

PERSONALISIERTE MEDIZIN FÜR DIE PERSISTIERENDE DEPRESSIVE STÖRUNG: NEUE ERKENNTNISSE UND ZUKÜNFTIGE TRENDS

ILINCA SERBANESCU

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

ZUSAMMENFASSUNG: Die Persistierende Depressive Störung (PDD) betrifft schätzungsweise ein Drittel aller PatientInnen mit einer depressiven Störung und beeinträchtigt gravierend ihre Lebensqualität sowie sozialen und emotionalen Kompetenzen. Trotz zahlreicher verfügbarer Behandlungsmöglichkeiten sind die Ansprech- und Remissionsraten bei PatientInnen mit PDD im Allgemeinen gering, wobei die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungen interindividuell stark variiert. Bislang wurde relativ wenig erforscht und verstanden, welche PatientInnen mit PDD von welchen psychotherapeutischen oder pharmakotherapeutischen Behandlungen profitieren, was den Fortschritt in der Behandlung dieser tückischen Erkrankung weitestgehend gebremst hat. Der Ansatz der sogenannten personalisierten Medizin zielt darauf ab, die für PatientInnen individuell vielversprechendste Behandlung auszuloten, indem ihre Charakteristika, die vor dem Behandlungsbeginn erhoben werden, zur statistischen Vorhersage des Behandlungserfolges verwendet werden. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über ältere und neuere Sekundäranalysen, die der Frage nachgingen, welche Subgruppen von PatientInnen mit PDD, basierend auf ihren Ausgangscharakteristika, eher von bestimmten Behandlungen im Vergleich zu anderen profitieren. Insgesamt zeichnet sich in der Literatur eine Entwicklung von der hypothesengeleiteten Untersuchung einzelner Ausgangscharakteristika hin zur explorativen Subgruppenidentifikation auf Basis multivariabler statistischer Ansätze, die auf maschinellem Lernen beruhen, ab. Abschließend werden mögliche zukünftige Trends und offene Fragen hinsichtlich der Weiterentwicklung der personalisierten Medizin im Bereich der Forschung sowie ihrer Implementierung innerhalb der klinischen Praxis diskutiert.

SCHLÜSSELWÖRTER: personalisierte Medizin, individualisierte Medizin, persistierende depressive Störung, chronische Depression, CBASP

PERSONALIZED MEDICINE FOR PERSISTENT DEPRESSIVE DISORDER: NEW INSIGHTS AND FUTURE TRENDS

ABSTRACT: Persistent Depressive Disorder (PDD) affects an estimated one-third of all patients with major depressive disorder and severely impairs their quality of life, social and emotional skills. Despite numerous treatment options available, response and remission rates in patients with PDD are generally low, and the effectiveness of different treatments varies greatly from

patient to patient. To date, relatively little research has been conducted to understand which patients with PDD benefit from which psychotherapeutic or pharmacotherapeutic treatments, which has largely slowed progress in the treatment of this insidious disorder. The approach of so-called personalised medicine aims to explore the most promising treatment for a patient individually by using his or her characteristics, collected before treatment is initiated, to statistically predict treatment success. This article provides an overview of older and more recent secondary analyses that have investigated which subgroups of patients with PDD are more likely to benefit from certain treatments compared to others, based on their baseline characteristics. Overall, there is an emerging trend in the literature away from hypothesis-driven investigation of individual baseline characteristics towards exploratory subgroup identification using multivariable statistical approaches based on machine learning. Finally, possible future trends and open questions regarding the further development of personalised medicine in the field of research as well as its implementation within clinical practice are discussed.

KEYWORDS: personalised medicine, individualised medicine, persistent depressive disorder, chronic depression, CBASP

1 EINFÜHRUNG

Die Symptomatik, Verlaufsform und Heilung einer jeden Erkrankung sind hochindividuell Natur – ein Aspekt, welcher im Rahmen der weltweit auftretenden COVID-19-Pandemie nochmals deutlicher wurde (z. B. Maglietta et al., 2022). Auch im Hinblick auf das Spektrum psychischer Störungen lässt sich feststellen, dass Krankheitssymptome und -verläufe interindividuell sehr vielfältig sein können und PatientInnen unterschiedlich gut auf medikamentöse und psychotherapeutische Standardtherapien ansprechen (Feczko et al., 2019; Fried, 2017; Wardenaar & de Jonge, 2013). Dabei kann ein mangelndes Ansprechen auf Behandlungen die Chronifizierung einer psychischen Störung entscheidend begünstigen, wie im Falle der depressiven Störung, die schätzungsweise bei einem Drittel aller PatientInnen mit einem chronischen Verlauf einhergeht (Angst et al., 2009; Murphy & Byrne, 2012).

Im Vergleich zu episodischen Depressionen zeichnen sich chronische Formen durch eine höhere Komorbidität

mit anderen psychischen Erkrankungen und eine stärkere Beeinträchtigung der sozialen Funktion und der körperlichen Gesundheit sowie häufigeren Selbstmordversuchen und Krankenhausaufenthalten aus (Angst et al., 2009; Hölzel et al., 2011). Darüber hinaus profitieren Betroffene im Vergleich zu PatientInnen mit episodischen Depressionen insgesamt weniger von psychotherapeutischen und medikamentösen Behandlungen (Schramm et al., 2020).

