology Laboratory,
16 Department of Psychosomatics and Psychotherapy
17
18 14 Charité Center 12 Internal Medicine and Dermatology, Division for General Internal
19 Medicine, Psychosomatics and Psychotherapy: Universitätsmedizin Berlin
20
21 15 Philipps University Marburg, Coordinating Center for Clinical Trials-KKS
22
23 16 Georg-August-University Goettingen, Clinic of Psychosomatic Medicine and
24 Psychotherapy
25
26 17 Technische Universitaet Dresden, Department of Psychotherapy and Psychosomatic
27 Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus
28
29 18 Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Department of Clinical Psychology,
30 Psychotherapy, and Experimental Psychopathology
31
32 19 Wolfgang Wöller, independent advisor, Bonn, Germany
33
34 20 Technische Universitaet Dresden, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

Corresponding author

45
46
47 Prof. Dr. Falk Leichsenring
48 University of Giessen
49 Department of Psychotherapy and Psychosomatics
50 Ludwigstr. 73
51 353920 Giessen
52 Germany
53 Falk.Leichsenring@psycho.med.uni-giessen.de
54 Tel: +49 6419945660
55 Fax: +49 6419945661
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Introduction: Success rates of psychotherapy in post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM) are limited.

Methods and analysis: Observer-blind multi-center randomized clinical trial (A-1) of 4-year duration comparing enhanced methods of STAIR Narrative Therapy (SNT) and of trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) each of up to 24 sessions with each other and a minimal attention waiting list in PTSD-CM. Primary outcome is severity of PTSD (CAPS-5-Total) assessed by masked raters. For SNT and TF-PDT, both superiority and non-inferiority will be tested. Intention-to-treat analysis (primary) and per-protocol analysis (secondary). Assessments at baseline, after 10 sessions, post-therapy/waiting period, and at 6- and 12-months follow-up. Adult patients of all sexes between 18 and 65 years with PTSD related to CM will be included. Continuing stable medication is permitted. To be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy. To be assessed for eligibility: N=600 patients, to be randomly allocated to the study conditions: N=328. Data management, randomization and monitoring will be performed by an independent ECRIN certified data coordinating center for clinical trials (KKS Marburg). Report of adverse events to a Data-Monitoring-and-Safety-Board. Complementing study A-1, four interrelated add-on projects including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) and moderators and mediators of outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

Ethics and dissemination: Approvement by the Institutional Review Board of the University of Giessen (AZ 168/19). Following the CONSORT statement for non-pharmacological trials,

1
2
3 results will be reported in peer-reviewed scientific journals and disseminated to patient
4
5 organisations and media.
6

7 **Trial registration:** DRKS 00021142
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Strengths and limitations of this study

- This is the first RCT to enhance and compare the efficacy of STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in PTSD related to childhood maltreatment, with 328 patients to be allocated to the trial.
- Refined methods of SNT and TF-PDT tailoring the treatments more specifically to the patients' needs which includes performing of up to eight additional more flexibly usable sessions will be applied.
- Primary outcome will be the severity of PTSD (CAPS-5-Total).
- The RCT is complemented by add-on projects on treatment integrity, moderators, mediators, neuroimaging, biological parameters and cost-effectiveness.
- The inclusion of only short-term methods of psychotherapy may be a limitation of the study since for some of the severely disordered patients longer-term treatments may be required.

INTRODUCTION

Child maltreatment has long-lasting effects on mental health including the development of mental disorders such as posttraumatic stress disorder (PTSD).¹ Psychotherapy is recommended as first-line treatment for PTSD.² Several methods of psychotherapy including cognitive-behavior therapy (CBT), exposure and eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) proved to be efficacious in improving symptoms of PTSD, interpersonal relationships, affect dysregulation and negative self-concept, with effect sizes depending on the comparator.³ Survivors of child maltreatment (CM) often show problems in affect regulation and interpersonal relationships, increasing the risk for non-response and dropouts.⁴⁻⁶ For these reasons, trauma-focused methods of psychotherapy have been developed specifically addressing these patients' needs. In STAIR-Exposure, a method of CBT, a skills training in affect and interpersonal regulation (STAIR) is applied before using exposure to traumatic memories (STAIR-Exposure).⁴ STAIR-Exposure, later modified and called STAIR Narrative Therapy (SNT)⁷ proved to be superior to exposure alone and was associated with less drop-outs.⁵ Although many patients were PTSD-negative after treatment with SNT (61%), only a minority achieved full remission (27%).⁵ Thus, there is a need to further improve treatments for PTSD-CM. As a consequence, SNT has been even more specifically tailored to PTSD-CM.⁷ From a psychodynamic perspective this is true for trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) as well by focusing on ego-functions⁸⁻¹⁰, specifically addressing internal resources, affect regulation and interpersonal relations.^{8,9} Evidence for TF-PDT comes from RCTs^{9,11} and quasi-experimental studies.^{12,13} TF-PDT, however, has not yet been tested specifically in PTSD-CM and TF-PDT and trauma-focused CBT will be compared for the first time.

AIMS AND OBJECTIVES

The main purpose of the study is to examine the efficacy of SNT and TF-PDT in PTSD-CM, both in relation to each other and to a minimal attention waiting list. In addition, by tailoring the treatments more specifically to the patients' needs by, for example, performing of up to eight additional more flexibly usable sessions⁷, which is a difference to the studies by Cloitre et al.^{4,5}, the efficacy compared to previous RCTs is expected to be enhanced.^{4,5} The treatment procedures are described in refined treatment manuals.^{7,8,14} Another aim of the study is to improve the psychological and biological understanding of PTSD-CM and to examine the cost-effectiveness of the treatments. This study protocol follows the SPIRIT guidelines (supplementary file 1).

- insert Figure 1 about here -

METHODS AND ANALYSIS

Study Design

A research network ("ENHANCE") has been established encompassing an interrelated group of studies on PTSD-CM (Figure 1; www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php).

In a central randomized clinical multi-center trial (A-1), SNT and TF-PDT will be compared.

As an additional control, a minimal attention waiting list (MA-WL) will be included.⁴ To control for researcher allegiance both experts in CBT and PDT will be included on an equal basis as well as the senior authors of the treatment manuals (adversarial collaboration).¹⁵ Four add-on studies (B-1, B-2, B-3, B-4) are closely related to A-1 and with each other by including sub-samples of A-1 (Figure 1). Study duration encompasses four years in total.

- insert Figure 2 about here -

Study Setting

Five university cities in Germany will participate in the RCT, with one institution in each city representing SNT and another TF-PDT; each institution will also establish a MA-WL (Figure 2 and 3).

Inclusion Criteria

Outpatients of all sexes with the primary diagnosis of PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years; age: 18 to 65 years.

Exclusion Criteria

To be excluded from A-1: current psychotic disorders, ongoing abuse, acute suicidality in the previous 3 months requiring referral to an emergency room or hospitalization (implying that suicidality is serious, cannot be handled on an outpatient basis, patient cannot form credible contract), substance dependence not in remission for at least 3 months, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions incompatible with psychotherapy, and concurrent psychotherapy. Borderline personality disorder will be excluded since long-term therapy is required to offer these patients an adequate treatment¹⁶⁻¹⁹ Thus, our sample will be representative for patients with PTSD-CM without a borderline personality disorder. While continuation of pharmacotherapy is permitted as long as it has been ongoing for at least 3 months prior to study entry, neither (newly applied) additional pharmacotherapy nor (concurrent) psychotherapy are permitted.

Treatments

STAIR Narrative Therapy: SNT is a manual-guided modular and sequential form of CBT.

1
2 In the first 8 sessions patients are trained in emotional and interpersonal skills, followed by 8
3
4 further sessions of modified narrative prolonged exposure.^{4,5} Two interventions have been
5
6 added to standard prolonged exposure, that is 'grounding' exercises immediately after
7
8 exposure and cognitive reappraisal of the trauma focusing on interpersonal schemes.⁷
9
10
11 Between sessions, repeated practice of interpersonal skills is performed.⁷ The existing RCTs
12
13 of SNT encompassed 16 sessions.^{4,5} In order to further improve the efficacy of the treatment,
14
15 a more flexible application of SNT has recently been presented.⁷ This flexible protocol allows
16
17 for (a) skipping protocol sessions, (b) repeating sessions and (c) having non-protocol
18
19 sessions.⁷ There are three constraints, that is three sessions of skills training in emotion
20
21 regulation, four sessions of skills training in interpersonal functioning, five sessions of
22
23 narrative work and two sessions that bookend the treatment (14 sessions) are mandatory.
24
25
26
27 Between two and ten further additional sessions may be carried out for a maximum of 24
28
29 sessions (16+8).⁷
30
31
32
33

34 **Manual-guided TF-PDT:** Following a psychodynamic approach²⁰, manual-guided TF-PDT
35
36 puts a specific focus on ego-functions, specifically on affect regulation, resources and
37
38 interpersonal relationships.⁸⁻¹⁰ Specific treatment techniques are used to stabilize the patients,
39
40 such as establishing a secure alliance and strengthening the patient's feeling of control (e.g.
41
42 by informing the patient about the disorder and the treatment). In addition, imaginative
43
44 techniques, inner child work⁸, and techniques to manage dissociative states and to improve
45
46 mentalization are applied on a psychodynamic basis.⁸ In order to foster working-through from
47
48 a psychodynamic perspective^{21,22}, patients are encouraged to also apply these techniques
49
50 between sessions.^{8,21,22} The interventional style is more active and supportive and less neutral
51
52 than in classical psychoanalysis.⁸ Regressive transferences are avoided. Repairing ruptures in
53
54 the alliance may be necessary.²³ After achieving control over emotional responses, traumatic
55
56 memories may be processed.⁸ Instead of working through traumatic experiences in the "here-
57
58
59
60

1
2 and-now” of the transference, techniques are used for working them through in the “there-
3
4 and-then”, for example by the screen technique.⁸ As SNT, TF-PDT will encompass up to 24
5
6 sessions. Finally, conscious and unconscious conflicts may be addressed by the
7
8 psychodynamic techniques of confrontation, clarification and interpretation.⁸
9
10

11
12
13 As major differences between SNT and TF-PDT, exposure is not mandatory and less
14
15 intensively applied in TF-PDT, TF-PDT is less strictly structured, and role plays, diaries, and
16
17 assertiveness training are not included. Instead, TF-PDT emphasizes positive self
18
19 representations and imaginations, the therapeutic alliance, mentalization, and the handling of
20
21 transference and countertransference; in addressing conflicts confrontation, clarification and
22
23 interpretation may be used.
24
25
26
27
28
29

30 **Therapists**

31
32
33
34
35 Psychotherapists are required to have completed their training in psychotherapy according to
36
37 the German guidelines or must be in advanced psychotherapeutic training implying that they
38
39 are allowed to treat patients under supervision. For the trial, they have been specifically
40
41 trained in workshops by experts of each approach in either SNT or TF-PDT. Dr. Cloitre who
42
43 developed the SNT has been involved by supervising the main SNT trainer and supervisor. In
44
45 each center, experienced supervisors attended the workshops and will closely supervise the
46
47 therapists of the respective treatment during the trial. Supervision will take place weekly
48
49 during the first 6 months of the study and fortnightly for the final 18 months. Before included
50
51 in the study, each therapist will have to competently treat one training case under supervision.
52
53
54 No therapist will apply both SNT and TF-PDT. All patients will be treated in an outpatient
55
56
57
58
59
60 setting.

Minimal Attention Waiting List Group

In the MA-WL group patients will wait for treatment for 24 weeks, corresponding to the duration of SNT and TF-PDT. Minimal attention includes regular phone calls every four weeks to check the patients' status⁴, also carried out for ethical reasons. In order to maintain masking, telephone calls will be carried out by a person involved neither in outcome assessment nor in treatment. After the waiting period, participants may choose either SNT or TF-PDT. The post-treatment data of the MA-WL will not be included in data analysis.

Stopping Rules

For the individual patient treatment may be terminated in case of adverse events (AE's), serious adverse events (SAE's) or non-compliance and must be terminated in case of patient withdrawing consent or investigator terminating treatment. A single center may be excluded in case of unsatisfactory enrolment or data collection, accumulated (S)AEs, or major failures to adhere to the study protocol. The study as a whole may be terminated in case of accumulated (S)AEs or change of risk-benefit considerations.

Monitoring and Treatment Fidelity

All treatment sessions will be audio-taped and checked for treatment integrity during supervisory sessions by specifically trained and experienced supervisors in each center. In addition, treatment integrity will be empirically examined in a specific project (B-1, see below for details, Figure 1).

Table 1: Assessment instruments and time of assessment of Study A 1

Purpose	Domain	Instrument	Perspective	Pre-treatment	after 10 sessions/weeks	Post-treatment	6-/12-months follow-up
Screening and diagnostic classification	Inclusion criteria, exclusion criteria	SCID-5-CV ²⁴ SCID-5-PD Disorder ²⁵	trained raters	x			
		CAPS-5 ²⁶	masked raters	x	x	x	x
		LEC ²⁷	masked rater	x			
Primary Outcome	Remission	CAPS-5-Total <20 ²⁶	masked raters			x	x
	Response	50%-reduction of CAPS-5-total-score ²⁶	masked raters			x	x
	Complex PTSD	ITQ ²⁸	patient	x	x	x	x
	Dissociative symptoms	DES ²⁹	patient	x	x	x	x
	Clinical Global Impression-Improvement	CGI-I ³⁰	interviewer	x		x	x
	Depression	BDI-II ³¹	patient	x		x	x
	Mentalization	MZQ ³²	patient	x	x	x	x
	Attachment	ECR-RD ³³	patient	x	x	x	x
	Level of personality identity integration and object relations	BPI ³⁴	patient	x	x	x	x
	Costs	CSSRI ³⁵	patient	x		x	x
	Utilities/Quality of life	EQ-5D ³⁶	patient	x		x	x
Moderators and Mediators	Helping alliance	HAQ ³⁷	patient		x	x	
	Therapy expectancies	PATHEV ³⁸	patient	x			
	Negative mood regulation	Negative Mood Regulation Scale ³⁹	patient	x	x	x	x
	Trauma history	CTQ ⁴⁰	patient	x			

	Treatment adherence & competence	CPPS ⁴¹ treatment specific check-list	independent rater	randomly selected sessions	
Drop-out	Reasons for dropping out	Drop-Out Inventory (KU Eichstätt, ProGrid study, 2017)	patient	time of dropping out	

BDI-II: Beck Depression Inventory II³¹, BPI:(Borderline Personality Inventory³⁴, CAPS: Clinician Administered PTSD Scale²⁶, CGI-I (Clinical Global Impression Scale, Improvement³⁰, CPPS: Comparative Psychotherapy Process Scale⁴¹, CSSRI: Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory^{35,42}, CTQ: Childhood Trauma Questionnaire⁴⁰, ECR-RD: Experiences in Close Relationships- Revised³³, EQ-5D: EuroQol Questionnaire⁴³⁻⁴⁵, HAQ: Helping Alliance Questionnaire³⁷, ITQ: International Trauma Questionnaire²⁸, Mentalization Questionnaire³², NMRS: Negative Mood Regulation Scale³⁹, PATHEV: Therapy Expectancies Scale³⁸, SCID-5- CV: Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version²⁴, SCID-5-PD: Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder²⁵

Primary Outcome

Primary outcome will be the total score of the Clinician-Administered PTSD scale CAPS-5,²⁶ assessed by masked raters (Table 1). From a patient perspective severity of PTSD symptoms is highly relevant. A lower CAPS-5 value signifies less symptoms. To assess traumatic events, the Life Event Checklist (LEC) will be used.²⁷

Secondary Outcomes

Remission (CAPS-5-Total <20), response (50%-reduction of CAPS-5- total-score²⁶, complex PTSD²⁸, dissociative symptoms²⁹, depression³¹, Clinical Global Impression rating for improvement CGI-I,³⁰ mentalization³², attachment³³, personality organization³⁴, and number of treatment drop-outs.

