

Schlussbericht (Teil I)

Zuwendungsempfänger: Universität Heidelberg

Förderkennzeichen: 01 EE 1401E

Vorhabenbezeichnung: Verbund OptiMD im Forschungsnetz psychische Erkrankungen: MRI Biomarker zur Vorhersage des individuellen Ansprechens auf antidepressive Therapieoptionen - SP5

Laufzeit des Vorhabens: 1.2.2015 – 30.09.2022

Kurzbericht

1. Aufgabenstellung:

Das OptiMD-Subprojekt SP5 zur multizentrischen Erforschung potentieller Bildgebungs-Prädiktoren für Therapieresponses auf verschiedene antidepressive Pharmakotherapie-Ansätze bestand aus zwei Studienteilen. Der erste Studienteil befasste sich mit antidepressiven Monotherapien in einem klinischen Standardsetting, während der zweite Studienteil in enger Kooperation mit dem OptiMD-Subprojekt SP6 eine Add-on-Therapie mit Minozyklin untersuchte. Ziel des ersten Studienteils war die Replikation von bereits zuvor in einer monozentrischen Studie beschriebenen funktionellen Hirnbildgebungsmarkern, die mit individuellen Therapieresponses auf SSRIs bzw. auf Agomelatin assoziiert sind. Im vorliegenden Projekt sollten zusätzlich in einem neu etablierten dritten Behandlungsarm weitere Marker für das individuelle Ansprechen von Patienten mit depressiven Störungen auf Mirtazapin identifiziert werden. Das zweite Teilprojekt sollte analoge Hirnbildgebungsmarker für den Erfolg einer Add-on-Therapie mit Minozyklin im Rahmen einer vom Teilprojekt SP6 durchgeführten AMG-pflichtigen klinischen Prüfung der Wirkungen einer solchen Therapie untersuchen.

Kernziel des Gesamtverbundes OptiMD war es, neue Strategien zu einer Optimierung der Behandlung der unipolaren Depression zu entwickeln. Der Beitrag des hier vorliegenden Teilprojektes bestand insbesondere in der weiteren Erforschung präzisionsdiagnostischer Maßnahmen mit hirnfunktioneller Bildgebung. Vorrangiges Ziel war es, das individuelle Ansprechen einzelner Patienten auf verschiedene etablierte Therapieoptionen in Zukunft besser vorhersagen zu können, damit den Einsatz bereits verfügbarer medikamentöser Therapieansätze zu optimieren und dadurch Behandlungsverläufe mittelfristig deutlich zu verkürzen.

Entsprechende Hirnbildgebungsmarker waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns auch schon Gegenstand der Forschung anderer Arbeitsgruppen. Nach wie vor wurden bislang zwar einige Studien zu möglichen hirnbildgebenden Markern für Subtypen depressiver Störungen publiziert, u.a. auch mit möglicher Assoziation zu individuellen Therapieresponses. Die Ergebnisse dieser Studien, wenngleich teilweise hochrangig veröffentlicht, erwiesen sich jedoch bislang nicht als replizierbar.

2. Ablauf des Vorhabens:

Es ergaben sich initial insbesondere durch den Projektleiterwechsel an die Universität Heidelberg und damit einhergehende Zunahmen langwieriger administrativer Vorgänge deutliche Verzögerungen des Rekrutierungsbeginns für die klinischen und fMRT-Untersuchungen. Von den ursprünglich anvisierten 5

Rekrutierungszentren nahmen letztlich nur zwei (Heidelberg und Regensburg) als Rekrutierungszentren an der Studie teil. Mit den Psychiatrischen Universitätsklinik Frankfurt und Gießen konnten zwar weitere Zentren eröffnet werden, die jedoch aufgrund der verkürzten Mitwirkungszeit nur in geringem Maße zum gesamten Rekrutierungserfolg beitragen konnten. Das ursprüngliche Rekrutierungsziel von 120 Patienten konnte nach dankenswerterweise bewilligten ausgabenneutralen Laufzeitverlängerungen dennoch erreicht und sogar überschritten werden, wofür auch der im Vergleich zur ursprünglichen Planung weit größere Rekrutierungserfolg in Heidelberg und Regensburg maßgeblich verantwortlich war.