Personalisierte – oder auch *individualisierte* – Medizin verfolgt unter anderem das Ziel, die individuell wirksamste(n) Behandlungsmöglichkeit(en) für PatientInnen auszuloten, indem deren klinisch relevanten Charakteristika in die statistische Vorhersage ihres Ansprechens auf eine bestimmte Behandlung berücksichtigt werden (Simon & Perlis, 2010). Durch die erstrebte, möglichst präzise Vorhersage des individuellen Behandlungsausgangs und die dadurch präinterventionell optimierte Abstimmung zwischen individuellen PatientInnen und selektierter Behandlung sollen nicht nur die persönlichen Genesungschancen erhöht, sondern auch das Gesundheitswe-

sen entlastet werden, indem gescheiterte Behandlungsversuche und die damit verbundenen humanen, technischen und finanziellen Ressourcen reduziert werden (Wium-Andersen et al., 2016). Personalisierte Behandlungsansätze weisen daher gerade für PatientInnen mit chronischen Krankheitsverläufen ein viel versprechendes Potenzial auf.

Nach einigen anfänglichen theoretischen Konzepten und Definitionen präsentiert der vorliegende Artikel einen Überblick über die Evidenzlage bezüglich der personalisierten Medizin für PatientInnen mit chronischen Depressionen. Abschließend werden mögliche zukünftige Trends und offene Fragen im Hinblick auf die Weiterentwicklung der personalisierten Medizin in der Forschung sowie ihrer Implementierung in der klinischen Praxis diskutiert.

2

THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1

DAS KONZEPT DER PERSISTIERENDEN DEPRESSIVEN STÖRUNG NACH DSM-5

Im Zuge der Veröffentlichung der fünften Ausgabe des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) im Jahre 2013 ist dort erstmals die diagnostische Kategorie mit der Bezeichnung „Persistierende Depressive Störung“ (PDD; im englischen Original „Persistent Depressive Disorder; American Psychiatric Association, 2013) aufgenommen worden. Die PDD bezeichnet nach DSM-5 nun eine Diagnose, die im Grunde die ehemalige chronische Major Depression und die Dysthymie basierend auf den Vorgängerversionen des DSM-5 zusammenfasst. Hauptsymptom der PDD ist das Vorliegen einer depressiven Grundver Stimmung über mindestens zwei aufeinander-

folgende Jahre an der Mehrzahl der Tage über die meiste Zeit des Tages, entweder selbstberichtet oder durch andere beobachtet. Für die Diagnosestellung müssen während der anhaltenden depressiven Verstimmung zudem mindestens zwei der folgenden Symptome berichtet werden: mangelnder oder vermehrter Appetit, Insomnie oder Hypersomnie, geringe Energie oder Erschöpfungsgefühle, geringes Selbstbewusstsein, Konzentrationschwierigkeiten oder Schwierigkeiten beim Treffen von Entscheidungen oder Gefühle der Hoffnungslosigkeit. Des Weiteren darf für die Diagnosestellung in dieser Zeitspanne kein symptomfreier Zeitraum von mehr als zwei Monaten vorliegen. Die Symptomatik muss zudem klinisch signifikanten Stress oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen verursachen und darf nicht auf die physiologischen Auswirkungen einer Substanz oder einer anderen körperlichen oder psychischen Erkrankung zurückzuführen sein.

Im DSM-5 sind zudem Zusatzkodierungen zur genaueren Spezifikation der Erkrankung vorgegeben. Diese umfassen die Art der Symptome (mit ängstlichen, gemischten, melancholischen, atypischen, stimmungsmäßig kongruenten oder inkongruenten psychotischen Merkmalen oder mit perinatalem Beginn), den Krankheitsbeginn (früh, d. h. vor Vollendung des 21. Lebensjahres oder spät, d. h. nach Vollendung des 21. Lebensjahres), den Grad der Remission (partiell oder vollständig), die Art der persistierenden depressiven Störung (reine Dysthymie, persistierende Major Depression-Episode sowie mit oder ohne aktuell intermittierende Major Depression-Episode) sowie ihren Schweregrad (leicht, mittel oder schwer). Die Klassifizierung der chronischen Depression bleibt des Weiteren auch eine Frage des angewandten Diag-

nosesystems: Das ICD-11 (World Health Organization, 2019) enthält eine gesonderte Kategorie für die dysthymische Störung (ICD-11 Code: 6A72) sowie für die chronische Major Depression Episode (ICD-11 Code: 6A80.2), jedoch nicht das PDD-Konzept nach dem DSM-5 als solches.

Psychotherapie und Pharmakotherapie, als Monotherapie oder in Kombination verabreicht, sind bisher die beiden Hauptsäulen in der Behandlung von PDD. Besonders hervorzuheben ist das störungsspezifische Psychotherapieverfahren „Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy“ (CBASP), das von seinem Entwickler James P. McCullough speziell für die Behandlung chronisch depressiver PatientInnen entwickelt wurde (McCullough, 2003). Im weiteren Verlauf des Artikels wird seine vielfach untersuchte Wirksamkeit näher beleuchtet.