Participant Timeline

Both SNT and TF-PDT encompass up to 24 weekly sessions (Figure 2). Follow-up examinations will be carried out posttherapy (waiting list: after 24 weeks), 6 and 12 months after treatment termination.

- insert Figure 3 about here -

Hypotheses

SNT is empirically well supported and among the most efficacious treatments for PTSD-CM.^{4,5} On the other hand research has emerged suggesting that methods of psychotherapy focusing on interpersonal relationships without emphasizing trauma exposure may be as efficacious as methods emphasizing exposure.^{46,47} We expect this to be true for manualized TF-PDT, too. For this reason, we will examine both superiority of any of the two therapies over the other and non-inferiority of TF-PDT compared to SNT. First evidence suggests that

1
2
3 PDT may be superior to CBT (SNT) in measures of mentalization.⁴⁸ To directly examine the
4 efficacy of both SNT and TF-PDT (assay sensitivity), they will be tested against a MA-
5
6
7 WL.^{49,50}
8
9

14 **Statistical Analysis**

17 *Analysis populations*

19 The primary non-inferiority analysis will be performed in the ITT population of all
20 randomized patients and according to the randomization, a secondary analysis in the per-
21 protocol population (PP).⁵¹ PP is a subset of the ITT population for whom no major protocol
22 violations (e.g. attending less than 10 sessions) were reported. All tests of superiority will be
23 performed in the ITT population. Multiple imputation and direct likelihood methods will be
24 used to handle missing data in the primary endpoint.
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 *Multiple testing procedure*

39 To control for the familywise error rate (FWER), we apply both sequential testing and alpha
40 splitting. We denote by μ_X the mean of CAPS-5-total posttherapy in study group X =SNT,
41 TF-PDT, MA-WL.
42
43
44
45
46

- 47 1. The null hypotheses $H_{01}: \mu_{\text{SNT}} = \mu_{\text{TF-PDT}} = \mu_{\text{MA-WL}}$ will be tested with an
48 ANOVA at alpha level 0.05.
- 49 2. If H_{01} can be rejected, $H_{02}: \mu_{\text{SNT}} \geq \mu_{\text{MA-WL}}$ and $H_{03}: \mu_{\text{TF-PDT}} \geq \mu_{\text{MA-}}$
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
60 WL will be tested by t-tests at a one-sided alpha level of 0.025. Due to the closed
testing principle, this controls for the FWER. Only if both H_{02} and H_{03} can be
rejected, the following comparisons between SNT and TF-PDT will be performed.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
3. If H01, H02 and H03 can be rejected, we can keep testing at $\alpha=0.05$ due to sequential testing. $\alpha=0.05$ will be splitted in two equal parts (0.025) to allow simultaneous testing of non-inferiority of TF-PDT to SNT and superiority of SNT over TF-PDT.
 - a. The non-inferiority null hypotheses H04: $\mu_{\text{TF-PDT}} > \mu_{\text{SNT}} + \delta$ (δ = non-inferiority margin, see below), will be tested at a one-sided alpha-level of 0.0125.
 - i. Furthermore, if H04 can be rejected in the ITT population, the superiority null hypothesis H05: $\mu_{\text{TF-PDT}} \geq \mu_{\text{SNT}}$ will be tested at a one-sided alpha-level of 0.0125. By the closed testing principle, this procedure (H05 only after H04) controls for the FWER.
 - b. The superiority null hypothesis H06: $\mu_{\text{SNT}} \geq \mu_{\text{TF-PDT}}$ will be tested at a one-sided alpha-level of 0.0125. If H06 can be rejected, SNT will be declared superior to TF-PDT. - The case where both H04 and H06 are rejected (i.e. both non-inferiority of TF-PDT and superiority of SNT) signifies that, although there is a statistically significant difference in favor of SNT, the difference is regarded as below the margin of clinical relevance.

Choice of noninferiority-margin δ

47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

We set the non-inferiority margin for the acceptable difference between TF-PDT and SNT post-therapy in the CAPS-5-total to 8 points. This is consistent with recent recommendations to regard a difference of 10 points as a minimal clinically important difference (MCID) in CAPS-5^{52,53} and to use one half of a standard deviation of baseline scores as an MICD⁵⁴ ($19/2=9.5$).⁵ The MCID can be used as an estimate of what is a clinically meaningful difference between FT-PDT and SNT, allowing for sample size calculation.⁵⁵

Sample size and power calculation

We aim at a total power of 80% to either demonstrate non-inferiority of TF-PDT or superiority of SNT. This total power is estimated as the power of rejecting H01, H02 and H03 in steps 1 and 2 multiplied by the power to reject one of the null hypotheses H04, H05, H06 in steps 3a and 3b. For a power of 80% in testing H04 at one-sided alpha-level of 0.0125 with $\delta=8$, 109 patients are required in each TF-PDT and SNT. Assuming an actual difference of 8 between μ_{SNT} and $\mu_{\text{TF-PDT}}$, a power of 80% in the superiority test of either H05 (in step 3ai) or H06 (in step 3b) at one-sided alpha-level of 0.0125 will be achieved by this sample size.

Cloitre et al. reported a difference in CAPS-total between μ_{SNT} and μ_{WL} of 31.⁴ With 2 x 109 patients and additional 50 patients in the MA-WL group, we expect a power above 99.9% for rejection of H01, H02 and H03, assuming differences of 30 (this even holds for a difference of $22 = 30 - \delta$).

To account for a drop-out rate of 15% in the treatment groups and of 11 % in the waiting list group^{4,5}, 129 patients in each treatment group plus 56 in the WL group are required. As 20 additional waiting list patients are required for the projects B2 and B3, the drop-outs in the MA-WL are well compensated for. In total, 328 patients are required ($2 \times 129 + 50 + 20$). If attrition rates are higher than expected, more participants may be included to achieve the planned power.

Recruitment

The participating institutions provide established outpatient clinics for recruiting, screening and treating patients. Cloitre et al. recruited a mean of 2.5 PTSD-CM patients per month using

1
2
3 one center.^{4,56} Thus, with 10 recruiting centers in five cities the necessary sample size will be
4 realistically achieved within 18 months. For this purpose, additional measures will be applied
5 such as informing about the study in mass media (e.g. newspapers, radio, social media), in
6 psychotherapeutic and psychiatric clinics, in practitioners' private practices, and by using
7 flyers and a homepage informing about the study.
8
9
10
11
12
13
14
15
16

17 **Assignment**

18
19
20 Only eligible patients are randomly assigned with a fixed unbalanced ratio (SNT vs. TF-PDT
21 vs. MA-WL) of 3:3:1 (with the exception of one center where due to the need of additional
22 MA-WL patients for subproject B3 the ratio will be 5:5:6). The randomization will be
23 stratified by center, gender, and severity of PTSD (CAPS-5-total < 60 vs. CAPS-5-Total ≥ 60)
24 applying list randomization with randomly permuted block sizes. The lists are generated using
25 an R script developed by KKS. KKS will use a central email-based randomization service to
26 inform about the randomization result (Figure 2). The masked assessors and the therapists
27 treating patients will not be involved in the randomization or allocation process.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

43 **Masking**

44
45 Trained interviewers assessing the primary outcome (CAPS-5) will be masked with regard to
46 study condition. Information about the condition the participant was allocated to will not be
47 disclosed to the interviewers. In addition, patients are instructed not to talk about their
48 treatment during assessment.
49
50
51
52
53
54
55
56

57 **Data Collection Methods**

1
2
3 Only measures with established reliability and validity will be used (Table 1). Interviewers
4 will be trained and inter-rater reliability will be determined. All study findings will be
5 documented in a case report form (CRF). In each center, the local investigator is responsible
6 for ensuring that the CRFs are completed correctly and that entries can be verified against
7 source data.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

20 **Data Management**

21
22 An electronic case report form (e-CRF/EDC-System) for data collection and documentation,
23 hosted by KKS Marburg will be used. Data will be entered directly via web browser into the
24 e-CRF and are transferred via encryption (HTTPS (TSL/SSL)) to the central database. After
25 completion of data entry checks for plausibility, consistency and completeness of the data will
26 be performed. Based on these checks, queries will be produced combined with the queries
27 generated by visual control. All missing data or inconsistencies will be reported to the
28 center(s) and clarified by the responsible local investigator. All data management activities
29 will be performed according to the current Standard Operating Procedures (SOPs) of the
30 KKS. Each local investigator will be provided with an Investigator Site File (ISF) by KKS
31 Marburg before start of the study. This file contains all relevant documents necessary to
32 conduct the study. This file and associated study-related documents will be safely archived
33 after termination of the study for at least 10 years. All original patient files will be stored for
34 the longest possible time permitted by the regulations at the respective hospital or research
35 institute.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54
55
56 The Coordinating Investigator will oversee the intra-study data sharing process, with input
57 from the Trial Steering Committee. All local heads of the centers will be given access to the
58 cleaned data sets after publication of the results. Trial data sets will be housed on a Secure
59
60

1
2
3 File Exchange Cloud system created for the study. The access to the SFX-Cloud will be
4
5 password protected. Local heads of the centers will have direct access to their own site's data
6
7 sets on request access to the Cloud system. Access to other sites data will be granted after
8
9 request and approval by the Coordinating Investigator. To ensure confidentiality, data
10
11 dispersed to project team members will only contain the pseudonymized PatientID of the trial
12
13 subjects as unique identifier.
14
15

16 17 18 19 **Plans to promote Participant Retention**

20
21 In an introductory interview before treatment start patients will be informed about the disorder
22
23 and the treatment to reduce the risk of dropout.⁵⁷ Patients in MA-WL will be regularly
24
25 contacted via phone.⁴ A similar approach will be applied for patients during the follow-up
26
27 period, following a standardized protocol (no therapy provided, interview only). In addition,
28
29 patient representatives will be included in a patient advisory board during the study to be
30
31 consulted in questions of recruiting, informing patients and minimizing dropouts (Figure 1).
32
33 Reasons for dropping out will be assessed by the Drop-Out Inventory (KU Eichstätt, ProGrid
34
35 Study, 2017).
36
37
38
39
40
41

42 **Data Monitoring**

43
44 Monitoring will be carried out by KKS Marburg, including an initiation visit and one close-
45
46 out visit. Trial centers which successfully recruited patients will be monitored once a year
47
48 according to the SOPs from the KKS Marburg. Monitoring, quality assurance and data
49
50 management will be continuously conducted by the KKS Marburg staff who are both
51
52 independent of the investigators and the funder. A risk-based approach will be used, implying
53
54 that data monitoring will be continuously performed via quality reports of the data
55
56 management, combined with central and on-site monitoring.
57
58
59
60

Safety and Harms

An independent Data Monitoring and Safety and Board (DMSB) has been established, consisting of a patient representative, a representative of CBT, and a representative of psychodynamic therapy. Adverse events (AE, any untoward medical occurrence) and serious adverse events (SAE, e.g. self-harm, suicide, hospitalization, death) will be documented and reported to the DMSB. The safety analysis will be based on the as-treated sample, i. e. patients having received at least one treatment session or who have been randomized to the MA-WL will be evaluated for safety data.

Ancillary and post-trial care

The participating centers will offer ancillary and post-trial care if required.

Patient involvement: representatives of patient organizations were involved in developing the trial.

ADD-ON PROJECTS

Project B-1 (treatment integrity, moderators and mediators)

To empirically examine treatment integrity three sessions will be randomly selected from each treated patient, one from the early, one from the middle and one from the late phase of treatment (3 x 125 for each treatment). These sessions will be rated by masked and trained raters with regard to treatment integrity by use of the Comparative Psychotherapy Process Scale⁴¹ and by treatment specific check lists that include core interventions. In addition to treatment integrity, B-1 will study moderators (e.g. type and duration of CM , personality organization. i.e. level of disorder severity³⁴, therapy expectancies³⁸ and mediators of outcome (e.g. therapeutic alliance³⁷, mood regulation³⁹, mentalization³², and attachment³³). To examine

whether the latter variables represent mediators of outcome, they will be additionally assessed after session 10 (Table 1) to see if they show changes prior to changes in outcome.⁵⁸

Project B-2 (biological parameters)

In a subgroup of patients from A-1 (60 from each TF-PDT, SNT and MA-WL), B-2 will examine biological parameters of PTSD-CM before therapy, after therapy and 6 and 12 months post therapy. Biomaterials will include cellular (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) and fluid peripheral blood components (serum, plasma), hair-follicle cells, cell-free hair samples, and buccal cells. The primary outcomes will be DNA integrity of genomic DNA in PBMC.⁵⁹ Secondary outcomes include serum levels of the neuroplasticity marker Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein and the epigenetic regulation of the BDNF gene, biomarkers of oxidative stress in blood serum and telomere length in PBMC-derived lymphocytes.⁶⁰⁻⁶²

Project B-3 (neuroimaging)

In B-3 structural and functional neural changes will be examined in 87 patients of the treatment study and in 29 healthy controls by functional magnetic resonance imaging, including several experimental tasks (behavioral pattern separation task⁶³, cognitive and emotional stroop task⁶⁴, cognitive emotion regulation task, fear conditioning task⁶⁵). In addition, brain structural measures will be applied (gray matter volume, structural integrity of white matter tracts).