Die weiteren wissenschaftlichen Arbeiten am Studienzentrum in Heidelberg umfassten die ausgiebigen Qualitätskontrollen und umfangreichen Datenvorverarbeitungsschritte der individuellen MRT-Datensätze, weiterhin die sorgfältige Aufbereitung und Dokumentation der erhobenen klinischen Informationen über die Therapieverläufe sowie letztlich die finalen statistischen Analysen zu den spezifischen Arbeitshypothesen mit Hinblick auf die Assoziation von Hirnbildgebungsmarkern mit dem individuellen Therapieerfolg der einzelnen Therapieansätze. Ergebnisse der Studie wurden bereits von mehreren Mitarbeitern auf Kongressen präsentiert. Mehrere assoziierte Doktorarbeiten befinden sich unmittelbar vor ihrer Einreichung bzw. sollen in den nächsten 6 Monaten eingereicht werden. Auch entsprechende Originalpublikationen befinden sich derzeit unmittelbar vor ihrer Einreichung bzw. sind in Arbeit.

3. Wesentliche Ergebnisse und Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen im Verbund:

Wie bereits oben beschrieben wurde im ersten Projektteil zu den antidepressiven Monotherapien intensiv mit den Kollegen der Universität Regensburg zusammengearbeitet. Die anvisierte Rekrutierungszahl von 120 Patienten konnte nicht nur erreicht, sondern letztlich sogar übertroffen werden. Auch die Datenanalysen für alle Einzelaspekte (z.B. mehrere experimentelle Paradigmen bzw. neurofunktionelle Systeme in der Untersuchung: 1. erweitertes Belohnungssystem, 2. verbales Arbeitsgedächtnissystem, 3. Verarbeitungssystem für emotionale Gesichtsausdrücke) sind erfolgreich abgeschlossen. Die wesentlichen Marker für positives oder negatives Ansprechen auf Behandlungen mit SSRIs und Agomelatin, wie sie bereits in der Vorstudie an der Universität Göttingen entdeckt wurden, konnten in der hier durchgeführten multizentrischen Untersuchung erfolgreich repliziert werden. Dies stellt einen herausragenden Erfolg in der Erforschung solcher prädiktiven Marker dar, zumal eine Replikation entsprechender Marker in der Bildgebung nach unserem besten Wissen bislang von keiner anderen Arbeitsgruppe erreicht werden konnte. Darüber hinaus wurden in einem weiteren Behandlungsarm erstmals funktionelle Hirnbildgebungsmarker für das Ansprechen auf eine Monotherapie mit Mirtazapin identifiziert.

Der zweite Projektteil fand in enger Kooperation mit dem OptiMD-Subprojekt SP6 (Charité Berlin) statt, innerhalb dessen eine AMG-pflichtige klinische Prüfung zur Add-on-Therapie mit Minozyklin durchgeführt wurde. Auf Grund diverser bürokratischer und logistischer Schwierigkeiten sowie insbesondere auch des Zeitversatzes zwischen der Durchführung der klinischen Prüfung und der an verschiedenen Zentren im Konsortium erst später möglichen MRT-Untersuchungen konnte hier nur eine kleine Fallzahl von Patienten, die sowohl an der klinischen Prüfung als auch an der kompletten MRT-Untersuchung teilnahmen, rekrutiert werden. Hieraus resultierend stehen aus der Kooperation zwischen SP5 und SP6 leider nur sehr wenige Datensätze zur Verfügung, mit denen lediglich pilotierend mögliche Bildgebungsmarker für ein positives Ansprechen auf Minozyklin untersucht werden können (bei allerdings leider unzureichendem Effekt dieser Add-on-Therapie im Gesamtsample).

Schlussbericht (Teil II)

Zuwendungsempfänger: Universität Heidelberg

Förderkennzeichen: 01 EE 1401E

Vorhabenbezeichnung: Verbund OptiMD im Forschungsnetz psychische Erkrankungen: MRI Biomarker zur Vorhersage des individuellen Ansprechens auf antidepressive Therapieoptionen - SP5

Laufzeit des Vorhabens: 1.2.2015 – 30.09.2022

Schlussbericht: Eingehende Darstellung (Teil II)

1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse, mit Gegenüberstellung der ursprünglichen Vorhabenbeschreibung:

Das OptiMD-Subprojekt SP5 zur multizentrischen Erforschung potentieller Bildgebungs-Prädiktoren für Therapieresponses auf verschiedene antidepressive Pharmakotherapie-Ansätze bestand aus zwei Studienteilen. Der erste Studienteil befasste sich mit antidepressiven Monotherapien in einem klinischen Standardsetting, während der zweite Studienteil in enger Kooperation mit dem OptiMD-Subprojekt SP6 eine Add-on-Therapie mit Minozyklin untersuchte. Ziel des ersten Studienteils war die Replikation von bereits zuvor in einer monozentrischen Studie beschriebenen funktionellen Hirnbildgebungsmarkern, die mit individuellen Therapieresponses auf SSRIs bzw. auf Agomelatin assoziiert sind. Im vorliegenden Projekt sollten zusätzlich in einem neu etablierten dritten Behandlungsarm weitere Marker für das individuelle Ansprechen von Patienten mit depressiven Störungen auf Mirtazapin identifiziert werden. Das zweite Teilprojekt sollte analoge Hirnbildgebungsmarker für den Erfolg einer Add-on-Therapie mit Minozyklin im Rahmen einer vom Teilprojekt SP6 durchgeführten AMG-pflichtigen klinischen Prüfung der Wirkungen einer solchen Therapie untersuchen.

Kernziel des Gesamtverbundes OptiMD war es, neue Strategien zu einer Optimierung der Behandlung der unipolaren Depression zu entwickeln. Der Beitrag des hier vorliegenden Teilprojektes bestand insbesondere in der weiteren Erforschung präzisionsdiagnostischer Maßnahmen mit hirnfunktioneller Bildgebung. Vorrangiges Ziel war es, das individuelle Ansprechen einzelner Patienten auf verschiedene etablierte Therapieoptionen in Zukunft besser vorhersagen zu können, damit den Einsatz bereits verfügbarer medikamentöser Therapieansätze zu optimieren und dadurch Behandlungsverläufe mittelfristig deutlich zu verkürzen.

Entsprechende Hirnbildgebungsmarker waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns auch schon Gegenstand der Forschung anderer Arbeitsgruppen. Nach wie vor wurden bislang zwar einige Studien zu möglichen hirnbildgebenden Markern für Subtypen depressiver Störungen publiziert, u.a. auch mit möglicher Assoziation zu individuellen Therapieresponses. Die Ergebnisse dieser Studien, wenngleich teilweise hochrangig veröffentlicht, erwiesen sich jedoch bislang nicht als replizierbar.

Für beide Teilprojekte innerhalb von OptiMD-SP5 (antidepressive Standard-Monotherapien und Minozyklin als Add-on-Therapie) bestand eine gemeinsame Förderung mit Personalmitteln sowie mit Fallpauschalen für die Patientenrekrutierung. Die Personalmittel wurden für wissenschaftliche Mitarbeiter verwendet, die in aller Regel parallel zu der Projektdurchführung auch an ihrer Promotion arbeiteten (jeweils halbtags). Im Verlauf des mehrjährigen Projektes kam es leider zu mehreren Stellenwechseln und Personalfluktuationen, was zeitweise auch die Durchführung des Projektes und insbesondere die Patientenrekrutierungen erschwerte. Folgende Mitarbeiter wurden zeitweise über die Personalmittel der Zuwendung finanziert: Egle Simulionyte, Sandi Hebib, Polina Litvak, Helena Metzker, Miriam Pfister, Saskia Hamers, Amanda Daniel, Antonia Jüllig und Silvia Rudolf. Trotz dieser häufigen Personalwechsel konnte nach ausgabenneutralen Laufzeitverlängerungen nicht nur die Rekrutierung in der Monotherapiestudie erfolgreich abgeschlossen werden, sondern auch die Datenanalysen für sämtliche Einzelaspekte (z.B. mehrere experimentelle Paradigmen bzw. neurofunktionelle Systeme in der Untersuchung: 1. erweitertes Belohnungssystem, 2. verbales Arbeitsgedächtnissystem, 3. Verarbeitungssystem für emotionale Gesichtsausdrücke; zusätzliche Untersuchung funktioneller Konnektivitäten im dopaminergen Belohnungssystem) wurden inzwischen erfolgreich abgeschlossen.