Zahlreiche Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass pharmakotherapeutische und psychotherapeutische Interventionen bei chronischen Formen von Depressionen, insbesondere bei PatientInnen mit Dysthymie, im Allgemeinen weniger wirksam sind als bei episodischen depressiven Störungen (Cuijpers et al., 2010, 2011; Thase, 2006). Darüber hinaus wurde in einer Studie (Köhler et al., 2015) berichtet, dass stationäre PatientInnen mit PDD eine längere durchschnittliche Dauer der stationären Behandlungen sowie niedrigere Ansprech- und Remissionsraten im Vergleich zu PatientInnen mit einem nicht chronischen Verlauf aufweisen.

Zahlreiche Faktoren, darunter der häufig verzögerte Behandlungsbeginn, die geringe Behandlungsmotivation der PatientInnen sowie die häufig unzureichende Behandlungsdauer wurden als Gründe des insgesamt geringen Behandlungserfolgs diskutiert (Cuijpers, 2018;

Schramm et al., 2020). Darunter zählt auch die Nichtübereinstimmung von PatientInnen und selektierten Behandlungsverfahren oder das Versäumnis, individuellen PatientInnen die vorteilhafteste verfügbare Behandlung zuzuordnen, was wiederum das wichtigste Bestreben und die Bemühung des Ansatzes der personalisierten Medizin darstellt, wie im folgenden Abschnitt näher erläutert.

2.2

PERSONALISIERTE MEDIZIN – DEFINITION, ZIELE UND METHODEN

Der Begriff „personalisierte Medizin“ fand in den letzten Jahrzehnten eine intensivere Verwendung innerhalb verschiedener Bereiche des Gesundheitswesens und der Forschung, jedoch weitestgehend ohne eine festgelegte einheitliche Definition (Schleiden et al., 2013). Dennoch herrscht in der wissenschaftlichen Fachwelt im Großen und Ganzen Einigkeit darüber, dass die personalisierte Medizin, im Vergleich zu den herkömmlichen „One-size-fits-all“-Forschungsmodellen, individuelle soziodemografische, klinische, (neuro-)biologische, genetische oder umweltbedingte Merkmale der PatientInnen als Grundlage für präzise Vorhersagen verwendet. Diese Vorhersagen können sich auf die individuelle Krankheitsvulnerabilität und -prävention, auf diagnostische Zwecke sowie die Behandlungswirksamkeit und -auswahl beziehen (Simon & Perlis, 2010; Ozomaro et al., 2013; Wium-Andersen et al., 2016). Im Hinblick auf die personalisierte Behandlungsergebnisvorhersage, welche Fokus des vorliegenden Artikels ist, bestehen Anspruch und Herausforderung der personalisierten Medizin somit letztendlich darin, für individuelle PatientInnen das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit zu erzielen, oder, mit den Worten von Gordon Paul (1967) ausge-

drückt, herauszufinden, welche Behandlung, durch wen durchgeführt, für eine bestimmte Person mit einem spezifischen Problem unter welchen Umständen am wirksamsten ist (a.a.O., S. 111).

Hinsichtlich ihrer Forschungsmethoden stützt sich die personalisierte Medizin weitestgehend auf die explorative oder hypothesenbasierte Untersuchung prä-interventioneller Charakteristika von PatientInnen, die als Prädiktoren oder Moderatoren der Wirksamkeit einer oder mehrerer innerhalb einer randomisiert-kontrollierten Studie miteinander verglichenen Behandlungen eine potenzielle Rolle spielen können (Kraemer et al., 2006). Da BehandlerInnen in der klinischen Praxis bei der Behandlungsauswahl mehrere Charakteristika von PatientInnen (wie z. B. Geschlecht, Behandlungspräferenz sowie verschiedene Formen traumatischer Kindheitserfahrungen) in Erwägung ziehen müssen, wurden mit der Zeit multivariable statistische Ansätze entwickelt, die Vorhersagen des Behandlungserfolgs auf Basis der simultanen Berücksichtigung mehrerer Ausgangsvariablen ermöglichen (für einen Übersichtartikel s. Cohen & DeRubeis, 2018). Einige dieser innovativen, neueren statistischen Ansätze fanden kürzlich auch im Rahmen von Studien für PatientInnen mit PDD ihren Einsatz. Wie im nächsten Artikelabschnitt zusammengefasst, bilden sie jedoch eher die Minderheit der verfügbaren Evidenzliteratur zu PDD, die bislang untersucht hat, welche Behandlung für welche PatientInnen am besten wirkt.

