

## Abschlussbericht PerPAIN Forschungsverbund

<b>Zuwendungsempfänger:</b>  Prof. (apl.) Dr. J. Tesarz, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg – Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Heidelberg – Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik	<b>Förderkennzeichen:</b>  01EC1904
<b>Vorhabenbezeichnung:</b>  Verbund PerPAIN (Improving outcomes in chronic musculoskeletal pain through a personalized medicine approach using cross-illness multilevel assessments and mechanism-based interventions  Krankheitsübergreifende personalisierte Therapie muskuloskelettaler Schmerzen - Verbesserung der Behandlungsergebnisse chronisch muskuloskelettaler Schmerzerkrankungen durch einen personalisierten Therapieansatz unter Einsatz krankheitsübergreifender Multilevel-Diagnostik und einer Mechanismen-orientierten Intervention).	
<b>Laufzeit des Vorhabens:</b> Laufzeit Teilphase 1: 01.05.2020 bis 30.09.2021  Laufzeit Teilphase 2: 01.10. 2021 bis 30.04.2023  Kostenneutrale Verlängerung der Laufzeit bis 30.09.2023	<b>Berichtszeitraum</b> 1. Mai 2020 bis 30. September 2023

## Kurzbericht zur Darstellung der Projektergebnisse perPAIN

---

### **PerPAIN - Verbesserung der Behandlungsergebnisse chronisch muskuloskelettaler Schmerzkrankungen durch einen personalisierten Therapieansatz**

Das übergeordnete Ziel des PerPAIN-Projekts ist die Verbesserung der Behandlungsergebnisse von Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen (CMSK) durch die Entwicklung und Erprobung einer personalisierten Therapie, welche auf psychologischen und biologischen Faktoren basiert. Innerhalb des Forschungskonsortiums wurden bestehende Datenbanken integriert, um mittels Deep Learning Algorithmen die Identifikation von mechanismenbasierten Phänotypen zu entwickeln. Eine Pilotstudie untersuchte die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität dieses Ansatzes, wobei Patienten entweder eine auf ihren individuellen Phänotyp abgestimmte Behandlung oder eine Standardtherapie erhielten. Die personalisierte Zuweisung erfolgte auf Basis spezifischer Patientenprofile, die entweder auf emotional belastende Erinnerungen, dysfunktionalen Krankheitsängsten und maladaptivem Verhalten oder auf eine niedrigschwellige, Smartphone-basierte Intervention ausgerichtet war. Weiterhin ermöglichte eine umfassende Phänotypisierung der Teilnehmer, einschließlich longitudinaler Datenerhebungen, funktioneller Hirnbildgebung und immunologischer Untersuchungen, ein vertieftes Verständnis der Pathomechanismen und der Wirkung der Behandlung, um personalisierte Schmerztherapien weiterzuentwickeln.

Hierfür wurde ein multidisziplinärer und transdiagnostischer Ansatz verfolgt, um einen personalisierten Allokationsalgorithmus für die Behandlung von chronischen muskuloskelettalen Schmerzen zu entwickeln. Zunächst wurden mehrere Datenbanken verschiedener Verbundpartner zusammengeführt und durch die zusätzliche Phänotypisierung einer Kohorte von Personen mit CMSK erweitert. Diese umfassende Datenintegration ermöglichte die Entwicklung des klinisch einsetzbaren Clustering-Algorithmus "PerPAIN V 1.0", welcher die Einteilung der Patienten in drei spezifische Cluster erlaubt: Patienten mit emotional belastenden Erinnerungen und hoher Komorbidität, Patienten mit dysfunktionaler Krankheitsängstlichkeit und maladaptivem Verhalten sowie eine Gruppe mit geringer Komorbidität, adaptivem Verhalten, aber dysfunktionaler Schmerzfokussierung. Dieser Algorithmus wurde speziell für die Zuordnung von Patienten in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) entwickelt und als eigenständige Anwendung implementiert.

Zur Erweiterung und Vertiefung der Datenbasis erfolgte eine zusätzliche erweiterte Phänotypisierung von N=210 Probanden, die eine dreistufige Evaluation umfasste: Psychophysiologie und Bioprobenanalysen (Serum-, Speichel-, Haaranalysen), Psychophysiologie kombiniert mit funktioneller Bildgebung des Gehirns (fMRI) und patientenbezogene Erfolgsmessungen im Alltag (PROMs) mittels Experience Sampling Method (ESM). Die Ergebnisse zeigten, dass bei Personen mit Fibromyalgie

eine Entkopplung von subjektivem Stress und objektiven Surrogatmarkern für Stress beobachtet wurde und dass Subgruppen von Patienten mit subklinischen Entzündungszeichen identifiziert werden konnten. Zusätzlich bietet unsere Datenbank nun die Möglichkeit, die Korrelate auf zerebraler Ebene (fMRI) sowie die Reproduzierbarkeit dieser Befunde im Alltag der Patienten (EMA) zu analysieren. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass positive affektive Erholung in transdiagnostischen subklinischen und klinischen Stadien psychischer Störungen in dieser Patientengruppe von Bedeutung ist und ein potentielles Ziel für mobile Gesundheitsinterventionen zur Förderung der Resilienz im Alltag darstellt. Darauf aufbauend konnten wir im Rahmen des PerPAIN-Konsortiums eine PerPAIN-App entwickeln, eine ökologische Kurzzeitintervention für Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen. Die App beinhaltet ein digitalisiertes Monitoring nach der Experience Sampling Method (ESM) und Feedback. Zusätzlich erhalten die Patienten im Rahmen dieser App 3 Mikrinterventionen, die die Aufmerksamkeit auf positive Ereignisse lenken sollen.

Eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie bestätigte die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit dieses innovativen Ansatzes zur personalisierten Schmerzbehandlung. Die Studie ermöglichte die Zuordnung von 105 Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen zu Behandlungsansätzen, die entweder ihrem PerPAIN-Phänotyp entsprachen ("matched" = personalisiert) oder nicht ("non-matched" = nicht-personalisiert), und lieferte wertvolle Einblicke in die Herausforderungen und Potenziale solcher personalisierten Therapieansätze. Die Ergebnisse unterstreichen nicht nur die Machbarkeit und Sicherheit des Ansatzes, sondern auch die Bedeutung weiterer Forschung zur Überwindung der identifizierten Herausforderungen und zur Optimierung der Therapiezuweisung.

Die Ergebnisse des PerPAIN-Projekts legen den Grundstein für weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen und die Entwicklung innovativer Anwendungen. Insbesondere die Nutzung der PerPAIN-App als Proof-of-Concept-Intervention im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Schmerz (SFB1158 `From nociception to chronic pain: Structure-function properties of neural pathways and their reorganisation) hat wertvolle Einblicke geliefert, die entscheidend für die Entwicklung neuer digitaler Anwendungen im Bereich der psychischen Gesundheit, speziell durch das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), sind. Die Erkenntnisse und Daten aus dem Proof-of-Concept-Trial bieten eine solide Grundlage für die Verbesserung klinischer Entscheidungsbäume und unterstützen die Beantragung einer konfirmatorischen multizentrischen klinischen Studie, die deutschlandweit durchgeführt werden soll. Darüber hinaus haben die im Konsortium entwickelten Therapiemodule in eigenen Behandlungsmanualen ihren Niederschlag gefunden und werden zunehmend in der klinischen Praxis eingesetzt. Die geplante Integration der PerPAIN-Datenbank in bestehende Schmerzregister des SFB sowie des DZPG verspricht die Reichweite und den Einfluss unseres Ansatzes weiter zu vergrößern, indem sie eine umfassende Datenbasis für zukünftige Forschungen und die Entwicklung zielgerichteter Behandlungsstrategien bereitstellt.