Project B-4 (health economic analysis)

Direct and indirect costs will be measured by the Service Receipt Inventory (CSSRI)³⁵, utilities by the EuroQol (EQ-5D).³⁶ Health care utilisation will be monetarily valued by unit costs. Economic outcomes include the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and cost-

1
2
3 effectiveness acceptability curves (CEACs) based on net-benefit regression to adjust for
4
5 potential confounding.⁶⁶
6
7
8
9

10 The sub-projects B-1 - B-4 will allow, for example, to relate specific treatment elements or
11
12 biological parameters of PTSD-CM to treatment effects and cost-effectiveness.
13
14
15

16 **Ethics and Dissemination**

17
18 The trial was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the University of Giessen
19 (AZ 168/19). Patients will be informed of procedures, are required to give informed consent
20
21 and may withdraw at any point with no disadvantage (supplementary file 2). Dissemination of
22
23 results will be ensured by (1) publishing both treatment manuals and study results, (2)
24
25 including patient representatives, (3) informing patients and general public about the results.
26
27
28
29
30
31
32
33

34 **Amendments**

35
36 Any modifications to the protocol which may have an impact on the execution of the study,
37
38 potential benefit of the patient or may affect patient safety including changes of study
39
40 objectives, study design, patient population, sample sizes, study procedures, or significant
41
42 administrative aspects will require a formal amendment to the protocol and will be submitted
43
44 to the IRB.
45
46
47
48
49

50 **Confidentiality**

51
52 The “REGULATION (EU) 2016/679 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE
53
54 COUNCIL of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing
55
56 of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC
57
58 (General Data Protection Regulation)” will be noted by all parties involved. All study-related
59
60

1
2
3 information will be stored securely at the study site. All participant information will be stored
4
5 in locked file cabinets in areas with restricted access.
6
7
8
9

10 **Current Study Status**

11
12 Trial preparation started in February 2019 (e.g. administrative issues, recruiting and training
13
14 of interviewers and therapists). Recruiting is scheduled to begin in June 2020.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2 **Funding:** The study is funded by the German Federal Ministry of Education and Research
3
4 (BMBF) – 01KR1801A
5
6
7
8
9

10 **Roles and Responsibilities/Contributorship:** FL, CS, JK, JH, WW conceived of the study,
11 MB, LF, HG, AH, CK, HK, AK, IK, EP, JPR, SS, CSB, PS, RS, KW, JvW, MW reviewed the
12 study design and contributed to study implementation. HN, FN and SP contributed
13 significantly to the implementation of diagnostic and therapeutic procedures. CSB and AR
14 provided statistical expertise and will conduct the primary statistical analysis. All authors
15 contributed to refinement of the study protocol and approved the final manuscript.
16
17
18
19
20
21
22
23

24 **Sponsor and Funder:** BMBF had no role in the design of this study and will not have any
25 role during the execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.
26
27
28
29

30 **Declaration of Interests:** No conflicts of interest to declare.
31
32

33 **Ethics approval:** The trial has been approved by the Institutional Review Board (IRB) of the
34 University of Giessen (AZ 168/19).
35
36
37
38
39

40 **Trial registration:** Trial registration: DRKS00021142 - Deutsches Register Klinischer
41 Studien
42
43

44 [https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021142)
45 [021142](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021142)
46
47
48
49
50

51 **Figure 1: Structure of the ENHANCE network**
52

53 **Figure 2: Design of the randomized clinical trial A-1**
54

55 **Figure 3: Participant Flow**
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

References

1. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, et al. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* Jan 03 2009;373(9657):68-81.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder - NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng116 2018.
3. Karatzias T, Murphy P, Cloitre M, Bisson J, Roberts N, et al. Psychological interventions for ICD-11 complex PTSD symptoms: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* Aug 2019;49(11):1761-1775.
4. Cloitre M, Koenen KC, Cohen LR, Han H. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1067-1074.
5. Cloitre M, Stovall-McClough KC, Nooner K, Zorbas P, Cherry S, et al. Treatment for PTSD related to childhood abuse: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* Aug 2010;167(8):915-924.
6. Dorrepaal E, Thomaes K, Hoogendoorn AW, Veltman DJ, Draijer N, et al. Evidence-based treatment for adult women with child abuse-related Complex PTSD: a quantitative review. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5:23613.
7. Cloitre M, Henn-Haase C, Herman JL, Jackson C, Kaslow N, et al. A multi-site single-blind clinical study to compare the effects of STAIR Narrative Therapy to treatment as usual among women with PTSD in public sector mental health settings: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* May 29 2014;15:197.
8. Woeller W, Leichsenring F, Leweke F, Kruse J. Psychodynamic psychotherapy for posttraumatic stress disorder related to childhood abuse--Principles for a treatment manual. *Bull Menninger Clin* Winter 2012;76(1):69-93.
9. Steinert C, Bumke PJ, Hollekamp RL, Larisch A, Leichsenring F, et al. Resource activation for treating post-traumatic stress disorder, co-morbid symptoms and impaired functioning: a randomized controlled trial in Cambodia. *Psychol Med* Feb 2017;47(3):553-564.
10. Bellak L, Hurvich M, Gediman H. *Ego functions in schizophrenics, neurotics, and normals*. New York: Wiley; 1973.
11. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* Oct 1989;57(5):607-612.
12. Sachsse U, Vogel C, Leichsenring F. Results of psychodynamically oriented trauma-focused inpatient treatment for women with complex posttraumatic stress disorder (PTSD) and borderline personality disorder (BPD). *Bull Menninger Clin* Spring 2006;70(2):125-144.
13. Levi O, Bar-Haim Y, Kreiss Y, Fruchter E. Cognitive-Behavioural Therapy and Psychodynamic Psychotherapy in the Treatment of Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder: A Comparative Effectiveness Study. *Clin Psychol Psychother* Jul 2016;23(4):298-307.
14. Levitt JT, Malta LS, Martin A, Davis L, Cloitre M. The flexible application of a manualized treatment for PTSD symptoms and functional impairment related to the 9/11 World Trade Center attack. *Behav Res Ther* Jul 2007;45(7):1419-1433.
15. Mellers B, Hertwig R, Kahneman D. Do frequency representations eliminate conjunction effects? An exercise in adversarial collaboration. *Psychol Sci* 2001;12:269-275.
16. Kopta S, Howard K, Lowry J, Beutler L. Patterns of symptomatic recovery in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:1009-1016.

17. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* Jul 2006;63(7):757-766.
18. Bateman A, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166 1355-1364.
19. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, Kernberg OF. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* Jun 2007;164(6):922-928.
20. Gabbard GO. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice* Washington, DC American Psychiatric Press; 2000.
21. Stricker G. Using homework in psychodynamic psychotherapy. *Journal of Psychotherapy Integration* 2006;16:219-237.
22. Freud S. Remembering, repeating and working through. In: Strachey J, ed. *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*. Vol 12. London: Hogarth; 1914:147-156.
23. Muran JC, Safran JD, Samstag LW, Winston A. Evaluating an alliance-focused treatment for personality disorders. *Psychotherapy* 2005; 42:532-545.
24. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RLS. *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders - Clinician Version (SCID-5-CV)*. <https://psycentre.apps01.yorku.ca/wp/structured-clinical-interview-for-dsm-5-disorders-clinician-version-scid-5-cv/2016>.
25. First MB, Williams, J. B. W., Benjamin, L. S., & Spitzer, R. L. . *User's Guide for the SCID-5-PD (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder)* Arlington, VA American Psychiatric Association 2015.
26. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* Jan 1995;8(1):75-90.
27. Gray MJ, Litz BT, Hsu JL, Lombardo TW. Psychometric properties of the life events checklist. *Assessment* Dec 2004;11(4):330-341.
28. Cloitre M, Shevlin M, Brewin CR, Bisson JI, Roberts NP, et al. The International Trauma Questionnaire: development of a self-report measure of ICD-11 PTSD and complex PTSD. *Acta Psychiatr Scand* Dec 2018;138(6):536-546.
29. Spitzer C, Stieglitz RD, Freyberger H. *Fragebogen zu dissoziativen Symptomen (FDS) - German adaptation of the Dissociative Experience Scale (E. Bernstein-Carlson und F. W. Putnam)*. Göttingen: Hogrefe; 2005.
30. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM). Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976.
31. Beck AT, Bhar SS, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 2nd ed. San Antonio 1996.
32. Hausberg MC, Schulz H, Piegler T, Happach CG, Klopper M, et al. Is a self-rated instrument appropriate to assess mentalization in patients with mental disorders? Development and first validation of the mentalization questionnaire (MZQ). *Psychother Res* 2012;22(6):699-709.
33. Ehrenthal JC, Dinger U, Lamla A, Funken B, Schauenburg H. [Evaluation of the German version of the attachment questionnaire "Experiences in Close Relationships--Revised" (ECR-RD)]. *Psychother Psychosom Med Psychol* Jun 2009;59(6):215-223.

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
34. Leichsenring F. Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *J Pers Assess* Aug 1999;73(1):45-63.
35. Roick C, Kilian R, Matschinger H, Bernert S, Mory C, et al. German adaptation of the client sociodemographic and service receipt inventory - an instrument for the cost of mental health care. *Psychiatr Prax* 2001;28 Suppl 2:S84-90.
36. Group EuroQoL. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life *Health Policy Educ* 1990;16:199-208.
37. Luborsky L, Barber JP, Siqueland L, Johnson S, Najavits LM, et al. The Revised Helping Alliance Questionnaire (HAQ-II) : Psychometric Properties. *J Psychother Pract Res* Summer 1996;5(3):260-271.
38. Schulte D. Messung der Therapieerwartung und Therapieevaluation von Patienten (PATHEV) [Measuring patient therapy expectation and evaluation] *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 2005;34 176-187
39. Cantanzaro SJ, Mearns J. Measuring generalized expectations for negative mood regulation: Initial scale development and implications. *J Pers Assess* 1990;54 546-563.
40. Bernstein DP, Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., et al. . Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse and Neglect* 2003;27 169-190.
41. Hilsenroth JM, Blagys MD, Ackerman SJ, Bonge DR, Blais MA. Measuring psychodynamic-interpersonal and cognitive-behavioral techniques: development of the Comparative Psychotherapy Process Scale. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2005;42:360-356.
42. Chisholm D. KM, Knudsen HC, Amaddeo F, Gaite L, van Wijngaarden, B. Client Socio-Demographic and Service Receipt Inventory - European Version: development of an instrument for international research. EPSILON Study 5. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Brit J Psychiatry* 2000;Suppl:S28-33.
43. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
44. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-1108.
45. von der Schulenburg JM, Claes, C, Greiner, W, Uber, A. Die deutsche Version des Euro-Qol-Fragebogens [The German version of the Euro-Qol Questionnaire]. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998;6 3-20.
46. Markowitz JC, Petkova E, Neria Y, Van Meter PE, Zhao Y, et al. Is Exposure Necessary? A Randomized Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* May 2015;172(5):430-440.
47. Foa EB, McLean CP, Zang Y, Rosenfield D, Yadin E, et al. Effect of Prolonged Exposure Therapy Delivered Over 2 Weeks vs 8 Weeks vs Present-Centered Therapy on PTSD Symptom Severity in Military Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* Jan 23 2018;319(4):354-364.
48. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, et al. Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1027-1040.
49. Nutt D, Allgulander C, Lecrubier Y, Peters T, Wittchen U. Establishing non-inferiority in treatment trials in psychiatry: guidelines from an Expert Consensus Meeting. *J Psychopharmacol* Jun 2008;22(4):409-416.

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
50. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. https://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/E10_Guideline.pdf.
51. Manley BJ, Arnolda GRB, Wright IMR, Owen LS, Foster JP, et al. Nasal High-Flow Therapy for Newborn Infants in Special Care Nurseries. *N Engl J Med* May 23 2019;380(21):2031-2040.
52. Schnurr PP, Friedman MJ, Engel CC, Foa EB, Shea MT, et al. Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: a randomized controlled trial. *JAMA* Feb 28 2007;297(8):820-830.
53. Stefanovics EA, Rosenheck RA, Jones KM, Huang G, Krystal JH. Minimal Clinically Important Differences (MCID) in Assessing Outcomes of Post-Traumatic Stress Disorder. *Psychiatr Q* Mar 2018;89(1):141-155.
54. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* May 2003;41(5):582-592.
55. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA* Oct 1 2014;312(13):1342-1343.
56. Cloitre M. personal communication. 07/29/2017
57. Swift J.K. GR, Whipple JL, Kominiak N. . Practice Recommendations for Reducing Premature Termination in Therapy *Prof Psychol Res Pr* 2012;43:79-87.
58. Kazdin A. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Ann Rev Clin Psychol* 2007;3:1-27.
59. Morath J, Moreno-Villanueva M, Hamuni G, Kolassa S, Ruf-Leuschner M, et al. Effects of psychotherapy on DNA strand break accumulation originating from traumatic stress. *Psychother Psychosom* 2014;83(5):289-297.
60. Harb H, Gonzalez-de-la-Vara, M., Thalheimer, L., Klein, U., Renz, H., Rose, M., et al. . Assessment of Brain Derived Neurotrophic Factor in hair to study stress responses: A pilot investigation. *Psychoneuroendocrinology* 2017;86 134-143
61. Boeck C, Koenig, A. M., Schury, K., Geiger, M. L., Karabatsiakis, A., Wilker, S., et al. Inflammation in adult women with a history of child maltreatment: The involvement of mitochondrial alterations and oxidative stress *Mitochondrion* 2016;30 197-207.
62. Vasconcelos-Moreno MP, Fries GR, Gubert C, Dos Santos B, Fijtman A, et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J Neuropsychopharmacol* Jun 1 2017;20(6):445-454.
63. Stark SM, Yassa, M. A., Lacy, J. W., & Stark, C. E. . A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment *Neuropsychologia* 2013;51 2442-2449.
64. Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer N, de Ruiter MB, Elzinga BM, et al. Treatment effects on insular and anterior cingulate cortex activation during classic and emotional Stroop interference in child abuse-related complex post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* Nov 2012;42(11):2337-2349.
65. Hermann A, Stark R, Milad MR, Merz CJ. Renewal of conditioned fear in a novel context is associated with hippocampal activation and connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci* Sep 2016;11(9):1411-1421.
66. Hoch JS, Rockx MA, Krahn AD. Using the net benefit regression framework to construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of "community acquired" syncope. *BMC health services research* 2006 2006;6:68.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For peer review only