3

PERSONALISIERTE MEDIZIN FÜR PERSISTIERENDE DEPRESSIONEN – STATUS QUO

Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte haben sich einige Sekundäranalysen

der PDD-Forschung zum Ziele gesetzt, ein besseres Verständnis darüber zu erlangen, welche Subgruppen von PatientInnen, ausgehend von bestimmten Ausgangscharakteristika, von einer bestimmten psychotherapeutischen oder pharmakotherapeutischen Behandlung am ehesten profitieren. So wurde der Behandlungseffekt-moderierende Einfluss der präinterventionellen Schwere der Depression und Angst sowie des Alters der PatientInnen (Furukawa et al., 2018), der selbstberichteten Formen traumatischer Kindheitserfahrungen (Bausch et al., 2017; Klein et al., 2018; Michalak et al., 2016; Nemeroff et al., 2003), des Vorliegens komorbider Persönlichkeitsstörungen (Erkens et al., 2018), der interpersonellen Probleme (Probst et al., 2020), der dysfunktionalen Einstellungen (Shankman et al., 2013) sowie der Behandlungspräferenz (Kocsis et al., 2009; Steidtmann et al., 2012) untersucht. Die meisten der zitierten Studien konzentrierten sich darauf, eine einzige Ausgangsvariable als potenziellen Prädiktor oder Moderator für die differenzielle Behandlungswirksamkeit von zwei verglichenen Psychotherapien oder im Vergleich zwischen einer Psychotherapie und einem Antidepressivum zu untersuchen. Im Folgenden werden die wichtigsten Hauptbefunde dieser Studien zusammengefasst.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Furukawa und KollegInnen (2018) zeigten, dass bei PatientInnen mit erhöhten anfänglichen Depressions- und Angstwerten die Kombinationsbehandlung aus Psycho- und Pharmakotherapie im Allgemeinen wirksamer war als Pharmakotherapie allein, welche wiederum wirksamer war als CBASP allein. Im Gegensatz dazu profitierten PatientInnen mit mäßigen Ausgangsdepressionswerten und leichten Angstwerten gleich gut von der Kombinationsbehandlung und CBASP allein, aber weniger von der Phar-

makotherapie allein. Zudem wurde in dieser Studie berichtet, dass Monotherapie mit Antidepressiva von jüngeren PatientInnen mit PDD eher toleriert wird, da die Abbrecherquote hier am geringsten war.

Hinsichtlich des moderierenden Effektes kindheitstraumatischer Erfahrungen wurden unterschiedliche Ergebnisse berichtet: In einer Sekundäranalyse von Nemeroff und KollegInnen (2003) war Monotherapie mit CBASP der Monotherapie mit Nefazodon bei PatientInnen überlegen, die kindheitstraumatische Erfahrungen (definiert als Verlust eines Elternteils vor dem 15. Lebensjahr, körperlicher oder sexueller Missbrauch oder Vernachlässigung) berichtet hatten. Diese Ergebnisse konnten in einer späteren Sekundäranalyse von Bausch und KollegInnen (2017) jedoch nicht repliziert werden. Innerhalb dieser Arbeit kam man zu dem Schluss, dass CBASP und Escitalopram kombiniert mit klinischem Management bei der Behandlung von PatientInnen mit PDD und kindheitstraumatischen Erfahrungen gleichermaßen wirksam sind, wobei CBASP möglicherweise eine längere Behandlungslatenzzeit für diese PatientInnen aufweist. Darüber hinaus kam eine weitere Sekundäranalyse zu dem Fazit, dass CBASP für PatientInnen mit PDD und kindheitstraumatischen Erfahrungen vorteilhafter ist als Supportive Psychotherapie (Klein et al., 2018). Beide Psychotherapieverfahren wurden zudem als gleich wirksam für PatientInnen mit komorbiden Persönlichkeitsstörungen eingestuft (Erkens et al., 2018).

Auch hinsichtlich der Rolle der Behandlungspräferenz der PatientInnen gab es widersprüchliche Ergebnisse zwischen einzelnen Sekundäranalysen: Während Kocsis und KollegInnen (2009) herausfanden, dass PatientInnen, die CBASP bevorzugten, bessere Ergebnisse damit aufwiesen als jene PatientInnen, die Nefazodon

erhielten, und umgekehrt, konnten Steidtmann und KollegInnen (2012) diesen Zusammenhang nicht replizieren.

Hinsichtlich interpersoneller Probleme berichtete eine weitere Arbeit von Probst und KollegInnen (2020), dass PatientInnen mit höheren Ausgangswerten in der Dimension „Selbstbezogenheit“ bessere Ergebnisse mit Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) als mit CBASP erzielten, während PatientInnen mit höheren Ausgangswerten in der Dimension „Unterordnung“ bessere Ergebnisse mit CBASP als mit MBCT erzielten. Schließlich zeigte eine weitere Studie von Shankman und KollegInnen (2013), dass eine höhere dysfunktionale Einstellung vor Beginn der Behandlung mit einem besseren Ansprechen auf Pharmakotherapie im Vergleich zu Psychotherapie verbunden war.

Neuere Sekundäranalysen haben innovative, auf maschinellem Lernen basierende statistische Methoden angewandt, um mehrere Ausgangscharakteristika zu einem zusammengesetzten Moderator zu kombinieren (für eine genauere Darstellung dieser Methodik siehe Kraemer, 2013). Dieser „kombinierte Moderator“ wurde innerhalb zweier Sekundäranalysen bereits dafür verwendet, um aufzudecken, welche PatientInnensubgruppen mit PDD eher von störungsspezifischer Psychotherapie mit CBASP als von Supportiver Psychotherapie und umgekehrt profitieren (Serbanescu, Walter et al., 2020) und welche eher von CBASP als von Pharmakotherapie mit Escitalopram und umgekehrt profitieren (Serbanescu et al., 2023). Beide Studien identifizierten klinisch signifikante Subgruppen, die trotz der in den jeweiligen Hauptpapers berichteten stichprobenübergreifenden Therapiegleichheit oder Überlegenheit eines der beiden Verfahren dafür sprechen, dass PatientInnen, je nach ihrem multivariablen Ausgangsprofil, individuell