## **Ausführliche Darstellung der Projektergebnisse perPAIN**

---

### **Aufgabenstellung und Ziele**

Das PerPAIN-Forschungskonsortium zielte darauf ab, die Behandlungsergebnisse für Patienten mit chronisch muskuloskelettalen Schmerzen transdiagnostisch durch die Entwicklung und klinische Prüfung eines personalisierten Therapieansatzes zu verbessern. Diese Initiative, die auf einer interdisziplinären Forschung basiert, strebte an, die Gesundheitsversorgung durch die Beschleunigung der Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis zu optimieren. Durch die Integration bestehender Datenbanken und den Einsatz von Deep Learning-Technologien zur Entwicklung von Algorithmen für die Identifikation von mechanismenbasierten Phänotypen, verfolgte das Konsortium einen innovativen Ansatz. Eine zentrale Pilotstudie evaluierte die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität einer personalisierten Therapie, bei der Patienten entweder eine individuell abgestimmte Behandlung oder eine Standardtherapie erhielten. Die Behandlungszuweisung basierte auf spezifischen Patientenprofilen, orientiert an psychologischen und biologischen Faktoren. Zusätzlich ermöglichte die umfassende Phänotypisierung der Teilnehmer, einschließlich der Nutzung von funktioneller Hirnbildgebung und immunologischen Untersuchungen, ein tieferes Verständnis der Pathomechanismen und bot Ansätze zur Weiterentwicklung personalisierter Schmerztherapien.

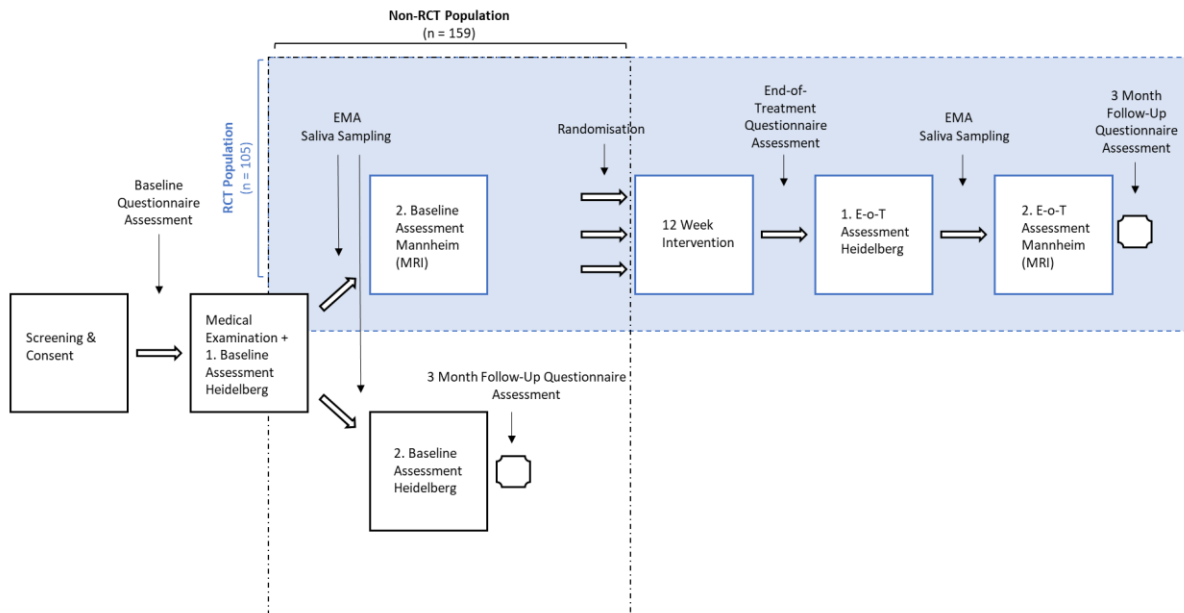
Im Folgenden werden die umfassenden Schritte der Studienkonzeption, Studiengenehmigung und Durchführung dargestellt, die von der sorgfältigen Vorbereitung und Anpassung der Studienprotokolle über die Entwicklung von Datenschutzkonzepten bis hin zur Implementierung und Anpassung von Studienprozeduren reichen. Darüber hinaus werden die Herausforderungen und Lösungsansätze im Kontext der COVID-19-Pandemie, die Entwicklung eines personalisierten Zuweisungsalgorithmus sowie die Rekrutierungsstrategien und der Aufbau der Studienstruktur beleuchtet. Die Einbindung der Patienten und der Austausch mit Patientenvertretern unterstreichen die patientenzentrierte Ausrichtung des Projekts. Abschließend wird ein Überblick über die zentralen wissenschaftlichen und technischen Ergebnisse sowie die erreichten Meilensteine gegeben, welche die Bedeutung des PerPAIN-Projekts für die zukünftige Schmerzforschung und -therapie hervorheben und auf den Nutzen und die Verwertbarkeit eingehen.

### **Studienkonzeption und Implementierung der Studienprozeduren**

Die Vorbereitungen für das Projekt begannen mit der sorgfältigen Überarbeitung der Studienprotokolle, um die Durchführungspläne zu präzisieren und an die Forschungsziele anzupassen. Parallel dazu wurden umfassende Aufklärungs- und Studienmaterialien erstellt, die der Ethik-Kommission II des Universitätsklinikums Heidelberg vorgelegt und erfolgreich genehmigt wurden (2020-579N). Ein weiterer wesentlicher Schritt war die Entwicklung von Datensicherheitskonzepten in enger Zusammenarbeit mit der Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Heidelberg, um den Schutz der Patientendaten zu gewährleisten. Nach der Genehmigungsphase wurden die Studienprozeduren aufgesetzt, erprobt und in einer Pilotphase getestet. Wissenschaftliche Mitarbeiter wurden gezielt in die Durchführung

dieser Prozeduren eingearbeitet (siehe Abbildung 1), und es wurden standardisierte Arbeitsanweisungen (SOPs) erstellt, um eine konsistente Umsetzung zu sichern. Die Prozeduren wurden unter den verschiedenen Verbundpartnern geteilt, angepasst und gemeinsam eingeübt, wodurch eine harmonisierte Vorgehensweise innerhalb des Konsortiums sichergestellt wurde.