Figure 1: Structure of the ENHANCE network

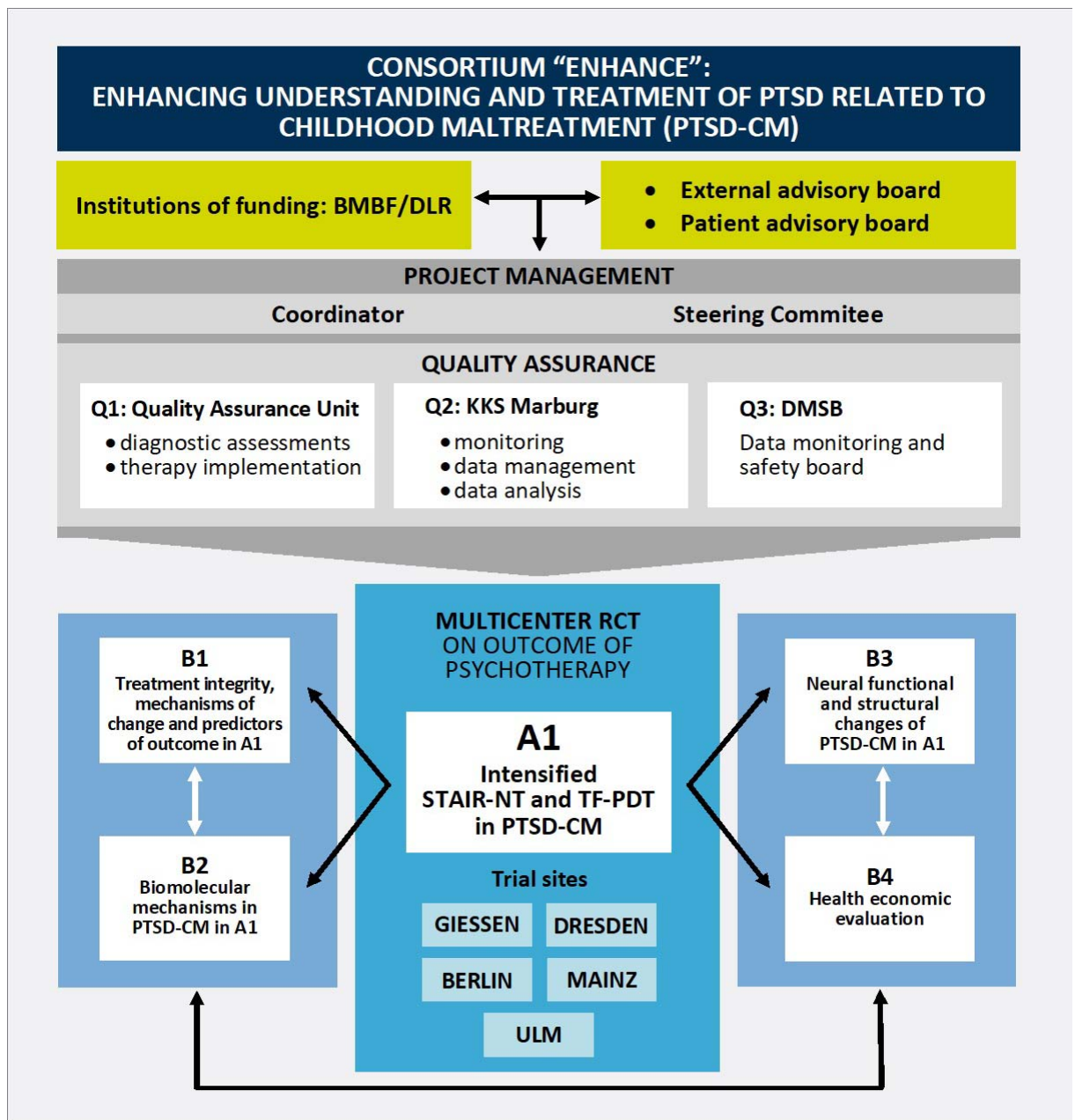


Figure 2: Design of the randomized clinical trial A-1

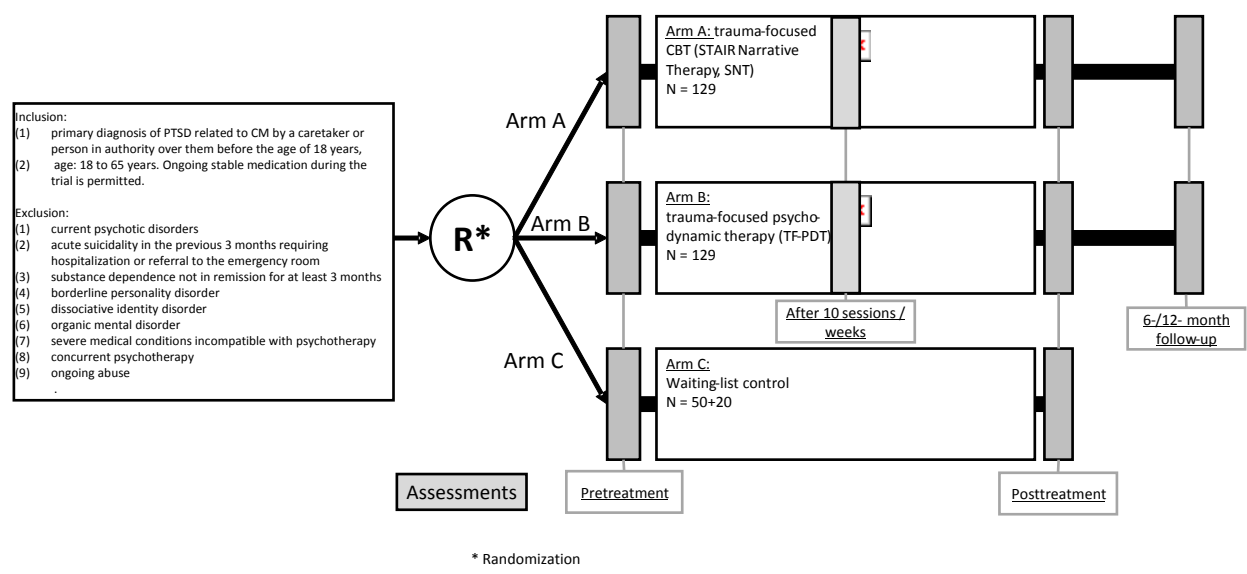
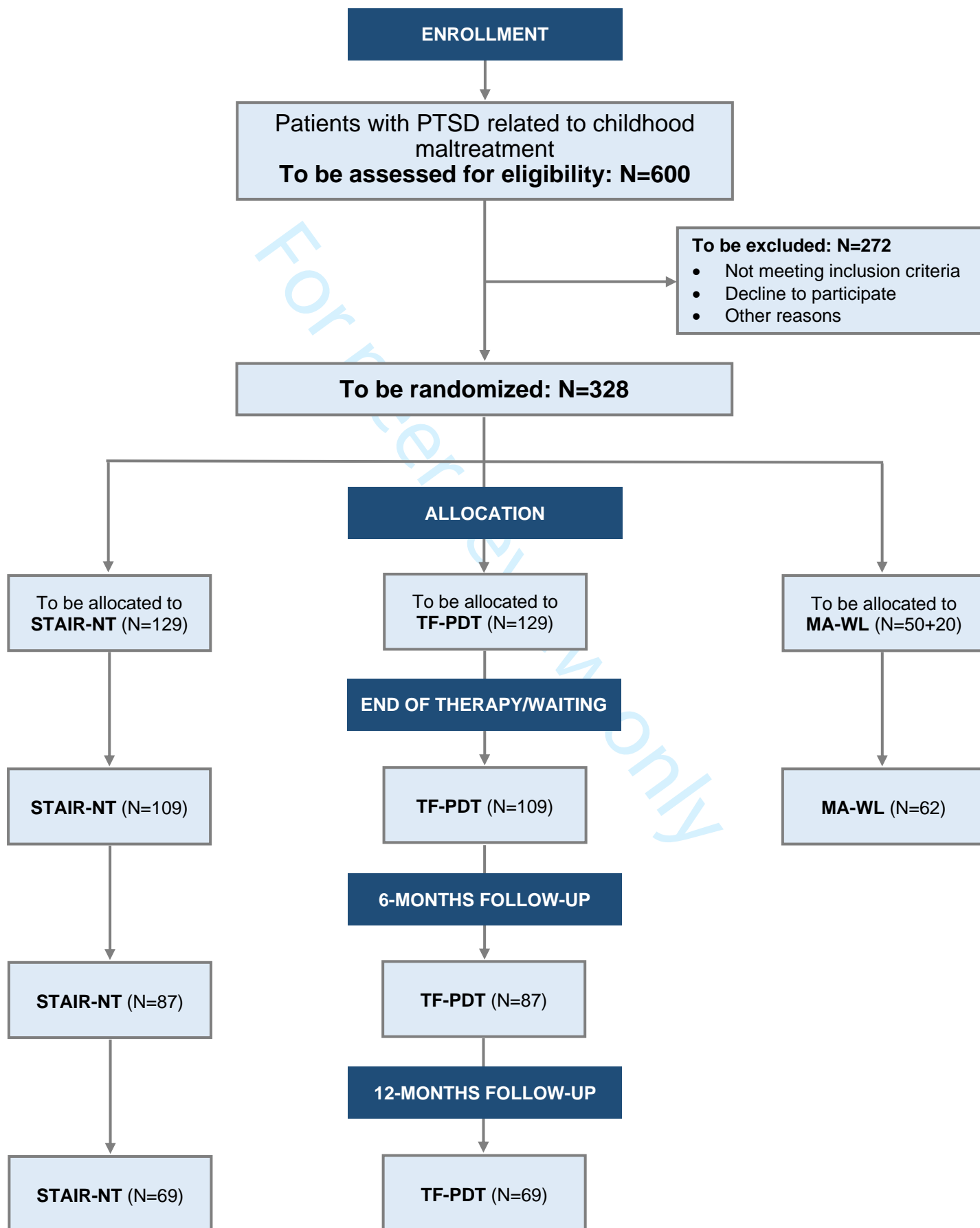


Figure 3: Participant Flow





STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS

SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	<u>1</u>
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	<u>1</u>
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	Appendices "DRKS"
Protocol version	3	Date and version identifier	<u>1</u>
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	<u>22</u>
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	<u>1, 2, 22</u>
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	<u>2</u>
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	<u>22</u>
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	<u>3, 16, 17, 18</u> and figure 1

1 Introduction

2 Background and rationale

3 6a Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention

6, 7, 18

4 6b Explanation for choice of comparators

6, 7

5 Objectives

6 7 Specific objectives or hypotheses

12, 13, 14

7 Trial design

8 8 Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)

7, 13

9 Methods: Participants, interventions, and outcomes

10 Study setting

11 9 Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained

8, figure 1

12 Eligibility criteria

13 10 Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)

8, 10

14 Interventions

15 11a Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered

8, 9, 10

16 11b Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)

11

17 11c Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)

10, 11, 18, 19

18 11d Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial

8

20 Outcomes

19 12 Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended

11, 12, 19, 20, 21

22 Participant timeline

21 13 Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)

12, figure 2

1	Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	14, 15
2				
3				
4	Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	15
5				
6				
7	Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)			
8	Allocation:			
9				
10				16
11	Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	
12				
13				
14				
15				
16	Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	16
17				
18				
19				
20				
21	Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	16
22				
23				
24	Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	16
25				
26				
27		17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	not applicable
28				
29				
30				
31	Methods: Data collection, management, and analysis			
32				
33	Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	16, 17, table 1
34				
35				
36				
37				
38				
39		18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	10, 11, 18
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

bmjopen-2020-040123 on 17 December 2020. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on April 18, 2024 by guest. Protected by copyright.

1	Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	<u>20</u>
2				
3				
4		26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	<u>Appendices "Enhance Teilstudie B2"</u>
5				
6				
7				
8	Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	<u>17, 21</u>
9				
10				
11	Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	<u>22</u>
12				
13				
14	Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	<u>17</u>
15				
16				
17	Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	<u>18, 19</u>
18				
19				
20				
21	Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	<u>4, 20</u>
22				
23				
24				
25				
26		31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	<u>Appendices "Authorship"</u>
27				
28		31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	<u>not applicable</u>
29				
30	Appendices			
31				
32	Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	<u>Appendices "Consent"</u>
33				
34				
35	Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	<u>Appendices "B2"</u>
36				
37				

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)" license.

Autorship

The coordinator, the local heads of the study centers and one additional researcher per center will be included as authors of publications of study results. If a further person has contributed significantly, this person may additionally be included as a co-author.

If the principal investigators of the add-on projects B1, B2, B3 and B4 use data of the total network, the local heads of the study centers will be included as co-authors. It is up to the principal investigators of the add-on projects to make additional decisions about authorships.

For peer review only

1
2
3
4
5 SPIRIT item 33.

6
7 Standard operating procedures for buccal cell, blood and hair collection and
8
9 biomaterial storage are established in the applicants' laboratories and
10 approved by the local ethic committees. Protocols generated in Giessen are
11 shared across all participating laboratories within the Consortium by
12 onsite training of sampling persona and according to previous positive
13 experiences with material collection. Data generation (e.g. BDNF-ELISA and
14 histoneacetylation assay, oxidative stress analysis, telomerase activity
15 assay a.o.), data collection and data analysis will be performed in the
16 participating laboratories of Prof. Kolassa, Ulm and Prof. Peters, Giessen
17 as well as in cooperating laboratories in crosssectional activities in
18 accordance to the guidelines for good scientific practice (GSP) and good clinical
19 practice (GCP). All original materials will be stored for the longest
20 possible time permitted by the regulations at the respective hospital or
21 research institute.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Platzhalter für Briefkopf

Anlage I: Patienteninformation

Klinische Studie: Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (Studie A-1)

Arzt/Psychologe: _____

Telefon: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit leiden unter vielfältigen psychischen Symptomen und Problemen. Die bisherigen Behandlungsmethoden haben sich als nicht ausreichend wirksam für alle Betroffenen erwiesen. Aus diesem Grund haben wir die existierenden psychotherapeutischen Methoden weiter verbessert.

Wir möchten Sie fragen, ob Sie an einer Untersuchung teilnehmen möchten, deren Ziel es ist, die Wirksamkeit dieser verbesserten Methoden der Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit zu untersuchen.

Wenn Sie sich für die Teilnahme entscheiden, werden wir Sie ausführlich zu Ihren Beschwerden und Ihrer Lebenssituation befragen und Sie um die Beantwortung einiger Fragebögen zu diesem Thema bitten. Dieses schließt auch Fragen zu bisherigen Arztbesuchen und Behandlungen Ihrer posttraumatischen Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit ein.

Wir untersuchen zwei verbesserte Methoden der Psychotherapie. Bei der einen handelt es sich um eine trauma-fokussierte kognitive Verhaltenstherapie, bei der anderen um eine trauma-fokussierte psychodynamische Therapie. Beide Therapien sind spezifisch für die Behandlung von post-traumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit entwickelt worden. Die kognitive Verhaltenstherapie umfasst

1
2
3 zwei Phasen, zunächst ein Training in Fähigkeiten zur Regulierung von Emotionen und
4 zwischenmenschlichen Beziehungen und eine zweite Phase, in der Betroffene ihre
5 traumatischen Erlebnisse wiederholt, detailliert und emotional beteiligt beschreiben. Auch
6 die trauma-fokussierte psychodynamische Therapie erfolgt in zwei Phasen, in der ersten
7 erlernen die Betroffenen Fähigkeiten, sich zu stabilisieren, in der zweiten Phase werden
8 traumatische Erfahrungen gemeinsam bearbeitet, z.B. mittels der Bildschirm-Technik, bei
9 der sich Betroffene und Therapeut die traumatischen Erlebnisse zusammen ansehen wie
10 einen alten Film. Beide Therapien sind wirksam, wir wissen jedoch noch nicht, wer von
11 welcher Therapieform besser profitiert. Wenn Sie an der Studie teilnehmen, werden Sie
12 nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Therapieformen oder einer Warteliste
13 zugewiesen. Die Therapeuten in beiden Behandlungsformen sind speziell trainiert in der
14 Behandlung von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und
15 Missbrauch in der Kindheit. Die Therapie umfasst in beiden Behandlungsformen jeweils 24,
16 in der Regel wöchentliche, Sitzungen. Die Wartezeit in der Wartelistengruppe beträgt 6
17 Monate. Während der Wartezeit wird sich ein Studienmitarbeiter telefonisch alle 2 Monate
18 mit Ihnen in Verbindung setzen, um zu sehen, wie es Ihnen geht. Wir bitten Sie, in der
19 Wartezeit keine andere Behandlung Ihrer posttraumatischen Belastungsstörung verbunden
20 mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit durchzuführen. Nach der Wartezeit können Sie
21 wählen, welche der beiden Therapieformen Sie haben möchten.