gesehen besser auf eines der beiden Verfahren ansprechen. Beispielsweise zeigte eine der neueren Sekundäranalysen (Serbanescu, Walter et al., 2020), dass jene PatientInnen, die in der Ausgangsstudie von Schramm und KollegInnen (2017) am ehesten auf CBASP ansprachen, anfänglich schwerer depressiv waren und eher von kindheitstraumatischen Erfahrungen betroffen waren, darunter früher emotionaler, körperlicher oder sexueller Missbrauch sowie emotionale oder körperliche Vernachlässigung. PatientInnen, die eher auf Supportive Psychotherapie ansprachen, hatten hingegen ein höheres Ausgangsniveau der globalen und sozialen Funktionsfähigkeit, eine höhere Lebensqualität und häufiger einen rezidivierenden Krankheitsverlauf ohne vollständige Remission zwischen den Episoden.

Zu guter Letzt zeigt eine weitere Sekundäranalyse (Serbanescu, Backenstraß et al., 2020), dass Patienten mit einem pathologischeren Ausgangsniveau auf CBASP und Supportive Psychotherapie gleichermaßen schlechter ansprechen als jene mit einem vorteilhafteren Ausgangsprofil. Dieser Befund weist somit auf die noch zu klärende Frage hin, für welche PatientInnen Monopsychotherapie alleine nicht genügt.

Abschließend sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Hauptbefunde aller älteren und neueren Sekundäranalysen Replikationen im Rahmen weiterer, confirmatorischer Folgestudien benötigen, bevor eine inhaltliche Übertragung im Rahmen von Behandlungsleitlinien und in die klinische Praxis angebracht ist. Darüber hinaus sind weiterführende Untersuchungen hinsichtlich Mediatoren notwendig, die Aufschlüsse über den therapeutischen Prozess und den damit verbundenen kausalen Wirkmechanismen der untersuchten Behandlungsmethoden geben können (Kraemer et al., 2002).

4 ZUSAMMENFASSENDE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER EVIDENZLAGE

Der vorherige Abschnitt hat eine Zahl an älteren und neueren Sekundäranalysen zusammengefasst, die im Sinne der personalisierten Medizin der Frage gingen, welche PatientInnen mit PDD, ausgehend von ihren Ausgangsvariablen, von einem untersuchten Behandlungsverfahren am ehesten profitieren. Während sich ältere Sekundäranalysen auf die hypothesengeleitete Untersuchung einzelner Ausgangscharakteristika fokussiert und teils in Folgestudien nicht bestätigte Ergebnisse berichtet haben, versuchen neuere Arbeiten anhand modernerer statistischer Verfahren Vorhersagen der Behandlungswirksamkeit auf Basis der simultanen Betrachtung mehrerer Ausgangscharakteristika zu generieren.

Obwohl sie für die Theorie und die Entwicklung neuer Therapien relevant sein kann, weist die ältere Evidenzlage, die einzelne Ausgangscharakteristika untersucht hat, mehrere Einschränkungen auf: Erstens spiegeln die untersuchten Ausgangscharakteristika wie z. B. der Schweregrad der Depression oder die dysfunktionalen Einstellungen nicht die gesamte Individualität der PatientInnen wider, die viele weitere für den Behandlungserfolg ausschlaggebende Variablen aufweisen, die hierbei unberücksichtigt bleiben. Zweitens haben einzelne Ausgangscharakteristika häufig nur eine geringe Effektstärke als Moderator, was ihre Relevanz hinsichtlich der Behandlungsauswahl in der klinischen Praxis einschränkt (Kraemer et al., 2006). Drittens kann die Zusammensetzung weite-

rer unberücksichtigter Ausgangscharakteristika in einer klinischen Stichprobe die Ergebnisse einer stratifizierenden Prädiktor- oder Moderatorenanalyse beeinflussen, was zum Teil erklären könnte, warum frühere Sekundäranalysen wiederholt widersprüchliche Ergebnisse erbracht haben. Viertens kann die ältere Evidenzliteratur für die klinische Praxis in widersprüchlichen Behandlungsempfehlungen resultieren. Beispielsweise würde man PatientInnen, die Antidepressiva über Psychotherapie bevorzugen und gleichzeitig kindheitstraumatische Erfahrungen berichten, auf der Grundlage ihrer Behandlungspräferenz Antidepressiva statt CBASP empfehlen (s. Kocsis et al., 2009), und gleichzeitig jedoch CBASP statt Antidepressiva auf der Grundlage ihrer kindheitstraumatischen Erfahrungen (s. Nemeroff et al., 2003). Diese Faktoren erschweren die evidenzbasierte Behandlungsauswahl für BehandlerInnen und erfordern neuere statistische Ansätze, die die multivariable Individualität der PatientInnen erfassen und zur Vorhersage von Ergebnissen verschiedener psychotherapeutischer und pharmakologischer Behandlungen verwenden. Die ersten Ergebnisse dieser neueren Analysen (Serbanescu, Backenstraß et al., 2020; Serbanescu, Walter et al., 2020; Serbanescu et al., 2023) sprechen dafür, dass es klinisch relevante Subgruppeneffekte gibt, die jedoch in weiteren Folgestudien auf ihre Replizierbarkeit hin untersucht werden müssen.