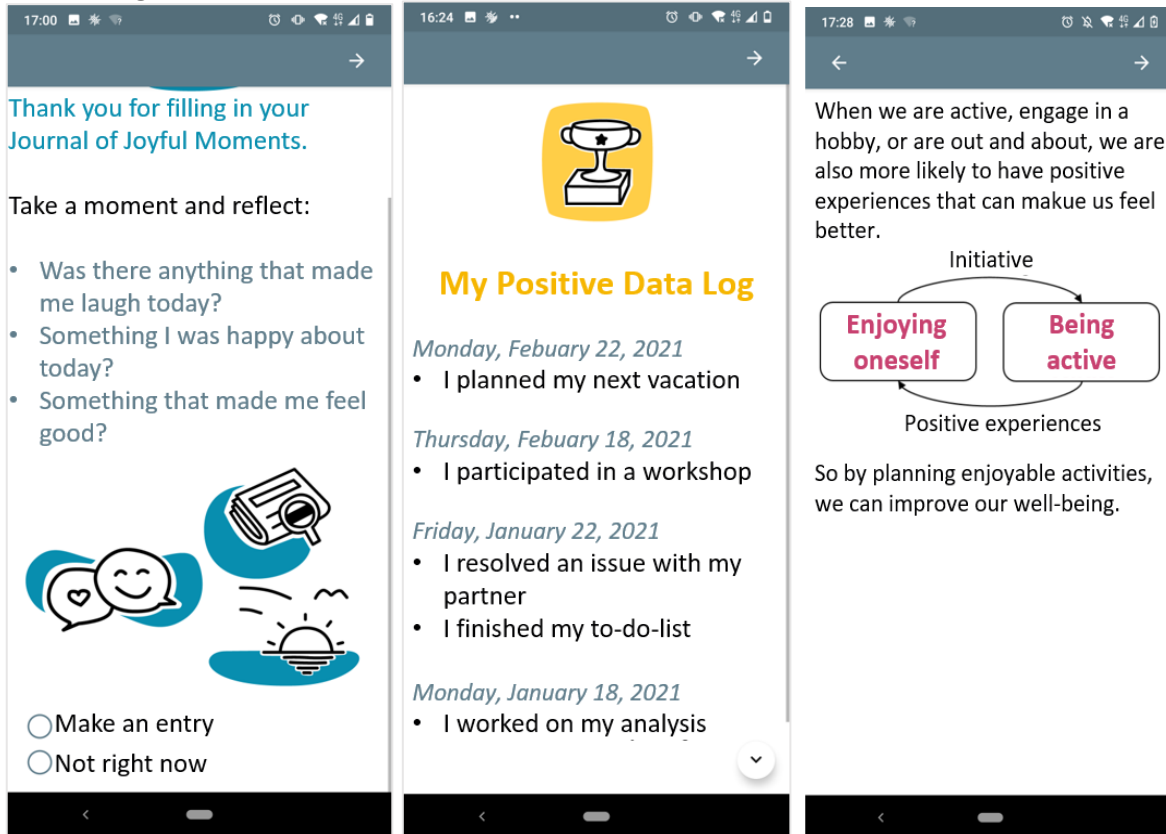
**Abbildung 1.** Arbeitsabläufe und Prozeduren im Rahmen des PerPAIN-Konsortiums



Legende: in blau dargestellt die Prozeduren für die Probanden, welche in die randomisiert-kontrollierte Machbarkeitsstudie eingeschlossen worden sind.

Für die spezifischen Behandlungsmodule konnten eigene Behandlungsmanuale entwickelt werden (Tesarz et al., 2022; Löffler et al., 2023; Ader et al., 2023). Darauf aufbauend wurde in einem weiteren Schritt im Rahmen des PerPAIN-Konsortiums eine eigene PerPAIN-App entwickelt. Diese umfasst eine ökologische Kurzzeitintervention für Patienten mit CMSP. Die App beinhaltet ein digitalisiertes Monitoring nach der Experience Sampling Method (ESM) und Feedback. Zusätzlich erhielten die Patienten im Rahmen dieser App-basierten online-Intervention 3 Mikrointerventionen, die die Aufmerksamkeit auf positive Ereignisse lenken sollten (siehe Abbildung 2). Darüber hinaus konnte in mehreren Pilotierungsrunden ein weiteres EMDR-Gruppenformat entwickelt werden (Vock et al., 2023), welches als ein mögliches alternatives Behandlungsformat für zukünftige Studien dienen soll.

**Abbildung 2.** Beispiele für Mikrointerventionen in Rahmen der PerPain-App



Legende: Von links nach rechts: Tagebuch der glücklichen Momente, Positiv-Tagebuch, Aktivitätsplaner); modifiziert nach Ader et al. (JMIR Res Protoc 2023;12:e43376 doi: 10.2196/43376).

## Umsetzung der zentralen Arbeitspakete und Meilensteine

Durch die kostenneutrale Laufzeitverlängerung konnten im Rahmen des PerPAIN-Projekts alle gesetzten Meilensteine erfolgreich erreicht werden. Die Koordination der Unterprojekte und das Bereitstellen von vorhandenen Datensets für die Erstellung einer studienübergreifenden Datenbank stellten eine initiale Herausforderung dar, insbesondere die Entwicklung eines Vorhersagealgorithmus. Die Schwierigkeit bestand darin, dass die Kerndatenbank primär querschnittliche Daten enthielt und an longitudinalen Verlaufsdaten mangelte. Durch Rückgriff auf bestehende Clusterungen (Thieme et al., 2007) und deren Replikation in unserer Kerndatenbank, gelang es, den grundlegenden PerPAIN 1.0 Algorithmus zu entwickeln.

Ein weiterer Meilenstein war die Vorbereitung der Unterprojekte, einschließlich der Erstellung von standardisierten Manualen für die Durchführung jedes Paradigmas und von Therapiemanualen. Trotz anfänglicher finanzieller Herausforderungen bei der Finanzierung der Gruppenangebote und pandemiebedingter zeitlicher Verzögerungen wurden diese Hürden überwunden. Die Koordination der Assessments über die Standorte Heidelberg und Mannheim wurde effizient umgesetzt, wobei sogar ein zusätzlicher Assessmentstandort in Heidelberg eingerichtet wurde, um den Probanden im non-RCT-Arm zusätzliche Wege zu ersparen.

Der Abschluss der Probandenrekrutierung war ein weiterer kritischer Punkt, der nur durch die kostenneutrale Laufzeitverlängerung erreicht werden konnte. Eine Umverteilung der Personalressourcen auf die Rekrutierung und ein erhöhter Einsatz

von Hilfskräften waren notwendig, wobei Kosteneinsparungen beim Bioproben-sampling letztlich zur Zielerreichung beitrugen.

Die Datensammlung, Dateneingabe und Datenkontrolle wurden abschließend erfolgreich durchgeführt, obwohl die Aufbereitung der EMA-Datensätze noch andauert und über den Projektzeitraum hinausgeht. Parallel dazu haben die ersten Datenanalysen des RCTs begonnen, und die Publikation der RCT-Daten ist in Vorbereitung. Ein Präregistrierungsprotokoll wurde entwickelt und publiziert, und es sind bereits mehrere Publikationen aus den Querschnittsdaten hervorgegangen.