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32 Sowohl die diagnostischen Einzelgespräche als auch die Therapiesitzungen werden auf
33 Tonband aufgezeichnet. Die Aufzeichnungen von etwa 3 Therapiesitzungen werden von
34 geschulten Projektmitarbeitern angehört und zentral ausgewertet. Außerdem wird ein
35 weiterer Projektmitarbeiter ca. 10 % der diagnostischen Einzelsitzungen auswerten.

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46 Diese Projektmitarbeiter erfahren nichts über Ihre Identität und unterliegen der ärztlichen
47 Verschwiegenheitspflicht. Die Aufzeichnung der Therapie dient der Verbesserung von
48 Therapien und der Erforschung von Wirkmechanismen.

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60 Nach der zehnten Sitzung und bei Abschluss der Behandlung werden wir Ihnen noch einmal
die o. g. Fragebögen vorlegen und ein Interview mit Ihnen durchführen, um zu sehen, ob
und inwieweit die Therapie Ihnen geholfen hat. In der Untersuchung zum Therapieende
werden wir mit Ihnen zwei weitere Termine vereinbaren, die 6 Monate und 1 Jahr nach
Therapieende liegen. Dann werden wir Sie wiederum ausführlich zu Ihren Beschwerden und
Ihrer Lebenssituation befragen und Sie um die Beantwortung einiger Fragebögen zu diesem

1
2
3 Thema bitten.
4
5

6 Zu der Therapiestudie (A-1) gibt es noch zwei Teilstudien (Studien B-2 und B-3). Wenn Sie
7 damit einverstanden sind, auch an diesen Studien teilzunehmen, wird Ihnen in Studie B-2
8 noch ein Abstrich von der Wangenschleimhaut, eine Blutprobe und eine kleine Haarprobe
9 entnommen, um auch die biologischen Hintergründe Ihrer posttraumatischen
10 Belastungsstörung besser zu verstehen. In Studie B-3 werden neurobiologische
11 Veränderungen mittels Bildgebung (MRT, Magnetresonanztomographie) untersucht. Auch
12 hier erfolgen die Messungen vor der Therapie, nach der Therapie sowie 6 und 12 Monate
13 nach Therapieende. Auch an diesen Teilstudien ist die Teilnahme selbstverständlich
14 freiwillig. Ihre Teilnahme würde aber wichtige Ergebnisse für die Projekte liefern. Wenn Sie
15 an den Teilstudien B-2 und B-3 nicht teilnehmen möchten, können Sie trotzdem ohne jeden
16 Nachteil an der Therapiestudie (A-1) teilnehmen.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 Die für die Studie erhobenen Materialien und Daten werden unter strenger Beachtung der
27 Verschwiegenheitspflicht nur in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Namen, Zuordnung zu
28 Daten nur mittels einer Codenummer, Codenummer und Namen werden getrennt und sicher
29 aufbewahrt) verarbeitet und keinen außenstehenden Personen zugänglich gemacht. Das
30 Material und die Daten werden entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen für die
31 Durchführung klinischer Studien aufbewahrt.
32
33
34
35
36
37
38

39 Mit Ihrer Einwilligung in die klinische Studie stimmen Sie zu, dass Therapiesitzungen sowie
40 diagnostische Einzelgespräche aufgezeichnet werden. Die Audioaufzeichnungen werden
41 ausschließlich zu Zwecken der wissenschaftlichen Auswertung verwendet, eine andere
42 Verwendung erfolgt nicht.
43
44
45
46
47

48 Die Aufnahmen werden nur mit einem Nummerncode gekennzeichnet. Die
49 Projektmitarbeiter, die die Aufnahmen zentral begutachten, werden jedoch vor Übermittlung
50 Ihrer Daten dazu verpflichtet, die Daten nur zu den o. g. Zwecken zu verarbeiten. Für den
51 Austausch zwischen den Studienzentren und den begutachtenden Projektmitarbeitern, wird
52 am Koordinierungszentrum für klinische Studien der Philipps Universität Marburg eine nach
53 deutschen Standards gesicherte Cloud zur Verfügung gestellt. Diese Cloud dient
54 ausschließlich dem gesicherten Transfer der Aufnahmen. Die Aufnahmen werden nicht auf
55 Dauer in der Cloud gespeichert.
56
57
58
59
60

1
2 Die Original Audioaufzeichnungen werden in den Sie behandelnden Studienzentren 10
3 Jahre nach Abschluss der klinischen Studie aufbewahrt.
4
5
6
7

8 Im Falle eines Widerrufs Ihres Einverständnisses, spätestens jedoch nach 10 Jahren, wird
9 das biologische Material vernichtet sowie Daten und Ton-Aufnahmen gelöscht. Sie können
10 jederzeit das Einverständnis zur Verarbeitung der Daten zurückziehen, ohne dass Ihnen
11 hierdurch Nachteile entstehen.
12
13
14

15
16 Eine Weitergabe Ihrer Daten an Sie ist nicht vorgesehen. In Ausnahmefällen können wir
17 Ihnen die entsprechenden Informationen zur Verfügung stellen. Dies kann jedoch nur gezielt
18 und in Verbindung mit einer Aufklärung durch uns oder einen Arzt/Psychologen Ihrer
19 Wahl mit der entsprechenden Fachkompetenz erfolgen.
20
21
22

23
24 Während der Studienteilnahme sind Sie über die Betriebshaftpflichtversicherung Ihrer
25 behandelnden Klinik versichert.
26
27
28

29
30 Für Rückfragen stehen wir Ihnen persönlich oder telefonisch gern zur Verfügung.
31
32
33

34 Mit freundlichen Grüßen, Ihr Studienteam.
35
36
37
38

39 Prof. Dr. Falk Leichsenring
40 Universität Gießen
41 Psychosomatik und Psychotherapie
42 Ludwigstr 76 35392
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Anlage II

Einwilligungserklärung

Klinische Studie: Psychotherapie der posttraumatischen Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (**Therapiestudie Studie A-1**)

Patientenaufkleber

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis zur Teilnahme

an der oben genannten klinischen Studie A-1 zur Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit und zur Verarbeitung der Daten gemäß Patientenaufklärungsformular sowie den ergänzenden Informationen gemäß EU-DS-GVO

Ich wurde in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und die geplanten Maßnahmen aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mit dem Arzt/Psychologen die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen im Zusammenhang mit der Studie wurden hinreichend beantwortet.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Ort, den _____

(Unterschrift des Patienten)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

Name der Ärztin/ des Arztes in Druckbuchstaben (**vom Arzt/Psychologen auszufüllen**)

Ort, den _____

(Unterschrift des aufklärenden
Arztes/Psychologe)

For peer review only

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Prüfstelle aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Marburg der Philipps Universität Marburg zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Studienleitung in meine, bei den behandelnden Ärzten/ Ärztinnen vorhandenen, personenbezogenen Daten insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich die behandelnden Ärzte/ Ärztinnen von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Studie beenden kann. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist jedoch unwiderruflich. Ich weiß, dass im Falle eines Widerrufs zur Teilnahme an der klinischen Studie die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der klinischen Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

**Information für Studienteilnehmer gemäß
Europäischer Datenschutz-Grundverordnung (gültig ab 25.05.2018)¹
für medizinische Forschungsvorhaben**

**Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und
Missbrauch in der Kindheit (Enhance)**

KKS-270

Hiermit möchten wir Sie über die in der Datenschutz-Grundverordnung (= DS-GVO) festgelegten Rechte informieren (Artikel 12 ff. DS-GVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien (einschließlich klinischer Prüfungen) Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arzneimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz, bei Medizinprodukte-Studien das Medizinproduktegesetz anzuwenden.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z.B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind oder Sie Ihre Einwilligung widerrufen, auf die sich die Verarbeitung Ihrer Daten stützt. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird hiervon nicht berührt." (Artikel 7, 17 und 19 DS-GVO).

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, die Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, aber nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 Absatz 2 und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, bei Vorliegen von Gründen, die sich aus Ihrer besonderen Situation ergeben, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Artikel 21 DS-GVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird hiervon nicht berührt (Artikel 7 Absatz 3 DS-GVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DS-GVO).

Übermittlungen personenbezogener Daten an Drittländer oder an internationale Organisationen

Bezug auf Artikel 44-50 DS-GVO:

Eine Übermittlung der Daten an Drittländer oder an internationale Organisationen ist in dieser Studie nicht vorgesehen.

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

Kontaktdaten**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
ggf. Name:		ggf. Name:	
Adresse:	<i>Von der Einrichtung auszufüllen</i>	Adresse:	<i>Von der Einrichtung beim zuständigen Datenschutzbeauftragten zu erfragen und auszufüllen</i>
Telefon:		Telefon:	
E-Mail		E-Mail	

Datenschutz: Kontaktdaten des Sponsors/der Studienleitung der klinischen Studie in Gießen

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Datenschutzbeauftragter der Justus-Liebig Universität Gießen	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r	
ggf. Name	Justus-Liebig Universität Gießen
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen
Telefon:	0641-99 0
E-Mail	praesident@uni-giessen.de

Unterschrift Patient/in.

Name in Druckschrift Datum Unterschrift

Probanden-Information und –Einwilligung zur Durchführung der wissenschaftlichen Teilstudie Biomolekulare Effekte Trauma-fokussierter Psychotherapie „ENHANCE“ B2

Prüfstelle Bioproben: Labor für Psychoneuroimmunologie im Institut für Anatomie und Zellbiologie, Aulweg 123, 35392 Giessen, Tel.: 0179 6968465; 0641 99 42300
Universitätshautklinik Gießen, Gaffkystr.14, 35385 Gießen
Tel.: 0641 99 45650

Prüfärzte Bioproben: Prof. Dr. med. Eva Peters, Leiterin des Labors für Psychoneuroimmunologie

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die wissenschaftliche Untersuchung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Im Rahmen der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE-B2“ werden biologische Proben für die Untersuchung von Stressreaktionen im Körper genommen. Die wissenschaftliche Untersuchung dieser Proben wird in der Gießener Klinik für Psychosomatik, dem angegliederten Psychoneuroimmunologie Labor und seinen Kooperationspartnern, i.d.R. an der Universität Ulm (Abteilung Klinische & Biologische Psychologie) durchgeführt, es sollen insgesamt über 300 Personen daran teilnehmen, davon mind. 75 in Giessen. Die Bioprobenanalyse in der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 wird veranlasst und organisiert durch Prof. Dr. Eva Peters, Giessen und Berlin in Kooperation mit Prof. Dr. Iris Kolassa, Ulm, den Verantwortlichen für diesen Teil der ENHANCE-Studie. Sie wird finanziert durch eine Teil-Forschungsförderung B2 des BMBF an Prof. Kolassa und Prof. Peters im Rahmen der Gesamtförderung des ENHANCE-Projektes.

Wie in der Einwilligungserklärung zur ENHANCE Studie erläutert, ist Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE-B2“ freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären und diese Einwilligung im Verlauf nicht zu einem späteren Zeitpunkt wieder zurückziehen. Sofern Sie nicht an der wissenschaftlichen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile für Ihre medizinische Versorgung.

1. Warum wird diese wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 durchgeführt?

Warum entnehmen wir biologisches Probenmaterial?

Bei akutem oder chronischem Stress reagieren Nerven-, Hormon- und Immunsystem mit einem koordinierten Anpassungsmechanismus. Bei anhaltender psychischer Belastungen kann diese Anpassungsreaktion so stark ausgelöst werden, dass sie in Ihrer Funktion gestört wird. Entsprechend kann die Fähigkeit, biologisch angemessen auf Stress zu reagieren, beeinträchtigt werden. Möglicherweise wird hierdurch die Entwicklung von Erkrankungen begünstigt. Es gibt aktuell viele Hinweise darauf, dass Psychotherapie eine veränderte Anpassungsreaktion auf Stress verbessern kann. Eine gute Stressbewältigung ist also eine gute Voraussetzung für eine gute Anpassung von Nerven-, Hormon- und Immunsystem an eine Stressbelastung.

Was können wir von der Untersuchung biologischen Probenmaterials lernen?

Von der Durchführung unserer wissenschaftlichen Untersuchung erhoffen wir uns eindeutige Antworten darüber, ob die Reaktion von Nerven-, Hormon- und Immunsystem auf Stress bei Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung verändert ist und ob eine Psychotherapie hierauf auch auf der biologischen Ebene einen Einfluss zeigt. Wir haben das Ziel, die Wirksamkeit psychotherapeutischer Maßnahmen auch für die biologischen Wirkungen von psychischer Belastung nachzuweisen und damit ihre Akzeptanz in der klinischen Patientenversorgung zu erhöhen.

2. Wie ist der Ablauf der Teilstudie „ENHANCE“ B2 und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Wie ist der Ablauf für die biologische Probenentnahme?

Um die biologischen Effekte von Psychotherapie zu untersuchen, wollen wir von Ihnen zusätzlich zu der Beantwortung von Fragebögen in der Hauptstudie A1 einen Wangenabstrich, eine Blut- und eine Haarprobe erbitten. Für die Gewinnung der verschiedenen Daten und Proben werden die unten genauer beschriebenen Verfahren verwendet. Zu den nachfolgenden Labor-Untersuchungen an Ihren Proben gehören die Messung von Stressbotenstoffen wie Cortisol oder *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) sowie die Bestimmung biologischer Stress- und Alterungsmarker (oxidativer Stress, natürliche Modifikationen der DNA, Telomere, u.a.). Hierfür werden Standard Labortechniken verwendet wie z.B. die ELISA-Technologie zur Bestimmung von biologischen Molekülen in Serum oder die Durchflusszytometrie zur Charakterisierung von Immunzellen im Blut, die wir Ihnen bei Interesse gerne näher erläutern.

Bei Einwilligung zur Teilnahme an der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 bitten wir Sie, an insgesamt vier Terminen um 8 Uhr morgens zur Probenentnahme (Mundschleimhautzellen, Blut, Haar) zu kommen. Der Zeitaufwand beträgt pro Termin ca. 20-40 Minuten. Wenn Sie an einer Behandlung im Rahmen der ENHANCE-Studie A1 teilnehmen, findet die erste Probenentnahme vor Beginn der Behandlung statt, die zweite unmittelbar nach Abschluss der Behandlung und die letzten beiden Termine 6 und 12 Monate nach Abschluss der Behandlung. Wenn Sie sich als Kontrollteilnehmer an der Studie beteiligen, finden die ersten beiden Untersuchungen mit jeweils 10-12 Wochen Abstand zueinander statt.