Trotz der Versprechen der personalisierten Medizin für PDD und der Behandlung psychischer Störungen im Allgemeinen gibt es auch zahlreiche Implikationen und Herausforderungen, die sich zukünftig für Forschung und klinische Praxis ergeben werden. Diese seien im Folgenden kurz erläutert.

4.2

OFFENE FRAGEN FÜR DIE FORSCHUNG

Wie schon im vorherigen Abschnitt erwähnt, bedarf es weiterer Forschung zur Überprüfung der Replizierbarkeit der berichteten Ergebnisse bisheriger Sekundäranalysen, jedoch auch weiterer Vorhaben zur Untersuchung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung der PDD.

Die vor uns stehende Forschungsarbeit wird auf der Erhebung multidimensionaler Variablen durch komplexe Technologien an der Schnittstelle von Pharmakologie, Bildgebung, Genetik sowie klinischen Daten basieren und somit mühsam und kostspielig sein sowie eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachrichtungen erfordern (Domschke et al., 2015). In der Psychotherapieforschung müssen neben dem Vergleich verschiedener Psychotherapien auch die Auswirkungen anderer möglicher, den Behandlungseffekt beeinflussender Faktoren wie die Wahl der Therapeuten (z. B. hinsichtlich Geschlecht, Erfahrung oder beruflichem Hintergrund), der Therapieformate (z. B. Gruppen- versus Einzeltherapie), Therapieintensität oder auch die Form der Durchführung (z. B. online versus analog) untersucht werden, um genaue Vorhersagen zu ermöglichen. Aktuell werden zudem neuere Ansätze diskutiert, darunter modulare Psychotherapien (Elsaesser et al., 2022; Schramm et al., 2020), die sich aus eigenständigen, untereinander kombinierbaren Einheiten (sog. Modulen) zusammensetzen (Chorpita et al., 2005), sowie transdiagnostische Psychotherapien als Angebote jenseits nosologischer Krankheitsentitäten (Craske, 2012; Cuijpers et al., 2023; Reinholt et al., 2021). Die Untersuchung ihrer Wirksamkeit sollte ebenfalls nicht nur – wie in der Vergangenheit üblich – auf populations-

oder störungsübergreifende Analysen beschränkt bleiben, sondern auch weiterführende Prädiktoren-, Moderatoren-, und Mediatoren-Analysen inkludieren, um zu verstehen, für wen welche Behandlungsansätze wirken.

Darüber hinaus bedarf es an weiterer Forschung um genauer zu klären, wie und warum bestimmte pharmakotherapeutische und psychotherapeutische Behandlungen bei manchen Subgruppen von PatientInnen mit PDD wirken. So gelangen Wampold und KollegInnen (2018) bezüglich der Wirkmechanismen von Psychotherapien allgemein zu dem Fazit, dass vor allem kontextuelle Faktoren wie z. B. Empathie oder therapeutische Allianz für die Wirksamkeit entscheidend seien und weniger spezifische Komponenten wie z. B. unterschiedliche psychotherapeutische Techniken. Diese Ergebnisse sind allerdings eher korrelativer Natur und nicht subgruppenspezifisch; somit herrscht auch hier noch offener Forschungsbedarf.

4.3

MÖGLICHE ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN UND OFFENE FRAGEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Es ist anzunehmen, dass die rasanten Entwicklungen im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) auch in der klinischen Praxis zukünftig zu bemerkenswerten Fortschritten führen werden. Dies bedeutet, dass wir schon in den kommenden Jahren mit der Testung oder Implementierung algorithmengesteuerter Vorhersagetools rechnen können, die in der klinischen Praxis integriert werden. Ein mögliches ideales Zukunftsszenario wäre, dass BehandlerInnen in Zusammenarbeit mit WissenschaftlerInnen bereits vor Beginn der Behandlung der PatientInnen die für diese individuell optimalen therapeutischen Verfahren anhand komplexer dia-

gnostischer Untersuchungen und präziser statistischer Vorhersagen bestimmen könnten. Wie in Abbildung 1 dargestellt, sollten dabei die PatientInnen mit ihrer unverwechselbaren Individualität berücksichtigt werden, welche nicht nur neurobiologische oder genetische Parameter beinhaltet, sondern auch die psychologische Innenwelt, das soziale Beziehungsgefüge und kulturelle Überzeugungen. Die Erfassung dieser Charakteristika bleibt dabei eine der zentralen Herausforderungen, sowohl hinsichtlich der grundsätzlichen Operationalisierbarkeit der verbundenen psychologischen Konstrukte als auch der Verfügbarkeit der Daten von PatientInnen. Die anhand der erhobenen Daten gewonnenen statistischen Vorhersagen sollten zudem anhand eines aus echten Routinedaten lernenden Feedbacksystems zusätzlich kontinuierlich validiert und optimiert werden. Von der kontinuierlichen Optimierung der Algorithmen und der damit verbundenen statistischen Vorhersagen würden auch zukünftige PatientInnen profitieren.