**Tabelle 1.** Erreichte Arbeits-, Zeit-, und Meilensteine angepasst an die kostenneutrale Laufzeitverlängerung

Meilenstein	2020			2021				2022				2023		
	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3
<b>AP1: Subgruppenidentifikation und Entwicklung eines klinischen Entscheidungsbaums</b>														
Fertigstellung Kerndatenbank	M1													
Anforderungsanalyse	M1													
Erster Algorithmus für Zuweisungsverfahren	M1													
Klinischer Entscheidungsbaum & Screening-Elemente bereit für Implementierung		M1												
Datensammlung												M3		
Projekt-übergreifende Zusammenführung in die Gesamtdatenbank													M4	
Manuskript Erstellung und Publikation													M7	M7
Fertigstellung Screening-Manual und klinischer Entscheidungsbaum													M5	
<b>AP2: Patientenphenotypisierung und Untersuchung übergeordneter psychobiologischer Mechanismen</b>														
Bereitstellung experimentelle Paradigmen		M2												
Phänotypisierung des angestrebten Patientenkollektivs mit CMSK													M5	
Datencheck und Quality-Assessment der Datenbank													M4	M4
Manuskript Erstellung und Publikation													M6	M6
<b>AP3: Pilotstudie zur Erkundung der Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit einer personalisierten Schmerzpsychotherapie</b>														
Registrierung und Publikationen des Studienprotokolls	M1													
Ethikvotum	M1													
Handbuch Anfertigung & Therapeuten Schulung		M2												

Patienten Behandlungen															
Vor- und Nachprüfungen der Teilnehmer															
Manuskript Erstellung und Publikation													M6	M6	

*Legende: Meilensteine (M) der PerPAIN Studie. M 1: Koordination der Unterprojekte und Zur Verfügung stellen von vorhandenen Datensets zur Erstellung einer studienübergreifenden Datenbank; M 2: Vorbereitung der Unterprojekte, inklusive dem Erstellen von standardisierten Manualen für die Durchführung jedes einzelnen Paradigmas, sowie dem Erstellen von standardisierten Therapiemanualen; M 3: Abschluss der Rekrutierung der Probanden; M 4: Datensammlung, Dateneingabe und Datenkontrolle; M 5: Datenanalyse; M 6: Publikationen der ersten Ergebnisse.*

### Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Aufgrund der zeitlich leicht verzögerten Personaleinstellung wurden nicht abgerufene Personalkosten in die Folgejahre übertragen. Des Weiteren wurde in einigen Teilprojekten aufgrund der oben erwähnten zeitlichen Verzögerung sowie der Pandemiebedingten Rekrutierungsschwierigkeiten eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung beantragt und bewilligt. Details zur Mittelverwendung können den einzelnen Schlussberichten der Teilprojekte entnommen werden.

### Technologieeinsatz und Datenmanagement

Ein zentraler Aspekt des Projekts war die Implementierung der elektronischen Datenerfassung mittels REDCap, welches eine effiziente Verwaltung von Fragebogenerhebungen, Randomisierungsprozeduren und der Studienterminplanung ermöglichte. Darüber hinaus wurde ein Datensharing-Konzept über Heibox etabliert, das den Austausch von Daten zwischen den Verbundpartnern erleichtert und durch die Erstellung von Verantwortlichkeitsprotokollen eine klare Zuweisung der Zuständigkeiten gewährleistete.

Für die Überprüfung der Datenplausibilität nutzten wir die Funktion "Statistik & Diagramme" in Redcap, die umfassende Informationen über fehlende Werte, statistische Kennzahlen und Verteilungsdiagramme zur visuellen Ausreißerererkennung bei numerischen Werten bietet. Kategoriale Merkmale zeigten die Antwortverteilung ohne beobachtete Ausreißer, da diese vordefinierte Eingabeformate hatten. Manuelle Eingaben, insbesondere bei Datumsangaben, wiesen jedoch einige Ausreißer auf, die allerdings nicht in die Ergebnisgenerierung einfließen.

Die Ergebnisberechnung erfolgte durch Export der Daten aus Redcap, einschließlich Ausgangswerte, Endwerte der Studie, Zwischenbewertungen und Fragebogenantworten für jede Therapiegruppe. Die Bildung eines Gesamtwertes für jeden Fragebogen basierte auf Summierung, Mittelwertbildung oder spezifischen Anweisungen aus den relevanten Quellen. Die Handhabung leerer Werte richtete sich nach den in den Richtlinien vorgeschriebenen Verfahren, meistens durch deren Ausschluss aus der Berechnung.

Für jedes Ergebnis und jede Unterskala wurden die Anzahl der nicht leeren und fehlenden Werte sowie Cronbachs Alpha, basierend auf den relevanten Variablen, berechnet und dokumentiert. Diese Berechnungen und die Methodik der Ergebnis- und Subskalengenerierung wurden in einem separaten Dokument festgehalten.

## Entwicklung des personalisierten Zuweisungsalgorithmus

Im Rahmen des PerPAIN-Projekts wurde ein signifikanter Fortschritt durch die Entwicklung und Implementierung eines personalisierten Zuweisungsalgorithmus erzielt, welcher als herausragendes Ergebnis hervorzuheben ist. Dieser innovative Schritt wurde durch die Integration mehrerer Datenbanken aus verschiedenen Verbundpartnern ermöglicht, aus denen ein Clusteringalgorithmus entwickelt und als eigenständige R Shiny-Anwendung, die Cluster-App, funktionalisiert wurde. Diese Applikation automatisiert die Zuweisung von Studienteilnehmenden zu spezifischen Behandlungsgruppen innerhalb der randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) basierend auf ihrem individuellen Phänotyp. Dies markiert einen bedeutenden Meilenstein in der personalisierten Schmerztherapie, indem es eine zielgerichtete Behandlung basierend auf der präzisen Analyse patientenspezifischer Daten ermöglicht.

Die Cluster-App nutzt Gradient Boosted Decision Trees aus der Caret-Bibliothek, die auf den kombinierten Daten verschiedener Forschungspartner trainiert wurden, um die Zuordnung und Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgruppe eines Probanden zu bestimmen. Zudem bietet die App eine visuelle Vergleichsmöglichkeit des aktuellen Probanden mit einem durchschnittlichen Probanden aus dem Datensatz, was eine intuitive und präzise Analyse unterstützt. Die erforderlichen Patientenmerkmale für die Anwendung umfassen unter anderem Schmerzstärke, Beeinträchtigung, Lebenskontrolle und affektive Verstimmung, numerisch erfasst auf einer Skala von 0 bis 6, sowie Alter und Geschlecht.

Die erfolgreiche Implementierung des personalisierten Zuweisungsalgorithmus wurde durch die Etablierung einer standortübergreifenden Datenplattform und die koordinierte Datensäuberung und -auswertung während Konsortialtreffen weiter unterstützt. Diese ganzheitliche Herangehensweise erleichterte den Austausch und die gründliche Analyse der gesammelten Informationen, was die Grundlage für die effektive und präzise Zuweisung der Teilnehmenden schafft. Die Cluster-App und der zugrundeliegende Algorithmus repräsentieren somit eine zentrale Innovation des PerPAIN-Projekts, die einen weiteren Beitrag zur Weiterentwicklung der personalisierten Medizin im Bereich der Schmerztherapie leistet.