Bei jedem dieser vier Termine nehmen wir von Ihnen zur Bestimmung biologischer Stressveränderungen erst einen Abstrich der Wangeninnenseite ab. Anschließend bitten wir Sie um eine Blutprobe (ca. 80-100 ml, das entspricht in etwa 5-6 Esslöffeln) und schließlich bitten wir Sie auch um eine Haarprobe. Diese Probenentnahmen sind Routine im klinischen Alltag und werden häufig für diagnostische Zwecke durchgeführt. Sie können kurzfristig Schmerzreize bedingen, die aber schnell wieder abklingen, und stellen im Allgemeinen kein gesundheitliches Risiko für Sie dar.

Was muss ich bei der Vorbereitung auf die Untersuchung beachten

Am Tag der Labor-Untersuchung ist es gut, wenn Sie, bevor Sie zur Untersuchung kommen, zum Frühstück nichts zu sich genommen haben. Bitte kommen Sie also nüchtern zum Termin, d.h. auch ohne Bonbons oder Kaugummis zu sich genommen zu haben. Bitte trinken Sie am Morgen vor dem Termin auch keinen Kaffee oder Tee und rauchen Sie keine Zigaretten. Bevor Sie zur Laboruntersuchung kommen, ist es auch gut, wenn Sie sich nicht besonderen körperlichen Anstrengungen unterzogen haben, (z.B. Joggen, viele Treppen laufen etc.). Und zuletzt bitten wir Sie, Ihre Haare am Morgen der Untersuchung nicht zu waschen, zu föhnen oder mit Haarspray, Haargel oder ähnlichem zu behandeln. Sie können Ihre morgendlichen Medikamente, wenn Sie regelmäßig Medikamente einnehmen, natürlich mit einem Schluck Wasser einnehmen. Direkt im Anschluss an die Untersuchung können Sie dann gerne frühstücken usw.. Eventuell bringen Sie sich dafür z.B. ein kleines Frühstück zur Untersuchung mit.

Zur Durchführung des Wangenabstrichs:

Bei der Entnahme eines Wangenabstrichs handelt es sich um eine schnelle, leichte und schmerzfreie Art der Probenerhebung. Hierfür wird Ihnen ein steriler Wangenabstrich-Tupfer übergeben, den Sie bitte unter leichtem Druck entlang Ihre Wangeninnenseite streichen. Die Probe wird im Anschluss steril verpackt und zur Bestimmung von Stressparametern (z.B. Telomere, Regulation von Genen zur Stressantwort durch natürliche Modifikationen der DNA, Stichwort Epigenetik) an die entsprechenden Labore übergeben.

Zur Durchführung der Blutprobe:

Um u.a. die Stressbotenstoffe Cortisol und BDNF zu bestimmen und um die Reaktion ihrer Immunzellen auf Stressbotenstoffe zu untersuchen, möchten wir Ihnen Blut abnehmen. Aus Ihrem Blut gewinnen wir Immunzellen, Blutserum und Plasma für weiterführende Untersuchungen. Das technische Vorgehen entspricht der Blutentnahme in der klinischen Routine, wie Sie es vielleicht von Krankenhausaufenthalten oder vom Hausarzt kennen. In der Regel wird Blut durch eine Punktion aus einer Vene in der Armbeuge entnommen, die einen kurzen Schmerzreiz beim Einstich der Nadel verursachen kann. Gelegentlich kommt es für wenige Tage zur Bildung eines leichten Blutergusses („blauer Fleck“). Weitere seltene Risiken bei einer Blutentnahme sind die Infektion, die Bildung eines kleinen Blutgerinnsels oder die Verletzung von Nerven. Diese Risiken sind bei medizinisch-geschultem Personal jedoch äußerst selten.

Zur Durchführung der Haarprobe:

Um eine Haarprobe einschließlich der Haarwurzelzellen zu gewinnen, machen wir ein Trichogramm. Mithilfe der entnommenen Haare können wir erfassen, wieviel Cortisol, der bekannteste und bestuntersuchtteste Stressbotenstoff, in ihrem Körper in den letzten 4 Wochen vor der Untersuchung produziert wurde und ob die Zellen der Haarwurzel in der Lage sind Brain Derived Neurotrophic Factor und andere Stressproteine herzustellen. Für die Entnahme der Haare wird mit einer Klemme ein schmaler Streifen Haare an ihrem Hinterkopf festgehalten und mit einem kurzen, kräftigen Ruck entnommen. Auch dieses Verfahren ist ein Routineverfahren, das z.B. in der Dermatologie häufig angewendet wird. Alternativ zum Trichogramm nehmen wir eine Haarprobe durch Abschneiden eines schmalen Streifens Haare vom Hinterkopf. Eine so gewonnene Haarprobe wird für die Untersuchung von Proteinen, aber nicht von Zellen verwendet.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Teilstudie „ENHANCE“ B2?

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Zustimmung zur Bioprobennahme?

Sie werden durch die Teilnahme an wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 ev. keinen zusätzlichen direkten persönlichen Gesundheitsnutzen haben, die Ergebnisse unserer Untersuchung teilen wir Ihnen nach Ablauf der Studie allerdings gerne mit. Es besteht die Möglichkeit, daß sich Ihre biologischen Parameter verbessern. Außerdem ermöglicht Ihre Teilnahme den Gewinn neuer Erkenntnisse durch die Forschung. Dies dient dem zukünftigen Nutzen für Menschen mit chronischen Erkrankungen und hoher psychischer Belastung. Mit Ihrer Teilnahme leisten Sie also einen Beitrag zur Förderung des allgemeinen medizinischen Fortschritts und der Verbesserung von Behandlungskonzepten und Versorgung von Patienten.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Teilstudie „ENHANCE“ B2 verbunden?

Welchen Risiken bestehen durch die Bioprobennahme?

Risiken durch einen Wangenschleimhautabstrich sind keine bekannt.

Die Blutentnahme kann zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen z.B. das gelegentliche Auftreten von kleineren Hämatomen bei der Blutentnahme. Darüber hinaus kann es in seltenen Fällen zu lokalen Infektionen der Einstichstelle oder Nervenschädigung kommen.

Die Entnahme der Haarprobe ist mit einem momentanen Schmerz verbunden, ähnlich dem bei kosmetischer Haarentfernung, durch z.B. eine Wachsbehandlung. Allerdings werden für die hier vorgesehene Untersuchung nur etwa 100 Haare auf einmal entnommen, weniger, als man üblicherweise bei einer Haarwäsche verliert. Der Schmerz, den die ruckartige Entfernung der Haare erzeugt, hält nur sehr kurze Zeit an. Die Probenentnahme hinterlässt am Kopf keine sichtbaren Spuren.

Um diese gesundheitlichen Risiken so gering wie möglich zu halten, werden alle Untersuchungen von und unter Aufsicht von geschultem medizinischem Fachpersonal durchgeführt.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle jegliche Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. auch telefonisch. Sie können die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit unterbrechen oder abbrechen.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 nicht teilnehmen?

An der Teilstudie B2 zu biologischen Fragen dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen wissenschaftlichen Studien außer der ENHANCE Studie oder an anderen wissenschaftlichen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 entstehen für Sie keine Kosten.

Für Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie erhalten Sie eine pauschale Aufwandsentschädigung für Fahrt- und andere Kosten der Anreise entsprechend den folgenden Bedingungen: 60 Euro. Dazu müssen Sie alle vier Untersuchungstermine wahrnehmen.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Prüfung versichert?

Bei der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung der Untersuchungsstätte versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind. Eine Wege- sowie Unfallversicherung zum Studienort und wieder zurück ist also in der Teilnahme nicht inbegriffen.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der Teilstudie „ENHANCE“ B2 mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Prüfung überdenken.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2 beenden, ohne dass Ihnen hierdurch irgendwelche Nachteile für Ihre medizinische Versorgung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin oder die für die ENHANCE Studie Verantwortlichen entscheidet, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte wissenschaftliche Studie abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Selbstverständlich unterliegen alle Sie betreffenden Daten und Angaben dem Datenschutz. Während der wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 wichtigen Daten werden zusätzlich in

pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Probandeninformation abgedruckt ist.

11. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?

Die Bioproben (Wangenabstrich, Blut und Haar) werden wie in der klinischen Routine üblich verwendet. D.h. etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Messungen der Zielparameter, spätestens jedoch nach 10 Jahren, vernichtet, da nach den Analysen eine weitere Verwendung der Proben nicht möglich ist. Die Mundschleimhaut- Blut- und Haarproben werden ausschließlich für die genannte wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2 verwendet. Um das biologische Material grundsätzlich auch für zukünftige Folgeanalysen im Rahmen dieser Studie einsetzen zu können, erklären Sie mit Ihrer Unterschrift die Übereignung Ihrer biologischen Proben an die zuständige Prüfärztin, Prof. Dr. Eva Peters. Die Erweiterung der biologischen Auswertungen erfolgt ausschließlich nach schriftlicher Anmeldung und die Freigabe seitens der Ethikkommission Giessen, die über alle Vorhaben zu wissenschaftlichen Studien entscheidet. Die entsprechende wissenschaftliche Verwendung der Proben geschieht selbstverständlich nur mit Ihrer Einwilligung, sollte Sie diese widerrufen, werden bereits genommene Proben unverzüglich vernichtet (Vernichtungsrecht). Ihre Entscheidung hat keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit, zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten Prüfärzten oder ihren Vertretern Kontakt aufzunehmen.

13. Was ist nun zu tun?

Wir möchten Sie nun bitten, wenn Sie mit Ihrer Teilnahme einverstanden sind, die Einverständnis-Erklärungen zu unterzeichnen und danken Ihnen für Ihre Mitarbeit.

Probanden-Einwilligungserklärung

zur Durchführung der wissenschaftlichen Teilstudie „ENHANCE“ B2

Prüfstelle Bioproben: Labor für Psychoneuroimmunologie im Institut für Anatomie und Zellbiologie, Aulweg 123, 35392 Giessen, Tel.: 0179 6968465; 0641 99 42300
 Universitätshautklinik Gießen, Gaffkystr.14, 35385 Gießen
 Tel.: 0641 99 45650

Prüfärzte Bioproben: Prof. Dr. med. Eva Peters, Leiterin des Labors für Psychoneuroimmunologie

.....
 Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt/die Prüfarztin, den Prüftherapeuten/die Prüftherapeutin

.....
 Name des Prüfarztes/der Prüfarztin, des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte für mich ausreichend Zeit und Gelegenheit, mit dem Prüfarzt/der Prüfarztin, des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin über alle für meine Teilnahme relevanten Aspekte der wissenschaftlichen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutz Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2:

Mir ist bekannt, dass bei dieser wissenschaftlichen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei Professor Uwe Gieler, Leiter der Hautklinik des UKGM und PD Dr. Eva Peters, Leiterin des Psychoneuroimmunologie Labors aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung genutzt werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

1 **Ich erkläre mich bereit,**
 2 **an der oben genannten Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2**
 3 **freiwillig teilzunehmen.**
 4

5
 6 Ein Exemplar der Probanden-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im
 7 Prüfczentrum.
 8

9
 10
 11
 12 Name des Probanden in Druckbuchstaben

13
 14
 15
 16

17
 18 Ort, Datum Unterschrift des Probanden

19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27 Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.
 28

29
 30
 31 Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

32
 33
 34
 35
 36 Ort, Datum Unterschrift des Prüfarztes/der Prüfarztin, des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin

1
2
3 **EINWILLIGUNG IN DIE ÜBEREIGNUNG VON KÖRPERMATERIALIEN ZU**
4 **WISSENSCHAFTLICHEN ZWECKEN**
5 **Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2**
6
7

8 Zwischen der Justus-Liebig-Universität Giessen, handelnd für die Klinik für Psychosomatik und
9 Psychotherapie

10
11 vertreten durch Frau / Herrn
12 (Name Mitarbeiter/in Klinik)

13
14
15 und
16 (Name Proband/in)

17 wird folgendes vereinbart:

18
19 1. Frau/Herr

20
21 wird der Justus-Liebig-Universität Giessen das Eigentum an folgendem Körpermaterial unentgeltlich
22 übertragen: Vollblut und Immunzellen, Haarproben, Mundschleimhautproben

23
24 2. Die Universität wird das Körpermaterial zu wissenschaftlichen Zwecken, insbesondere zur
25 Analyse von Psychotherapie-Effekten auf biomolekularer Ebene (Stressmediatoren, Telomerelängen,
26 DNA-Schädigung, epigenetische und metabolische Veränderung), verwenden.

27
28 Eine kommerzielle Verwendung ist ausgeschlossen. Die Anonymität des Spenders bleibt gewahrt.

29
30 Die Proben werden bis zum Abschluss sämtlicher bioanalytischer Untersuchungen aufbewahrt und
31 anschließend vernichtet.

32
33 Mit der edv-mäßigen Speicherung und Verarbeitung der bei mir im Rahmen des oben genannten
34 Vertrages erhobenen Daten bin ich einverstanden.

35
36
37
38
39 Ort, Datum

.....
Ort, Datum

40
41
42
43
44 Name des Prüfarztes/der Prüferin,
45 des Prüftherapeuten/der Prüftherapeutin

.....
Unterschrift Proband/in

1
2
3
4
5
6
7
8
9

Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung¹ für bereits laufende medizinische Forschungsvorhaben (Start vor 25.05.2018)

Wissenschaftliche Teilstudie „ENHANCE“ B2

10
11 Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

12 aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = **DS-GVO**
13 zum 25. Mai 2018, ändern sich die Datenschutzvorschriften in Europa. Auch für bereits
14 laufende medizinische Forschungsvorhaben (im folgenden klinische Studien genannt),
15 ergeben sich dadurch neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten.
16

17
18 Wenn sie bereits Teilnehmer/in an einer klinischen Studie sind, wurden Sie in der jeweiligen
19 Patienteninformation- und Einwilligungserklärung bereits über die Aspekte zum Datenschutz
20 informiert und haben dem schriftlich zugestimmt. Dies beinhaltet z. B. Informationen über die
21 Erfassung, Speicherung und Weiterleitung ihrer personenbezogenen Daten sowie Ihre
22 diesbezüglichen Rechte. Auch als mögliche/r neue/r Studienteilnehmer/in erhalten Sie diese
23 Informationen im Rahmen des Aufklärungsgesprächs durch Ihren Prüfer und in der
24 schriftlichen Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zur klinischen Studie.
25

26 Der in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen
27 Studie beschriebene Umgang mit Ihren Daten gilt weiterhin.
28
29

30 **Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informiert**
31 **(Artikel 12 ff. DS-GVO):**

32 **Rechtsgrundlage**

33 Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden
34 bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der De-
35 klARATION von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die
36 medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arz-
37 neimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz Rechtsgrundlage, bei Medizinprodukte-
38 Studien entsprechend das Medizinproduktegesetz anzuwenden.
39

40
41 **Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte** (Artikel 13 ff. DS-GVO):

42 **Recht auf Auskunft**

43 Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die
44 im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden
45 (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie / klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DS-GVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DS-GVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DS-GVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

Kontaktdaten**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte	Name:	Herrn Rainer Burger, Stellvertretender Datenschutzbeauftragter des UKGM am Standort Gießen
Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden	Adresse:	Robert-Koch-Str. 17, 35037 Marburg
Telefon:	Telefon: 0611-140 80	Telefon:	0641 985 40062
E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de	E-Mail	Rainer.Burger@uk-gm.de
		Name:	Herr Axel Globuschütz und Herr Dr. Robert Pfeffer, Datenschutzbeauftragte der JLU Gießen
		Adresse:	Dezernat B, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen
		Telefon:	0641-99-12230/12250
		E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de

Datenschutz: Kontaktdaten des Sponsors/der Studienleitung der klinischen Studie

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Datenschutzbeauftragter der Justus-Liebig Universität Gießen	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r

ggf. Name	Justus-Liebig Universität Gießen
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen
Telefon:	0641-99 0
E-Mail	praesident@uni-giessen.de

Eine **Unterschrift** ist **nur für ab dem 25.05.2018 neu eingeschlossenen Patienten** erforderlich, für bereits eingeschlossenen Patienten optional zur Bestätigung der Kenntnisnahme.