Wie in Abbildung 1 dargestellt, müssten bei der Behandlungsauswahl neben der statistischen Vorhersage auch weitere Kriterien berücksichtigt werden, wie z. B. die Verfügbarkeit empfohlener Behandlungen, situative Faktoren (wie z. B. Anfahrtszeiten der PatientInnen, Erstattung der Behandlungskosten, mögliche Barrieren für die Therapie wie z. B. die Sprache), die (abweichende) fachärztliche Meinung oder der Behandlungswunsch der PatientInnen selbst. Insgesamt bedarf es also nicht nur der Entwicklung personalisierter Behandlungsprognosen, sondern auch der interdisziplinären Diskussion um den Stellenwert solcher Vorhersagemethoden innerhalb der Behandlungsselektion in der klinischen Praxis. Aufgrund der zuvor aufgezählten und in Abbildung 1 dargelegten weiteren Kriterien, die für die Behandlungsselektion

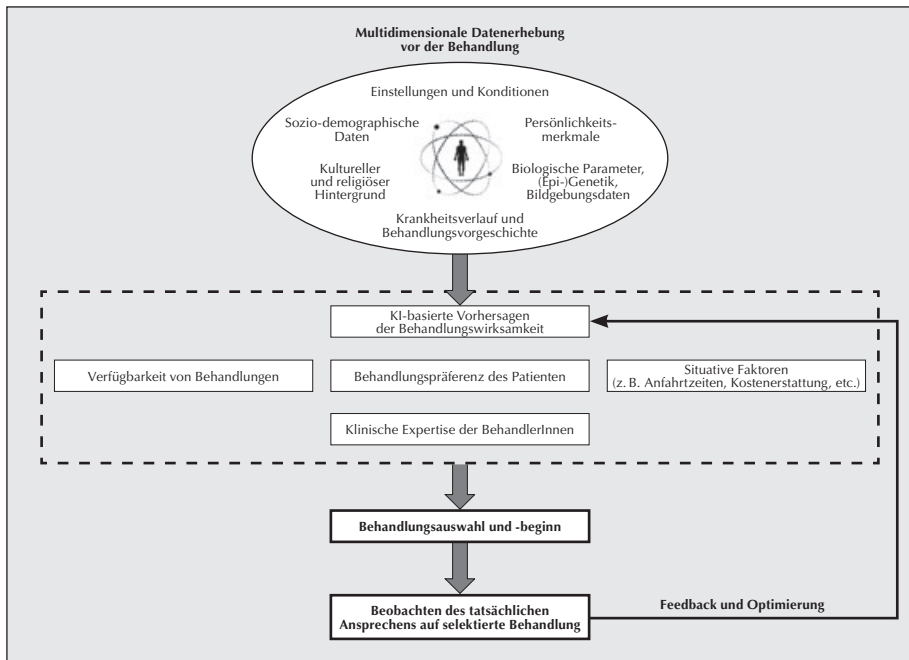


Abbildung 1: Schematische Darstellung der zukünftigen KI-gestützten Behandlungsauswahl und -kombination

Erläuterungen zur Abbildung: Zukünftig könnte das individuelle Ansprechen von PatientInnen auf bestimmte Behandlungen durch die simultane Berücksichtigung mehrerer Ausgangscharakteristika (z. B. neurobiologische Parameter, Genetik, sozio-demographische Daten) mittels KI-gestützter Methoden statistisch vorhergesagt werden. Die Wahl der Behandlungsmethode bzw. die Kombination mehrerer Behandlungsmethoden können anhand dieser KI-Vorhersagen unterstützt werden. Dabei sollten jedoch auch weitere Faktoren berücksichtigt werden, wie die Verfügbarkeit der Behandlungen, situative Faktoren oder aber auch die Expertise und Empfehlung der BehandlerInnen sowie der Behandlungswunsch der PatientInnen. Die anhand der erhobenen Daten gewonnenen statistischen Vorhersagen sollten zudem anhand eines aus echten Routinedaten lernenden Feedbacksystems zusätzlich kontinuierlich validiert und optimiert werden.

relevant sein können, erscheint es plausibel, dass KI-gesteuerte Vorhersagen die Behandlungsselektion zwar unterstützen können, diese jedoch nicht ausschließlich darauf basieren sollte. Dies ist ebenfalls vor dem Hintergrund relevant, dass sämtliche statistische Vorhersagen, unabhängig von ihrer konkreten Methodik, immer nur eine Wahrscheinlichkeit und niemals eine Garantie dafür liefern können, dass ein bestimmtes Verfahren für bestimmte PatientInnen vergleichbar besser wirkt (Kalow, 2007). Die Aufklä-

rung der PatientInnen und die Anpassung ihrer Erwartungshaltung gegenüber dem Potenzial personalisierter Vorhersagen wird in diesem Zusammenhang ebenfalls relevant sein, genauso wie die Schulung eines verantwortlichen und bewussten Umgangs des klinischen Fachpersonals bezüglich der Einbindung der Vorhersageergebnisse in die Behandlungsauswahl.