## Rekrutierung und Aufbau der Studienstruktur

Zur Unterstützung der Studiendurchführung wurden mehrere Maßnahmen ergriffen: die Etablierung eines Zuweiser-Netzwerks zur Information potenzieller Studienteilnehmer, die Implementierung eines Probandenkoordinators für die Begleitung der Teilnehmer vom Screening bis zum Follow-up und die Einrichtung von Studien-Assessment-Ambulanzen in Heidelberg und Mannheim. Zusätzlich wurde eine online-basierte Erhebung für die ambulante Alltagsmessung mittels Ecological Momentary Assessment (EMA) geschaffen. Diese Strukturen ermöglichten eine umfassende Phänotypisierung der Probanden anhand verschiedener Parameter wie Psychophysiologie, funktionelle Hirnbildgebung und patientenbezogene Erfolgsmessungen.

Parallel dazu wurde eine gemeinsame Datenplattform (HeiBox) initiiert und ein regelmäßiges Begleitmonitoring der Machbarkeitsstudie durch das Zentrum für Klinische Studien Mainz sichergestellt. Die Rekrutierung begann nach einer Pilotphase zur Datenerhebung und elektronischen Erfassung mittels REDCap. Eine

Steigerung der Teilnehmerzahlen gelang durch die Gewinnung weiterer lokaler Rekrutierungspartner und die Ausweitung der Screening-Kapazitäten.

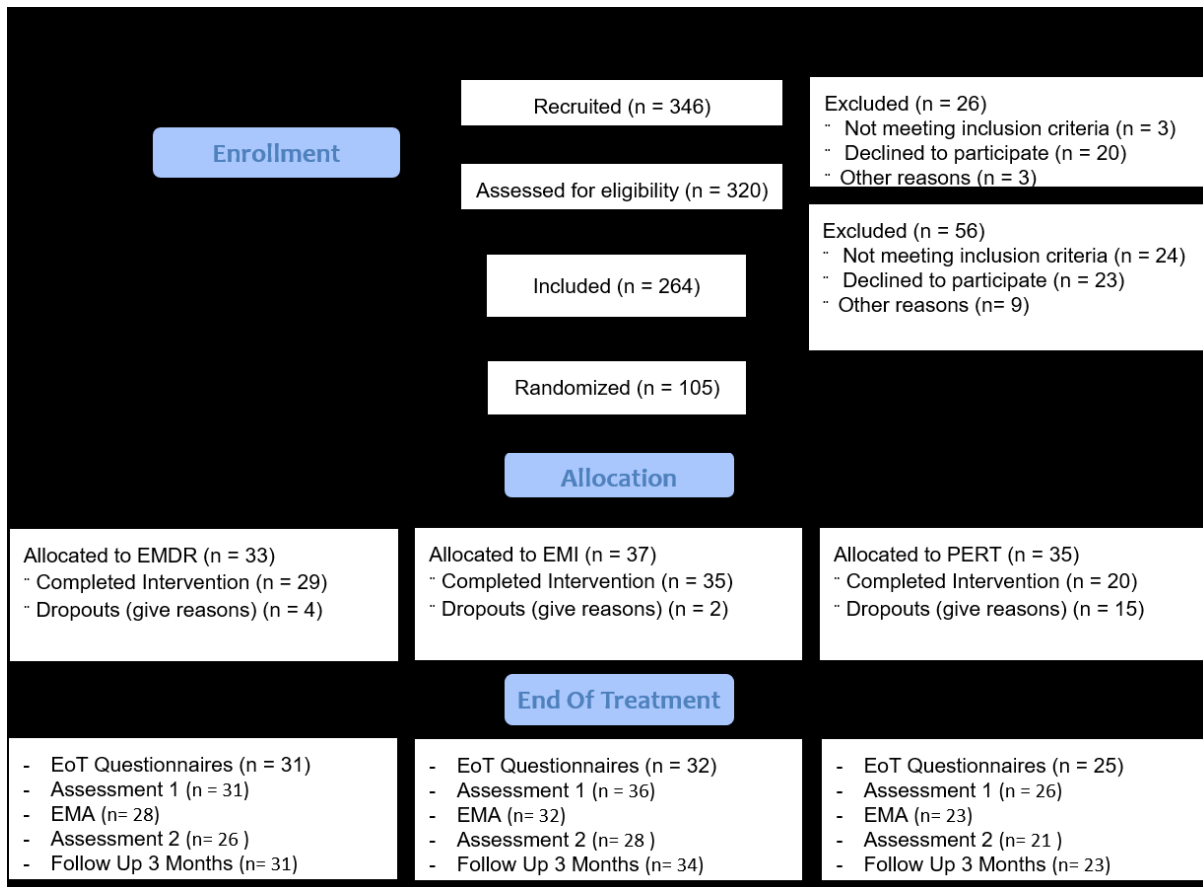
Die Probandenrekrutierung und die Aufbereitung des Datensatzes für die querschnittliche Phänotypisierungsstudie von Patienten mit chronischen Schmerzen waren von zentraler Bedeutung. Wir haben unser Zuweisernetzwerk, das Patienten über die Studie informiert, erheblich erweitert und dabei einen besonderen Fokus auf die Rekrutierung von unterrepräsentierten Patientengruppen, insbesondere solchen mit rheumatoider Arthritis, gelegt. Die Datenerhebung fand an zwei Standorten sowie online statt, um eine umfassende Phänotypisierung der Teilnehmer zu ermöglichen. Diese Bemühungen wurden durch das interdisziplinäre Zentrum für klinische Studien Mainz unterstützt, welches ein regelmäßiges Monitoring der Machbarkeitsstudie durchführte.

### **Erkenntnisse aus der Rekrutierung und Projektdurchführung**

Über den Berichtszeitraum hinweg konnten wir die Rekrutierungszahlen kontinuierlich steigern. Insgesamt konnten 264 Probanden eingeschlossen werden, wovon 214 Probanden Patienten mit chronischen Schmerzen waren, darunter 105 Teilnehmer in der Kohorte für die randomisiert-kontrollierte Studie. Die stetige Rekrutierung und Behandlung der Patienten bestätigte die Machbarkeit unseres personalisierten Therapieansatzes. Die Zusammenarbeit mit Patientenvertretern und die Teilnahme an relevanten Kongressen und Veranstaltungen trugen zur Sichtbarkeit und zum Austausch über das Projekt bei.

Insgesamt wurden 346 Probanden rekrutiert. Davon wurden 26 Probanden nach dem Aufklärungsgespräch ausgeschlossen, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren, oder die Teilnahme an der Studie abgesagt wurde. Die übrigen 320 Probanden durchliefen die komplette Überprüfung der Eignung zur Teilnahme an der Studie. Nach diesem intensiven Interview wurden insgesamt 56 Probanden ausgeschlossen, da entweder die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden, oder die Probanden nicht an der Studie teilnehmen wollten. Daraufhin verblieben 264 Probanden welche in die Studie eingeschlossen wurden. Davon litten 214 Probanden unter chronischen Schmerzen und weitere 50 Probanden stellten gesunde Kontrollprobanden dar. Die Verteilung der vier Schmerzdiagnosen war wie folgt: 42 Probanden litten unter chronischen Rückenschmerzen im unteren Rücken, 31 Probanden hatten die Diagnose Osteoarthritis, 125 Probanden wurden mit Chronic Widespread Pain/Fibromyalgie diagnostiziert und weitere 16 Probanden litten unter rheumatoider Arthritis.