Name in Druckschrift

Datum

Unterschrift

**Professur für Psychotherapie und
Systemneurowissenschaften**

Leitung: Prof. Dr. Rudolf Stark

Studienleitung: PD Dr. Andrea Hermann

Otto-Behaghel-Str. 10H

35394 Gießen

Telefon: +49 (0) 641 / 99 - 26334

Telefax: +49 (0) 641 / 99 - 26309

E-Mail: andrea.hermann@psychol.uni-giessen.de

Patienteninformation zur Studie:**Neuronale Grundlagen emotionaler Verarbeitung nach
traumatischen Erlebnissen**

Lieber Teilnehmer, liebe Teilnehmerin,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie!

Das Hauptziel dieser Studie besteht darin zu untersuchen, wie sich traumatische Erlebnisse und Psychotherapie bei Posttraumatischer Belastungsstörung auf die Verarbeitung von Emotionen im Gehirn auswirken. Es ist ein Teilprojekt der „Klinischen Studie: Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (Studie A-1)“ an der Sie bereits teilnehmen.

Es wird eine Magnetresonanztomographie- (MRT-) Untersuchung durchgeführt mit der sowohl Unterschiede in der Gehirnstruktur als auch in der Aktivierung von Gehirnregionen bei der Verarbeitung von Emotionen untersucht werden können. Zur Erklärung der Methode der Magnetresonanztomographie wird Ihnen noch ein gesondertes Informationsblatt vorgelegt.

Ablauf der Studie:

Termin 1: Durchführung einer Aufgabe Aufgabe zur Wahrnehmung und Klassifizierung verschiedener Alltagsobjekte am Computer; Bearbeitung einiger emotionaler Aufgaben während einer MRT-Untersuchung (Dauer der MRT-Untersuchung ca. 60 Min.); Ausfüllen von Fragebögen; Gesamtdauer ca. 3h.

Nach der Therapie oder 6-monatigen Wartezeit:

Termin 2: Durchführung einer Aufgabe Aufgabe zur Wahrnehmung und Klassifizierung verschiedener Alltagsobjekte am Computer; Bearbeitung einiger emotionaler Aufgaben während einer MRT-Untersuchung (Dauer der MRT-Untersuchung ca. 60 Min.); Ausfüllen von Fragebögen; Gesamtdauer ca. 3h.

6 Monate nach der Therapie (sollten Sie zunächst eine Wartezeit von 6 Monaten absolviert haben, entfällt dieser Termin für Sie):

Termin 3: Durchführung einer Aufgabe zur Wahrnehmung und Klassifizierung verschiedener Alltagsobjekte am Computer; Bearbeitung einiger emotionaler Aufgaben während einer MRT-Untersuchung (Dauer der MRT-Untersuchung ca. 60 Min.); Ausfüllen von Fragebögen; Gesamtdauer ca. 3h.

Ablauf der MRT-Untersuchungen:

Bei den Untersuchungen im Magnetresonanztomographen werden zum einen Messungen durchgeführt, um die Struktur des Gehirns sichtbar zu machen (anatomische Messung und Diffusions-Tensor-Bildgebung) und mit bestimmten Faktoren in Zusammenhang zu bringen. Zum anderen werden Sie gebeten während funktioneller MRT- (fMRT-) Messungen verschiedene emotionale Aufgaben zu bearbeiten. Bei der ersten Aufgabe zeigen wir Ihnen verschiedenfarbige u.a. emotionale Wörter, die z.B. etwas mit sozialer Zurückweisung zu tun haben. Ihre Aufgabe ist es die Farbe der Wörter anzugeben, was Sie vorher außerhalb des MRT an einem Computer üben können. Die nächste Aufgabe besteht darin u.a. negative Gesichtsausdrücke verschiedener Personen zu betrachten und ihre möglicherweise auftretenden eigenen negativen Gefühle zu verringern. Auch diese Aufgabe können Sie vorher außerhalb des MRT üben. In einer weiteren Aufgabe soll untersucht werden, welche Gehirnbereiche für das Betrachten unterschiedlicher neutraler Bilder und für die Verarbeitung unangenehmer Reize (wiederholte elektrische Stimulation an Zeige- und Mittelfinger) wichtig sind. Im Verlauf der Untersuchung wird hierbei eine kleine Fläche der Haut Ihres rechten Zeige- und Mittelfingers leicht elektrisch gereizt. Die Intensität dieser elektrischen Reizung wird zu Beginn der Untersuchung unter Ihrer Anleitung auf ein unangenehmes, aber nicht schmerzhaftes Maß eingestellt werden. Dabei wird die Intensität von dem niedrigsten Niveau, das Sie gar nicht spüren werden, schrittweise gesteigert, bis Sie angeben, die Reizung sei unangenehm, aber nicht schmerzhaft. Eine einmal eingestellte Intensität des Reizes wird während der Untersuchungen nicht mehr verändert. Obwohl die elektrische Stimulation nur in einer leichten Hautreizung besteht, kann es bei diesem Versuch zu unangenehmen emotionalen Reaktionen kommen. Sie können sich jedoch jederzeit an die Versuchsleitung wenden und ohne Angabe von Gründen und ohne dass negative Konsequenzen für Sie entstehen die Untersuchung abbrechen.

Außer der Hirnaktivität wird noch die Hautleitfähigkeit aufgezeichnet. Hierfür werden zwei weitere Elektroden an ihre linke Handinnenfläche angebracht, über die Sie jedoch keine elektrische Reizung erhalten werden. Außerdem werden wir über einen Messaufnehmer Ihren Puls am Finger und über eine Brustgurt Ihre Atmung erfassen und aufzeichnen. Die Messung im MRT nimmt inklusive einiger Vormessungen an jedem Untersuchungstag ca. 60 Min. in Anspruch.

Zudem werden Sie an jedem Termin gebeten, noch einige Fragebögen zu ihrer Person sowie zu Ihrer Persönlichkeit, zu negativen bzw. traumatischen Erlebnissen, zu emotionalem Erleben und zum Umgang mit Emotionen auszufüllen. Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt während des Ausfüllens der Fragebögen negative Gefühle auftreten, können Sie sich jederzeit an die Versuchsleitung wenden.

Aufwandsentschädigung

Sie erhalten eine Entschädigung von 10€ pro Stunde bzw. Versuchspersonenstunden (für Studierende bestimmter Studiengänge) für den entstehenden Zeitaufwand. Sollten Sie vom Studienzentrum Mainz anreisen, erhalten Sie zusätzlich eine Rückerstattung der Fahrtkosten mit öffentlichen Verkehrsmitteln sowie eine Aufwandsentschädigung für die Reisezeit.

Mögliche Unannehmlichkeiten

Die emotionalen Reize und die elektrische Stimulation können negative Gefühle auslösen. Es sind keine weiteren Unannehmlichkeiten bekannt. Sie können sich dennoch jederzeit an die Versuchsleiter wenden und ohne Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen für Sie die Studie abbrechen. Des Weiteren stehen Ihnen die Versuchsleiter und die Studienleiterin für die Beantwortung von Fragen und für weitere Gespräche gerne zur Verfügung.

Datenschutz

Die Justus-Liebig-Universität verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Rechtsgrundlage ist die Europäische Datenschutzgrundverordnung. Selbstverständlich werden alle Daten streng vertraulich erhoben, gespeichert und verarbeitet. Dies umfasst eine Aufbewahrung der Daten von mindestens zehn Jahren nach Beendigung der Studie in pseudonymisierter Form, d.h., dass die erhobenen Daten unter einem Code gespeichert werden, der keinen Rückschluss auf Ihren Namen zulässt. Die Zuordnung zwischen Code und Ihrem Namen wird unter Verschluss und getrennt von den erhobenen Daten aufbewahrt und ist nur der Versuchsleitung und autorisierten Personen zugänglich. Auch die Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form und nur für Gruppen von Teilnehmern (keine Einzelauswertung). Unter Umständen werden Teile der Daten im Rahmen einer Datenbank (z.B. „OpenfMRI“) oder im Rahmen von Kooperationen auch Dritten zugänglich gemacht, um u.a. unabhängige Auswertungen von Ergebnissen zu ermöglichen. In diesen Fällen werden alle Daten vollständig anonymisiert, sodass Dritte zu keinem Zeitpunkt zugänglich gemachte Daten Ihrer Person zuordnen können. Alle Untersucher/innen unterliegen der Verschwiegenheitsverpflichtung nach §203 StGB. Sie sind jederzeit berechtigt über Ihre Daten Auskunft zu erlangen. Nach Widerruf Ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme oder nach Beendigung der Untersuchung haben Sie das Recht, die Löschung Ihrer Daten zu beantragen, sofern keine anderweitigen gesetzlichen Vorgaben bestehen. Ferner können Sie verlangen, Ihre Daten in portabler Form übermittelt zu bekommen oder an einen anderen Verantwortlichen übermitteln zu lassen. Autorisierte Personen der Studie und der zuständigen Ethikkommission können unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht nehmen. Verantwortlich für die Datenverarbeitung ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen, vertreten durch ihren Präsidenten (siehe Einwilligungserklärung).

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der oben beschriebenen Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen. Sie erhalten dann eine anteilige Aufwandsentschädigung.

Wenn Sie noch weitere Fragen zur Untersuchung haben, steht Ihnen für die Beantwortung dieser die Versuchsleitung gerne zur Verfügung.

Über Ihre Teilnahme an unserer Studie würden wir uns sehr freuen!

Mit besten Grüßen,

PD Dr. Andrea Hermann und Prof. Dr. Rudolf Stark

**Professur für Psychotherapie und
Systemneurowissenschaften**

Leitung: Prof. Dr. Rudolf Stark

Studienleitung: PD Dr. Andrea Hermann

Otto-Behaghel-Str. 10H

35394 Gießen

Telefon: +49 (0) 641 / 99 - 26334

Telefax: +49 (0) 641 / 99 - 26309

E-Mail: andrea.hermann@psychol.uni-giessen.de

Einwilligungserklärung zur Studie:**Neuronale Grundlagen emotionaler Verarbeitung nach traumatischen
Erlebnissen**

Vor- und Nachname des Teilnehmers/der TeilnehmerIn in Druckbuchstaben

Vor- und Nachname der aufklärenden Versuchsleitung in Druckbuchstaben

Ich habe die Patienteninformation über Ziel und Ablauf der Untersuchung sowie studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen erhalten, gründlich durchgelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mich bei dem/der Versuchsleiter/in über den Untersuchungshergang zu informieren, sowie auftretende Fragen zu stellen. Diese wurden mir von dem/der Versuchsleiter/in verständlich beantwortet. Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Mit meiner Unterschrift erkläre ich, dass ich das Vorhaben und die Information verstanden habe und freiwillig an der Studie teilnehme. Ich habe verstanden, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden kann, ohne dass mir persönliche Nachteile entstehen. Auch der Versuchsleiter kann die Studie jederzeit beenden. In diesen Fällen erhalte ich eine anteilige Aufwandentschädigung. Die Fragen zu meinem Gesundheitszustand hab ich nach bestem Wissen beantwortet. Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich bin damit einverstanden, dass unter Umständen Teile der erhobenen Daten im Rahmen einer Datenbank (z.B. „OpenfMRI“) oder im Rahmen von Kooperationen auch Dritten zugänglich gemacht. In diesen Fällen werden alle Daten vollständig anonymisiert, sodass Dritte zu keinem Zeitpunkt zugänglich gemachte Daten meiner Person zuordnen können. Ich bin darüber hinaus damit einverstanden, dass die Daten aus dieser Studie („Neuronale Grundlagen emotionaler Verarbeitung nach traumatischen Erlebnissen“) mit den Daten aus der Klinischen Studie („Psychotherapie von posttraumatischer Belastungsstörung verbunden mit Gewalt und Missbrauch in der Kindheit (Studie A-1)“) und weiteren Subprojekten, an denen ich teilnehme, zusammengebracht werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten unter Einhaltung des Hessischen Datenschutzgesetzes erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung der Studie mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Ich bin darüber informiert, dass alle Untersucher/innen der Verschwiegenheitsverpflichtung nach §203StGB unterliegen und die Speicherung und Auswertung meiner studienbezogenen Daten nach gesetzlichen Bestimmungen gemäß §24 Hessisches Datenschutz- und Informationsfreiheitsgesetz in pseudonymisierter Form erfolgt. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich nach Widerruf meiner Einwilligung zur Studienteilnahme das Recht habe, Einsicht in meine bis dahin gespeicherten Daten zu verlangen und deren Löschung zu beantragen, sofern keine anderweitigen gesetzlichen Vorgaben bestehen. Meine bis dahin gespeicherten Daten dürfen nur dann weiter verwendet werden, wenn ich einer weiteren Verwendung zum Zeitpunkt des Widerrufs meiner Teilnahme zustimme. Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, dass autorisierte Personen der Studie und der zuständigen Ethikkommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden.

Aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = EU-DSGVO seit 25. Mai 2018 haben sich die Datenschutzvorschriften in Europa geändert. Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der EU-DSGVO festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. EU-DSGVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß EU-DSGVO sowie im Falle klinischer Studien der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. EU-DSGVO):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 EU-DSGVO).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 EU-DSGVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 EU-DSGVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Studienleiter / Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten (Artikel 18 und 19 EU-DSGVO).

Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre Daten erhalten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 EU-DSGVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die Studie / Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 EU-DSGVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 EU-DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 EU-DSGVO).

Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Probanden- / Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 EU-DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Datenschutzbeauftragten. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die EU-DSGVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

JUSTUS-LIEBIG-

UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 06

Psychologie und
Sportwissenschaft**Kontaktdaten****Datenschutz: Kontaktdaten Datenschutzbeauftragte**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
Name:	Axel P. Globuschütz / Dr. Robert Pfeffer	Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	0641-99 12230	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-giessen.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r	
Name	Prof. Dr. Joybrato Mukherjee Präsident der Justus-Liebig-Universität
Adresse:	Ludwigstraße 23 35390 Gießen
Telefon:	0641-99 0
E-Mail	praesident@uni-giessen.de

Ich gewährleiste, dass ich die Versuchsleiter darüber informieren werde, falls ich mich zum Ende eines Untersuchungstermins unwohl fühle, insbesondere, wenn ich mit einem PKW angereist bin und ich mich nicht fahrtauglich fühle.