Erfreulicherweise zeigen die Ergebnisse, dass die wesentlichen Marker für positives oder negatives Ansprechen auf Behandlungen mit SSRIs und Agomelatin, wie sie bereits in der Vorstudie an der Universität Göttingen entdeckt wurden, insbesondere veränderte belohnungsassoziierte BOLD-Responses im Nucleus accumbens und der Amygdala, sich in der hier durchgeführten multizentrischen Untersuchung tatsächlich replizieren ließen. Dies stellt einen herausragenden Erfolg in der Erforschung solcher prädiktiven Marker dar, zumal eine Replikation entsprechender Marker in der Bildgebung nach unserem besten Wissen bislang von keiner anderen Arbeitsgruppe erreicht werden konnte. Dagegen werden die in der vorliegenden Studie replizierten Marker bereits seit über zwei Jahren in der Tagesklinik für Affektive Störungen der Universität Heidelberg in der Anwendung bei Patienten, d.h. als zusätzliche präzisionsdiagnostische Information zur Auswahl des „richtigen“ Antidepressivums erprobt, was sich ebenfalls als sehr erfolgreich erweist. Insofern konnte das Primärziel von OptiMD-SP5, nämlich die Replikation und Validierung von mit individuellen Therapieresponses assoziierten funktionellen Hirnbildgebungsmarkern zur effektiveren Auswahl und Steuerung antidepressiver Pharmakotherapien, vollständig erreicht werden. Zu den weiteren Zielen der Studie liegen ebenfalls sehr erfolgsversprechende Resultate vor. Zum einen zeigen die relativ neuartigen Untersuchungen bei depressiven Patienten unter einer medikamentösen Behandlung mit Mirtazapin ebenfalls interessante und substanz(klassen)-spezifische Marker für das individuelle Ansprechen der Patienten im Bereich des erweiterten Belohnungssystems auf. Zum anderen scheinen Therapieresponsemarker in anderen untersuchten neuronalen Systemen (verbales Arbeitsgedächtnis und Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke) zur dieser Präzisionsdiagnostik mit dem Ziel einer individualisierten medikamentösen Therapieauswahl komplementär beitragen zu können. Aufgrund des sehr großen Erfolgs dieser Primärstudie von OptiMD-SP5 wurden mögliche pilotierende Untersuchungen zum gegebenenfalls in Einzelfällen doch erfolgversprechenden Einsatz einer Add-on-Therapie mit Minozyklin bislang zurückgestellt. Ein entsprechender Erfolg derartiger pilotierender Analysen ist in Anbetracht des weitestgehend negativen Ergebnisses der klinischen Prüfung auch fraglich.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises:

Die Personalmittel wurden für wissenschaftliche Mitarbeiter verwendet, die in aller Regel parallel zu der Projektdurchführung auch an ihrer Promotion arbeiteten (jeweils halbtags). Im Verlauf des mehrjährigen Projektes kam es leider zu mehreren Stellenwechseln und Personalfluktuationen, was zeitweise auch die Durchführung des Projektes und insbesondere die Patientenrekrutierungen erschwerte. Folgende Mitarbeiter wurden zeitweise über die Personalmittel der Zuwendung finanziert: Egle Simulionyte, Sandi Hebib, Polina Litvak, Helena Metzker, Miriam Pfister, Saskia Hamers, Amanda Daniel, Antonia Jüllig und Silvia Rudolf. Die für das Monotherapie-Projekt anvisierten Fallpauschalen (120 Fälle) wurden vollständig verausgabt. Da die für das Minozyklin-MRT-Projekt anvisierten 80 Fallpauschalen wegen der Rekrutierungsschwierigkeiten nicht verausgabt werden konnten, wurden diese größtenteils in Personalmittel umgewidmet, um bei der initial ausgeprägten Verzögerung des Gesamtprojektes im Rahmen von ausgabenneutralen Laufzeitverlängerungen die erfolgreiche Projektdurchführung zu gewährleisten.

3. Notwendigkeit der Zuwendung und Angemessenheit der geleisteten Arbeit:

Die Durchführung des genannten Projektes wäre ohne die Zuwendung keinesfalls möglich gewesen. Wie oben dargestellt, konnten die Ziele im primären Projektteil von OptiMD-SP5 vollumfänglich erreicht werden, wobei lediglich die finalen Publikationen noch ausstehen bzw. unmittelbar bevorstehen. In Anbetracht des negativen Ergebnisses der klinischen Prüfung zur Add-on-Therapie mit Minozyklin und insbesondere auch der administrativen und logistischen Schwierigkeiten in der Durchführung dieses sekundären Teilprojektes war dessen Erfolg nur in begrenztem Maße möglich.