Über die Studie hinweg gab es einige Patienten, welche nicht mehr an der Studie teilnehmen wollten oder aufgrund nicht mehr zutreffender Einschlusskriterien nicht mehr teilnehmen durften. Trotzdem konnte wir erfolgreich 94 Probanden durch die Intervention begleiten, wovon 88 Teilnehmer die Nachbefragung beantworteten. Des Weiteren kamen insgesamt 93 Probanden zu den Untersuchungen nach der Therapie, welche eine wichtige Grundlage für vorher-nachher Effekte darstellt. Zudem füllten insgesamt 88 Probanden die dreimonats Nachbefragung aus.



Legende: Flussdiagramm zur Studienrekrutierung, Randomisierung und den Dropouts.

## Vorläufige Ergebnisse aus dem RCT

Es wurden insgesamt 105 Personen randomisiert, jedoch wurde nachträglich festgestellt, dass 6 Personen zwischenzeitlich Therapien aufgenommen hatten und somit ausgeschlossen werden mussten. Von den 105 Patienten in der Interventionsphase (ITT Population, intention-to-treat) wurden 54 Patienten personalisiert zu einer von 3 Therapien zugewiesen, und 51 Patienten erhielten eine nicht personalisiert-zugewiesene Therapie. Die Zuweisung zu personalisierter oder nicht personalisierter Therapie erfolgte zufällig (Randomisierung 1:1).

Die folgende Tabelle gibt einen Auszug über die Verteilung der demographischen Daten. Die Gruppe mit den Patienten, die an der nicht-personalisiert zugewiesenen Therapie teilnahmen, bestand aus mehr Männern und war tendenziell im Durchschnitt etwas älter und größer als die Patienten der Gruppe der Patienten, die in personalisiert zugewiesenen Therapien waren. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 2.** Demographie

Variable	Personalisiert zugewiesene Therapie (N=54)	Nicht personalisiert zugewiesene Therapie (N=51)	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	8 (15%)	15 (29%)	0.0707
Weiblich	46 (85%)	36 (71%)	
Divers	-	-	
Alter (Jahre)	50.0 ± 14.4	53.8 ± 11.5	0.1393
Größe (cm)	167.7 ± 8.3	170.1 ± 8.7	0.1595
Gewicht (kg)	74.86 ± 18.43	78.81 ± 19.83	0.2929
Vorbehandlung Psychiater:in			
Ja	2 (4%)	6 (12%)	0.1197
Nein	52 (96%)	45 (88%)	
Vorbehandlung Psychotherapeut:in			
Ja	6 (11%)	8 (16%)	0.4906
Nein	48 (89%)	43 (84%)	

### Primäre Wirksamkeit

Neben der Machbarkeit sollten mit der Pilotstudie erste Hinweise auf initiale Effekte einer personalisierten vs. nicht-personalisierten Zuweisung zu den Therapien auf die Schmerzintensität (primärer Zielparameter) mit dem MPID Fragebogen erfasst und untersucht werden. Von Bedeutung ist vor allem die Effektstärke um die Stichprobengröße einer zukünftigen konfirmatorischen Studie bestimmen zu können.

Im Durchschnitt betrug die Schmerzintensität zur Beginn (Baseline)  $3.295 \pm 1.034$ . In der Gruppe der Patienten, welche einer personalisierten Therapie zugewiesen wurden betrug die Schmerzintensität zu Beginn  $3.228 \pm 1.060$  und in der nicht-personalisiert zugewiesenen Gruppe  $3.366 \pm 1.011$ . Es gab keinen Unterschied in der Schmerzintensität zwischen den Patienten beider Gruppen.

Nach der 12-wöchigen Therapie wurde die Schmerzintensität erneut erfasst.

Die Schmerzreduktion über beide Gruppen hinweg betrug im Durchschnitt  $0.555 \pm 1.188$  (standardisierte Effektgröße Hedges  $g=0.555/1.034=0.54$ ). In der Gruppe, der personalisiert zugewiesenen Patienten betrug die Reduktion im Mittel  $0.348 \pm 1.167$  und in der nicht-personalisiert zugewiesenen Gruppe  $0.782 \pm 1.181$ .

Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde in einem linearen Modell mit Messwiederholung geprüft. Als fixe Effekte dienten die Gruppe (personalisiert/nicht-personalisiert), der Messzeitpunkt (4 Wochen, 8 Wochen, 12 Wochen und 3 Monate), die Bedingung (EMDR, EMI, PERT) und das Geschlecht (männlich, weiblich). Der Baselinewert der MPID Schmerzintensitätskala diente als zufälliger Effekt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 3.** p-Werte des linearen Modells

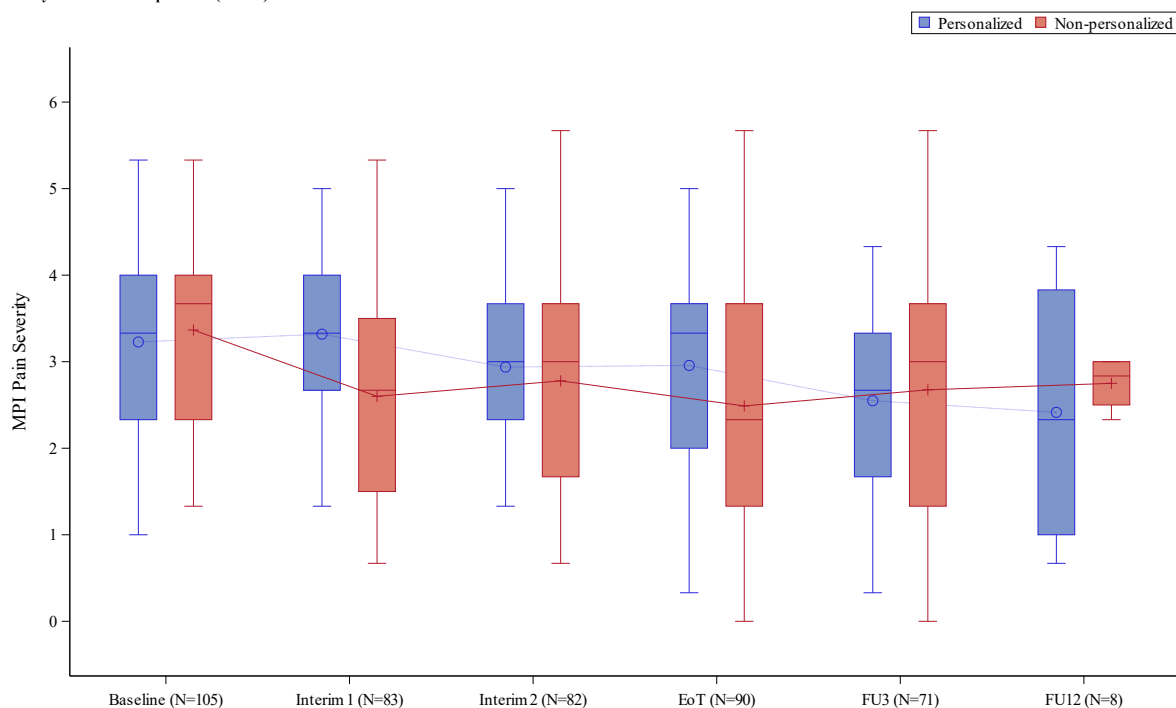
Effekt	Durch Modell geschätzter Effekt (95% KI)	p-Wert
Gruppe		0.3430
Messzeitpunkt		0.0025
Gruppe x Messzeitpunkt		0.0146