Falls Fragen offengeblieben sind, können Sie sich gerne an die Versuchsleitung wenden.

Vor- und Nachname des Teilnehmers/der Teilnehmerin in Druckbuchstaben


Gießen, _____
Datum

Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

Vor- und Nachname der aufklärenden Versuchsleitung

Gießen, _____
Datum

Unterschrift der aufklärenden Versuchsleitung

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an!			
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie ein/eine(n) ... inneren oder äußeren metallischen Gegenstand	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	kosmetische Augenlidmanipulati- on, Permanent Make-up	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Tätowierung am Kopf- oder Halsbereich	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Tragen Sie ein/eine(n) ... Nikotin- oder Medikamentenpflaster
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Zahnsperre (-draht)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		magnetisch befestigtes Zahnimplantat
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Kleidungsstück mit Silber- oder an- deren Metallfäden (z.B. antibakteriel- le Kleidung)
Bevor Sie das unten stehende Formular ausfüllen:			
			
Lesen Sie bitte zuerst ohne anzukreuzen alle Fragen des Formulars durch. Sollten Sie bei einer Frage mit Ja antworten müssen, können Sie leider nicht an der Untersuchung teilnehmen. Geben Sie dann bitte das nicht ausgefüllte Formular dem Versuchsleiter zurück. Sie werden nicht nach Gründen gefragt und es entstehen Ihnen keine Nachteile. Sollten Sie alle Fragen mit Nein beantworten können, füllen Sie bitte das Formular aus.			
Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an!			
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Sind Sie an Herz, Lunge oder Gehirn operiert worden?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Hatten Sie eine Augenverletzung durch ein metallisches Objekt (Splitter, Fremdkörper)?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie Epilepsie?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Besteht eine Schwangerschaft?	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie ein/eine(n) ... Gefäßclip	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Herzschriftmacher	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Nervenstimulator	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Rückenmarkstimulator	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	implantierten Defibrillator	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	elektronisches Implantat	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	künstliches Gelenk	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	von außen einstellbares Implantat	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	hydraulisches Schwellkörperimp- lantat	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Prothese oder Implantat (z.B. Glasauge)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Haben Sie ein/eine(n) ... Cochlea Implantat oder implantiertes Hörgerät
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		anderes Implantat (z. B. künstli- chen Darmausgang, künstliche Herzklappen)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Osteosynthesplatte
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Intrauterinpressar (Spirale)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Insulin- oder Infusionspumpe
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		implantierte Infusionspumpe
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		Metallsplitter oder metallische Fremdkörper im Körper

Untersuchungsablauf:

Die Untersuchung wird mit einem modernen Kernspintomographen durchgeführt. Sie liegen dabei auf einer Liege, die in das Magnetfeld des Tomographen hineingefahren wird. Ihr Kopf liegt dabei in einer speziellen Antenne, der Kopfspule, die Sie nicht belästigt oder drückt. Bei der Untersuchung treten laute Geräusche auf, die auf normalen Schaltvorgängen im Magneten beruhen. Während der Untersuchung sollten Sie ruhig und entspannt liegen, insbesondere sollten Sie den Kopf nicht

bewegen. Sie werden optisch (über eine Kamera) und akustisch (über Lautsprecher und Mikrofon) überwacht und erhalten einen Alarmknopf in die Hand, so dass Sie die Untersuchung im Bedarfsfall jederzeit abbrechen können. Sie haben das Recht, die Teilnahme an der Untersuchung zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Es entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile.

Unser Personal steht Ihnen für Fragen zur Verfügung. Betreten Sie Konsolen-, Technik- und Untersuchungsraum nur, wenn alle Ihre Fragen geklärt sind.

Ich habe den Inhalt dieses Informationsblattes gelesen und verstanden und hatte die Möglichkeit, Fragen dazu zu stellen. Ich bestätige, dass die obigen und umseitigen Angaben richtig sind.

Ich bin mit meiner Information im Falle von Auffälligkeiten in meinen Bildern einverstanden.

Unterzeichner ist volljährig ja nein

Gießen, den _____

Datum

Unterschrift Proband(in), Besucher(in)

Unterschrift Sicherheitseingewiesene(r)

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Trial Description

Title

Trauma-focused psychodynamic therapy and STAIR Narrative Therapy of post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment: a multicenter randomized clinical trial examining psychological, biological and health economic outcomes

Trial Acronym

ENHANCE

URL of the trial

<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/enhance-posttraumatische-belastungsstorung-bei-erwachsenen-verbunden-mit-gewalt-und-8889.php>

Brief Summary in Lay Language

The purpose of this trial is (1) to enhance the efficacy of trauma-focused STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM), (2) to compare the efficacy of TF-PDT and SNT with a minimal attention waiting list (MA-WL) condition, (3) to compare the efficacy of SNT and TF-PDT, to (4) study the cost-effectiveness of SNT and TF-PDT and (5) to improve the psychological and biological understanding of PTSD-CM.

The study (A-1) is designed as a multi-center randomized clinical trial of four years duration including 10 outpatient university treatment centers in five cities in Germany, with one institution in each center providing SNT and another TF-PDT.

Adults with PTSD-CM will be randomly assigned to one of the three study conditions. Both SNT and TF-PDT are manual-guided and will encompass up to 24 sessions each. Subjects on the MA-WL will wait for 24 weeks, after that they may choose either SNT or TF-PDT. Primary outcome will be the severity of PTSD. Secondary outcomes include response and remission rates, dissociation, depression, mentalization, personality functioning, and attachment. Outcomes will be assessed after 10 sessions, at the end of therapy/waiting period, and 6 and 12 months after the end of therapy. In addition, four interrelated add-on projects (B-1, B-2, B-3, B-4) including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) and moderators and mediators of outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein level and epigenetics, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

Participants will be adult subjects of all sexes with PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years, age: 18 to 65 years; continuing stable medication is permitted. The following conditions will be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy.

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Brief Summary in Scientific Language

Psychotherapy is the treatment of choice for post-traumatic stress disorder related to childhood maltreatment (PTSD-CM). STAIR Narrative Therapy (SNT) proved to be efficacious in PTSD-CM in two randomized controlled trials. However, less than 30% of patients achieved full remission and less than half of the patients achieved good end-state functioning (46%). Furthermore, the psychology and biology of PTSD-CM have not yet been fully understood. Thus, there is a need to further improve the treatment and understanding of PTSD-CM.

The purpose of the planned study is to enhance the efficacy of STAIR Narrative Therapy (SNT) and trauma-focused psychodynamic therapy (TF-PDT) in PTSD-CM by tailoring the treatments more specifically to the patients as described in refined treatment manuals. In addition, the trial aims at improving the psychological and biological understanding of PTSD-CM and at examining the cost-effectiveness of the treatments.

The treatment study (A-1) is designed as a multi-center randomized clinical trial of four years duration including 5 outpatient university treatment centers in Germany, with one institution in each center providing SNT and another TF-PDT. Data management, randomization and monitoring will be carried out by an independent ECRIN certified data coordinating center (DCC Marburg).

Participants will be adult subjects of all sexes with PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years, age: 18 to 65 years; continuing stable medication is permitted. The following conditions will be excluded: psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy.

Adults with PTSD-CM will be evaluator to monitor their status. Outcomes will be assessed after 10 sessions, at the end of therapy/waiting period, and 6 and 12 months after end of therapy. Both SNT and TF-PDT are expected to be superior to MA-WL in the primary outcome. For SNT and TF-PDT both noninferiority of TF-PDT and superiority of each of the active treatments over the other will be tested. A difference of 8 points in CAPS-5-total regarded as clinically not important (Schnurr et al., 2003; Stefanovics et al., 2018, Norman et al., 2003) will be used as a noninferiority margin.

In addition, four interrelated add-on projects (B-1, B-2, B-3, B-4) including sub-samples of the treatment study A-1 will examine (a) treatment integrity (adherence and competence) by blinded ratings of audio-taped therapy sessions as well as moderators and mediators of treatment outcome (B-1), (b) biological parameters (B-2, e.g. DNA damage, reactive oxygen species, telomere shortening), (c) structural and functional neural changes by neuroimaging (B-3) and (d) cost-effectiveness of the treatments (B-4, costs and utilities).

The study is part of the ENHANCE consortium funded by the Federal Ministry of Education and Research - 01KR1801A. Coordinator of the consortium and PI of the treatment study A-1: Prof. Dr. Falk Leichsenring, University of Giessen, Clinic of Psychosomatics and Psychotherapy), Co-PI: Prof. Jürgen Hoyer, Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden.

References

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Norman, G. R., Sloan, J. A., & Wyrwich, K. W. (2003). Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care, 41(5), 582-592.

Schnurr, P. P., Friedman, M. J., Engel, C. C., Foa, E. B., Shea, M. T., Chow, B. K., Resick, P. A., Thurston, V., Orsillo, S. M., Haug, R., Turner, C. & Bernardy, N. (2007). Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: a randomized controlled trial. JAMA 297, 820-30.

Stefanovics, E. A., Rosenheck, R. A., Jones, K. M., Huang, G. & Krystal, J. H. (2018). Minimal Clinically Important Differences (MCID) in Assessing Outcomes of Post-Traumatic Stress Disorder. Psychiatric Quarterly 89, 141-155.

Do you plan to share individual participant data with other researchers?

No

Description IPD sharing plan

[---]*

Organizational Data

- DRKS-ID: **DRKS00021142**
- Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**
- Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*
- Investigator Sponsored/Initiated Trial (IST/IIT): **yes**
- Ethics Approval/Approval of the Ethics Committee: **Approved**
- (leading) Ethics Committee Nr.: **AZ 168/19 , Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Secondary IDs

Health condition or Problem studied

- ICD10: **F43.1 - Post-traumatic stress disorder**

Interventions/Observational Groups

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



- Arm 1: **STAIR Narrative Therapy**
- Arm 2: **Trauma-Focused Psychodynamic Therapy (TF-PDT)**
- Arm 3: **Minimal Attention Waiting List (MA-WL)**

Characteristics

- Study Type: **Interventional**
- Study Type Non-Interventional: [---]*
- Allocation: **Randomized controlled trial**
- Blinding: [---]*
- Who is blinded: **assessor**
- Control: **Other**
- Purpose: **Treatment**
- Assignment: **Parallel**
- Phase: **0**
- Off-label use (Zulassungsüberschreitende Anwendung eines Arzneimittels): **N/A**

Primary Outcome

CAPS-5 total score (post, 6 and 12 months after treatment termination)

Secondary Outcome

remission (CAPS-Total <20), response (50%-reduction of CAPS-total-score), complex PTSD (International Trauma Questionnaire), dissociative symptoms (Dissociative Experience Scale) depression (Beck Depression Inventory II), Clinical Global Impression rating for improvement (CGI-I), mentalization (Mentalization Questionnaire), attachment (Experiences in Close Relationships-Revised), personality organization (Borderline Personality Inventory), and number of treatment drop-outs

Assesments post, 6 and 12 months after treatment termination

Countries of recruitment

- **DE Germany**

Locations of Recruitment

- other **Abteilungen Klinische Psychologie der FU und der IPU, Berlin**
- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie , Gießen**

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Kliniken für Psychosomatik und Klinik für Psychotherapie, Mainz**
- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Kliniken für Psychosomatik und Klinik für Psychotherapie, Dresden**
- other **Abteilung Klinische Psychologie und Psychotherapie und Kliniken für Psychosomatik und Klinik für Psychotherapie, Ulm**

Recruitment

- Planned/Actual: **Planned**
- (Anticipated or Actual) Date of First Enrollment: **2020/05/01**
- Target Sample Size: **328**
- Monocenter/Multicenter trial: **Multicenter trial**
- National/International: **National**

Inclusion Criteria

- Gender: **Both, male and female**
- Minimum Age: **18 Years**
- Maximum Age: **65 Years**

Additional Inclusion Criteria

Persons of all sexes with PTSD related to CM by a caretaker or person in authority over them before the age of 18 years, age: 18 to 65 years; continuing stable medication been ongoing for at least 3 months prior to study entry is permitted.

Exclusion criteria

psychotic disorders, risk of suicide, ongoing abuse, acute substance related disorder, borderline personality disorder, dissociative identity disorder, organic mental disorder, severe medical conditions, concurrent psychotherapy.

Addresses

■ Primary Sponsor

**Abt. Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Gießen
Mr. Prof. Dr. Falk Leichsenring
Ludwigstr. 76
35391 Gießen
Germany**

Telephone: **+46(0)6419945669**

Fax: **+49(0)9945664**

E-mail: **Falk.Leichsenring at psycho.med.uni-giessen.de**

DRKS-ID: **DRKS00021142**Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: **[---]*****Primary Sponsor****Abt. Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Gießen****Mr. Prof. Dr. Falk Leichsenring****Ludwigstr. 76****35391 Gießen****Germany**Telephone: **+46(0)6419945669**Fax: **+49(0)9945664**E-mail: **Falk.Leichsenring at psycho.med.uni-giessen.de**URL: **http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/index.html****■ Contact for Scientific Queries****Abt. Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Gießen****Mr. Prof. Dr. Falk Leichsenring****Ludwigstr. 76****35391 Gießen****Germany**Telephone: **+46(0)6419945669**Fax: **+49(0)9945664**E-mail: **Falk.Leichsenring at psycho.med.uni-giessen.de**URL: **http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/index.html****■ Contact for Public Queries****Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Giessen****Ms. MSc Fatima Nöske****Ludwigstr. 76****35391 Giessen****Germany**Telephone: **0641 9945663**Fax: **0641 9945669**E-mail: **enhance at psycho.med.uni-giessen.de**URL: **http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/index.html****Sources of Monetary or Material Support**

- Public funding institutions financed by tax money/Government funding body (German Research Foundation (DFG), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), etc.)**

Bundesministerium für Bildung und Forschung Dienstsitz Berlin**Hannoversche Straße 28-30****10115 Berlin****Germany**

DRKS-ID: **DRKS00021142**

Date of Registration in DRKS: **2020/03/24**

Date of Registration in Partner Registry or other Primary Registry: [---]*



Public funding institutions financed by tax money/Government funding body (German Research Foundation (DFG), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), etc.)

**Bundesministerium für Bildung und Forschung Dienstsitz Berlin
Hannoversche Straße 28-30
10115 Berlin
Germany**

Telephone: [---]*

Fax: [---]*

E-mail: [---]*

URL: **www.bmbf.de**

Status

- Recruitment Status: **Recruiting planned**
- Study Closing (LPLV): [---]*

Trial Publications, Results and other documents

* This entry means the parameter is not applicable or has not been set.

*** This entry means that data is not displayed due to insufficient data privacy clearing.