4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans:

Die Verwertungsmöglichkeiten der Ergebnisse erstrecken sich im Wesentlichen auf die o.g. Publikationen sowie weitere klinische Erprobungen. Vorstellungen von Teilergebnissen auf nationalen und internationalen Fachkongressen sind bereits mehrfach erfolgt, weitere in Planung. Aus einer sich perspektivisch ableitenden Verbesserung der Patientenversorgung von Patienten mit depressiven Störungen könnte sich voraussichtlich ein deutlicher gesundheitsökonomischer Benefit ergeben. Grundsätzlich war das vorliegende Projekt von Beginn an primär nicht auf eine wirtschaftliche Verwertung angelegt. Bei weiterer Etablierung der Ergebnisse könnte jedoch durchaus an bereits ursprünglich grob anvisierte Kooperationsgespräche mit wirtschaftlichen (pharmazeutischen) Unternehmen sowie mit Versorgungsträgern zur Durchführung entsprechender weiterer Projekte gedacht werden.

5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen:

Hier ergaben sich keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zum Beginn der Arbeiten. Es wurden zwar einige Studien zu möglichen hirnbildgebenden Markern für Subtypen depressiver Störungen publiziert, u.a. auch mit möglicher Assoziation zu individuellen Therapieresponses. Die Ergebnisse dieser Studien, wengleich teilweise hochrangig veröffentlicht, erwiesen sich jedoch bislang nicht als replizierbar im Gegensatz zu unseren Kernbefunden im Nucleus accumbens und der Amygdala.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse:

Originalpublikationen, die direkt aus den Ergebnissen des OptiMD-SP5-Projekts resultieren, befinden sich wie oben dargestellt, in unmittelbarer Vorbereitung bzw. kurz vor ihrer Einreichung. Die Promotionsarbeit von Frau Egle Simulionyte befindet sich ebenfalls kurz vor ihrem Abschluss. Darüber hinaus waren wir im Rahmen weiterer Kooperationen im Gesamtverbund insbesondere an der erfolgreichen Publikation der Ergebnisse des SP6-Teilprojektes beteiligt:

Hellmann-Regen et al. Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open 2022 Sep 1;5(9):e2230367.

Folgendes Paper steht unmittelbar vor seiner Einreichung:

Silvia Rudolf, Antonia Jüllig, Egle Simulionyte, Sandi Hebib, Helena Metzker, Lennart Berzow, André Manook, Thomas Baghai, Jens Schwarzbach, Rainer Rupprecht, Oliver Gruber. fMRI biomarkers for optimized treatment of MDD subtypes: first results from the OptiMD-SP5 study.

Weitere Publikationen und Kongressbeiträge sind aktuell in Planung.

Folgende Promotionsarbeiten wurden im Rahmen des OptiMD-SP5-Projekts ausgeführt:

Egle Simulionyte:

„Revealing transdiagnostic functional magnetic resonance imaging based patterns of reward processing in affective and schizophrenic disorders using self-organizing maps“ (Dr. med., Einreichung unmittelbar bevorstehend)

Lennart Berzow:

„Prädiktion der antidepressiven Therapieresponse mittels neurofunktioneller Konnektivitätsbildung“ (als Poster bereits präsentiert und veröffentlicht, geplante Einreichung zum Dr. med.)

Maren Häuser:

„Identifikation von funktionellen Gehirnbildgebungsmarkern der antidepressiven Therapieresponse im neurofunktionellen System der impliziten Emotionsverarbeitung“ (Arbeit weit fortgeschritten, Dr. med.)

Sarah Frech:

„Identifikation von funktionellen Gehirnbildgebungsmarkern der antidepressiven Therapieresponse im neurofunktionellen System des verbalen Arbeitsgedächtnisses“ (Arbeit weit fortgeschritten, Dr. med.)

Sandi Hebib:

„Funktionell-magnetresonanztomographische Studien zu Subtypen depressiver Störungen“ (vorläufiger Arbeitstitel, geplante Einreichung zum Dr. sc. hum.)