Bedingung (personalisiert vs. nicht personalisiert zugewiesen)		0.1223
Geschlecht		0.6007
Geschlecht x Bedingung		
Baselinewert		<.0001
Messzeitpunkt nach 12 Wochen	-0.3379 (-0.0942; 0.7699)	0.1246

Die Schmerzintensität bei Therapieende (12 Wochen) war zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0.0025$ ). Nach 12 Wochen Therapie konnte etwas mehr Verbesserung der Schmerzsymptomatik in der Gruppe der nicht-personalisierten Patienten festgestellt werden. Jedoch war dieser Effekt statistisch nicht signifikant ( $p=0.1246$ ,  $g=0.3379/1.034=0.33$  (Schätzwert aus dem Modell geteilt durch die empirische Streuung an Baseline)).

Der folgende Box-Whisker Plot zeigt den Verlauf der MPI Schmerzintensität für die beiden Gruppen (rot: nicht personalisiert zugewiesene Therapie, blau: personalisiert zugewiesene Therapie).

**Abbildung 3.** Verlauf der Schmerzintensität über den Zeitraum der Therapie



### Subgruppenanalysen

Es gab zwei geplante Subgruppenanalysen. Zum einen sollte untersucht werden, ob das Geschlecht (Männer vs. Frauen) eine unterschiedliche Schmerzintensität am Ende der Therapie durch die personalisierte vs. unpersonalisierte Zuweisung zu einer Therapie aufweisen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob Fibromyalgiepatienten oder Patienten mit anderen Schmerzdiagnosen eine geringere Schmerzintensität am Ende der Therapie durch die personalisierte vs. nicht personalisierte Zuweisung zu einer Therapie ausweisen.

Für das Geschlecht ergab sich kein signifikanter p-Wert für den Interaktionsterm von Geschlecht und Bedingung ( $p=0.8317$ ). Somit unterscheiden sich Männer und Frauen nicht in ihrer Schmerzintensität nach Therapieende, unabhängig davon, ob sie einer personalisierten oder nicht-personalisierten Therapie zugewiesen wurden.

Bei Fibromyalgiepatienten ergab sich mit einem p-Wert von  $p=0.1456$  zumindest ein Hinweis darauf, dass bei der Diagnose Fibromyalgie kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (personalisierte vs. nicht personalisierte Zuweisung) besteht (Unterschied:  $-0.0204$ ; 95% KI  $-0.4552$  bis  $0.4151$ ) und ein größerer Unterschied bei den anderen Diagnosen besteht zugunsten der nicht personalisierten Therapie (Unterschied:  $+0.4846$ ; 95% KI  $-0.0672$  bis  $1.0364$ ).

### Responder

Patienten, die sich in der Selbsteinschätzung durch den PGIC zumindest leicht verbessert haben, wurden als Responder definiert. Von den Patienten, bei denen Daten am Ende der Therapie (12 Wochen) vorlagen waren 18 Patienten (38%) Responder in der personalisierten Therapie und 25 Patienten (58%) in der nicht personalisierten Therapie ( $p=0.0490$ ; odds ratio:  $0.4320$ ).

### Sekundäre Wirksamkeitsparameter

Die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsparameter spiegeln sich im Wesentlichen auch in den sekundären Wirksamkeitsparameter wider. In den statistischen Modellen erwies sich die Verbesserung des jeweiligen Parameters in der nicht-personalisierten Patienten-gruppe als minimal größer, als in der personalisierten Patientengruppe ohne jedoch annähernd statistische Signifikanz zu erreichen. Die erzielten standardisierten Effektgrößen sind im niedrigen Bereich einzuordnen. Details befinden sich in der folgenden Tabelle.

**Tabelle 4.** Gruppenvergleiche (personalisiert vs. nicht-personalisiert) der sekundären Wirksamkeitsparameter

Parameter	Durch Modell geschätzter Gruppenunterschied personalisiert – nicht personalisiert (95% KI)	p-Wert Woche 12	Hedges g
SF12 PCS	-0.8851 ( -3.7944 / 2.0243)	0.5492	0.09
SF12 MCS	-1.8959 ( -5.8636 / 2.0718)	0.3472	0.17
ODI	2.6323 ( -1.6975 / 6.9622)	0.2315	0.18
HADS Angst	0.8605 ( -0.2559 / 1.9769)	0.1301	0.21
HADS Depression	0.0400 ( -1.0549 / 1.1348)	0.9427	0.01
PANAS positiver Affekt	-1.0199 ( -3.4974 / 1.4576)	0.4152	0.14
PANAS negativer Affekt	1.0690 ( -1.0568 / 3.1948)	0.3201	0.18
WPI Gesamtscore	0.5149 ( -1.0138 / 2.0436)	0.5048	0.13
WOMAC Gesamtscore	2.6950 ( -4.1274 / 9.5174)	0.4343	0.12
WI7 mittlerer Score	0.1624 ( -0.1139 / 0.4387)	0.2476	0.19
SSS8 Gesamtscore	1.2086 ( -0.6772 / 3.0944)	0.2060	0.22
SSD12 Gesamtscore	1.1138 ( -1.8282 / 4.0558)	0.4536	0.12
PRSS Schwarzmalerei	2.5752 ( -0.6871 / 5.8375)	0.1202	0.28
PRSS Bewältigung	1.3121 ( -1.6693 / 4.2935)	0.3838	0.18

Anmerkung: PANAS= Positive affect, negative affect scale; WPI = Widespread Pain Index, WI7 = Whiteley Index, SF12 = Short Form 12, ODI = Oswestry Disability Index, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, SSS8 = Symptom Severity Scale, SSD12 = Somatic Symptom Disorder, WOMAC = Western Ontario MacMaster Osteoarthritis Index, PRSS = Pain-Related Self Statement Scale.

## **Herausforderungen durch COVID-19 und klinische Durchführung**

Die COVID-19-Pandemie stellte das Projekt vor zusätzliche Herausforderungen, die durch die Entwicklung spezieller Protokolle bewältigt wurden. Diese umfassten die Bereitstellung von Schnelltests, die Einführung von Hygieneprotokollen in den Assessment-Räumen und die weitgehende Digitalisierung von Meetings, um die Sicherheit aller Beteiligten zu gewährleisten. Eine wesentliche Säule der klinischen Durchführung war die Einrichtung einer speziellen Studienambulanz für Schmerzforschung (HeiSIS), die eine zentrale Rolle bei der Rekrutierung klinischer Probanden und der Durchführung studienärztlicher Untersuchungen spielte. Die Studie wurde zudem im Deutschen Register Klinischer Studien registriert, was ihre Transparenz und Nachvollziehbarkeit weiter erhöht.

## **Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

In alle Teilprojekte des Verbundes wurden regelmäßige Literaturrecherchen mit Pubmed, SCOPUS, PSYCINFO und weiteren Datenbanken durchgeführt. Dazu wurden Literaturdatenbanken gepflegt. Dabei zeigte sich, dass die von PerPAIN bearbeitete Thematik der personalisierten Schmerztherapie zunehmend an Bedeutung gewinnt.

## **Patientenpartizipation**

Das Projekt hatte umfassende Patientenpartizipation zum Ziel, die sich über verschiedene Stufen erstreckte und einen konkreten Einfluss auf die Studienergebnisse und deren Implementierung in die klinische Praxis hatte.

**Information:** Die Grundlage bildete die Informationsvermittlung, wobei das Konsortium aktiv an Patientenveranstaltungen wie den Fibromyalgie Tag in Mannheim teilnahm und Artikel zu aktuellen Projekten und neuen Ergebnissen patientenverständlich in den Zeitschriften der Patientenselbsthilfegruppen wie "Der Optimist" und „Schmerzlos e.V.“ veröffentlichte.

**Konsultation:** Ein besonderer Fokus lag auf dem Austausch mit den Patientenvertretern, realisiert durch digitale Treffen mit dem Verein Schmerzlos e.V. Der Austausch mit Patientenvertretern trug wesentlich zur Patientenfreundlichkeit der Studie bei und ermöglichte es, Studienergebnisse über öffentliche Vorträge und Beiträge in Ratgeberbroschüren einem breiteren Publikum zugänglich zu machen.

**Mitwirken, Entscheidungsfindung und Empowerment:** Auf der Stufe des Mitwirkens und der Entscheidungsfindung wurde auf die Rückmeldungen der Patientenvertreter gehört und eine spezielle und in ihrer Art neue Patientenfeedback-Sprechstunde ins Leben gerufen. Diese Sprechstunde wurde in den Sonderforschungsbereich Schmerz (SFB1158) integriert und bot eine studienübergreifende Möglichkeit für individuelles und allgemeines Feedback zu aktuellen Studienergebnissen. Die Patienten konnten dort auf Wunsch nach Studienteilnahme einen persönlichen Termin vereinbaren und über ihre individuellen Studienergebnisse wie auch den aktuellen Stand der Forschungsprojekte erkundigen. Die positive Resonanz auf diese Sprechstunde verdeutlicht die Bedeutung der Patientenpartizipation. Aus dem direkten Dialog mit den Patienten entstand zudem ein edukativ-therapeutisches Gruppenangebot, das eine Schmerzedukationsgruppe an der Uniklinik Heidelberg umfasst, was ein Beispiel für Empowerment darstellt.

Diese strukturierte und stufenweise Partizipation von Patienten und deren Vertretern hat maßgeblich zur erfolgreichen Umsetzung des Projekts beigetragen. Sie ermöglichte nicht nur die Verbesserung der Studienergebnisse und deren Anwendung in der Praxis, sondern stärkte auch das Bewusstsein und die Bedeutung einer patientenzentrierten Forschung und Behandlung.

## Kongresse und Veranstaltungen

Die Forschungsergebnisse und der Fortschritt des PerPAIN-Projekts wurden auf verschiedenen Fachsymposien und Veranstaltungen präsentiert, darunter ein Symposium auf dem Deutschen Schmerzkongress in Mannheim und ein PerPAIN-Symposium mit Datendiskussion und RCT-Kick-off Meeting. Diese Ereignisse boten eine Plattform für den Austausch mit Fachkollegen und die Vorstellung der personalisierten Ansätze in der Schmerztherapie, die das PerPAIN-Projekt verfolgt.

Zusammenfassend hat das PerPAIN-Projekt im Berichtszeitraum bedeutende Fortschritte gemacht, von der erfolgreichen Rekrutierung von Studienteilnehmern über die Etablierung einer umfassenden Studieninfrastruktur bis hin zur Initiierung einer Machbarkeitsstudie, die die Grundlage für die weitere Erforschung personalisierter Therapieansätze bei chronischen Schmerzen bildet. Gemeinsames und Subprojekt-übergreifendes Fachsymposium auf dem deutschen Schmerzkongress Mannheim mit Vorstellung des PerPAIN-Forschungsverbundes (Symposium SY06 „Personalisierung in der psychologischen Schmerztherapie durch mechanismen-basierte Interventionen und gezielte Therapiezuweisungen“, am 21. Oktober 2021)

- PerPAIN-Symposium mit Datendiskussion und RCT-Kick-off Meeting am 3. und 4. November 2021.
- IASP Toronto
- PerPAIN-Treffen mit Datendiskussion im November und Dezember 2022.
- Deutscher Schmerzkongress 2022 19.10.2022 – 22.10.2022.

- Fibromyalgie Tag Mannheim am 24.09.2022
- DKPM 2023
- EFIC 2023
- Deutscher Schmerzkongress 2023 xxx.10.2022 – xxx.10.2022.

### **Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Eine Vielzahl an Publikationen in international renommierten Fachzeitschriften sowie die außergewöhnlich große Partizipation an Kongressen und die dadurch erzeugte Resonanz sowie die Qualifikation von wissenschaftlichem Nachwuchs rechtfertigen zweifelsfrei die Verwendung der Mittel. Weiterhin geht aus den oben genannten Punkten hervor, dass die Kosten für die Koordinationsstelle des Verbundes sowie Kosten für Verbundtreffen und Symposien gut investiert und gerechtfertigt waren.

### **Referenzen:**

---

- Tesarz, J., Seidler, G. H., & Eich, W. (2022). Schmerzen behandeln mit EMDR: das Praxishandbuch. 5. Auflage. Klett-Cotta.
  - Löffler, A., Löffler, M., Schütz, C., Zimmer, J., & Flor, H. (2023, July 26). Therapiemanual für das Schmerz-Extinktions-Retraining [Therapy Manual for a pain extinction training]. <https://doi.org/10.31219/osf.io/rm8bj>
  - Beiner E, Baumeister D, Buhai D, Löffler M, Löffler A, Schick A, Ader L, Eich W, Sirazitdinov A, Malone C, Hopp M, Ruckes C, Hesser J, Reininghaus U, Flor H, Tesarz J; PerPAIN consortium. The PerPAIN trial: a pilot randomized controlled trial of personalized treatment allocation for chronic musculoskeletal pain-a protocol. Pilot Feasibility Stud. 2022 Dec 9;8(1):251. doi: 10.1186/s40814-022-01199-6. PMID: 36494768; PMCID: PMC9732983.
  - Ader L, Schick A, Löffler M, Löffler A, Beiner E, Eich W, Vock S, Sirazitdinov A, Malone C, Hesser J, Hopp M, Ruckes C, Flor H, Tesarz J, Reininghaus U. Refocusing of Attention on Positive Events Using Monitoring-Based Feedback and Microinterventions for Patients With Chronic Musculoskeletal Pain in the PerPAIN Randomized Controlled Trial: Protocol for a Microrandomized Trial. JMIR Res Protoc. 2023 Sep 20;12:e43376. doi: 10.2196/43376. PMID: 37728983; PMCID: PMC10551789.
  - Thieme K, Turk DC, Flor H. Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 2007;57(5):830-6.
-