Im Zusammenhang mit der zu antizipierenden Debatte rund um den Stellenwert statistischer Vorhersagen in der Behandlungsauswahl stellt sich auch die

Frage nach deren Berücksichtigung und Platzierung innerhalb nationaler Behandlungsleitlinien. Die meisten aktuellen Behandlungsleitlinien orientieren sich hauptsächlich an den Ergebnissen systematischer Reviews und Meta-Analysen (z. B. die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie zur Behandlung unipolarer Depressionen; Bundesärztekammer et al., 2022), die wiederum in der Regel auf randomisiert-kontrollierten Studien basieren, deren Effekte statistisch gesehen für DurchschnittspatientInnen gelten. Dieser Umstand hat zur Folge, dass die Behandlungsempfehlungen in einer gewisser Weise genormt sind und für individuelle PatientInnen wohlmöglich wenig zutreffen. Es bleibt zu diskutieren, ob, wann und inwiefern evidenzbasierte, personalisierte Behandlungsvorhersagen in den Behandlungsleitlinien aufgenommen werden.

Darüber hinaus werden Kosten-Nutzwert-Analysen zur Bewertung des sozioökonomischen Nutzens personalisierter Therapieansätze sowie Richtlinien zur Erfassung und zum Schutz der erhobenen Daten sowie Konsensleitlinien zur Information der klinischen Fachwelt über die neuesten Erkenntnisse in diesem Bereich erforderlich sein.

Abschließend soll an dieser Stelle noch auf einen erforderlichen Perspektiven-Shift eingegangen werden, der bereits jetzt schon erfolgen kann und sollte und wohlmöglich die zentrale praktische Botschaft dieses Artikels darstellt: Die Grundannahme der personalisierten Medizin, dass nicht jeder Mensch von einer allgemein als wirksam geltenden therapeutischen Intervention profitiert, und damit verbundene empirische Befunde darüber, welche Behandlungsmethode für wen wirkt, sollten über Disseminationskampagnen anschließend an PatientInnen, BehandlerInnen, GesundheitspolitikerInnen sowie der breiten

Öffentlichkeit herangetragen werden. Psychotherapeutische Verfahren, die in Deutschland bislang noch keine Richtlinienverfahren darstellen, sich jedoch für bestimmte Subgruppen von PatientInnen als wirksam erweisen, könnten nach ausgiebiger Prüfung im Hinblick auf ihren Nutzen, ihre Wirtschaftlichkeit und medizinische Notwendigkeit als solche aufgenommen werden. Dies könnte wiederum zu einer breiteren Palette und Auswahl an verfügbaren Richtlinienverfahren für PatientInnen führen und ihre Chancen auf Genesung verbessern.

Des Weiteren wäre es wünschenswert, dass diese Grundannahme und mittlerweile robuste wissenschaftliche Erkenntnis auch in der klinischen Fachwelt (mehr) Einzug erhält. Nicht selten hört man von BehandlerInnen, die in einem bestimmten Verfahren oder in einer bestimmten Fachdisziplin ausgebildet sind, dass ihre Methodik die „beste“ oder die für alle PatientInnen „geeignetste“ und/oder „erforderlichste“ sei – eine Wahrnehmungsverzerrung, welche auch als „therapist allegiance“ bezeichnet werden kann (Leykin & DeRubeis, 2009). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass der Vertrauensvorsprung, den PatientInnen ihren BehandlerInnen in der Regel im Rahmen ihrer Behandlungssuche und -planung schenken, in Verbindung mit dem Auftreten dieses Bias dazu führen kann, dass PatientInnen ein Verfahren akzeptieren, das für sie persönlich weniger wirksam oder gar mit Nebenwirkungen einhergeht (beispielsweise somatischer Art bei der Einnahme von Antidepressiva oder psychologischer Art bei Durchführung von Psychotherapien; s. a. Cuijpers et al., 2018). Dies wirkt wiederum der erwünschten Genesung entgegen und trägt ggf. zur weiteren Chronifizierung der Erkrankung bei. Es bleibt zu hoffen, dass ein besseres, angewandtes Verständnis darüber, für wen ein bestimmtes Verfah-

ren wirkt, und die Akzeptanz der Limitierungen des eigenen Verfahrens in die klinische Praxis Einzug erhalten.

4.4 FAZIT

Zusammenfassend birgt der präzisere und individuell ausgerichtete Ansatz der personalisierten Medizin viele Hoffnungen auf bessere Behandlungschancen für PatientInnen mit PDD sowie auf die Verringerung der persönlichen, wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Folgen, die sich aus dem bislang geringen Therapieansprechen ergeben haben. Der notwendige Fortschritt auf diesem Gebiet wird jedoch auch neue Herausforderungen für Forschung, klinische Praxis, Technik und das Gesundheitssystem mit sich bringen. Diese Herausforderungen sind angesichts der Belastung der Betroffenen jedoch lohnenswert und sollten mit gemeinsamen interdisziplinären Kräften gelöst werden. Der Ansatz der personalisierten Medizin gilt somit als eine der vielversprechendsten, aber auch größten Herausforderungen für die Gesundheitsforschung der kommenden Jahrzehnte (Hamburg & Collins, 2010; Topol & Lauer, 2003).

LITERATUR

- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5 – Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V. & Klein, D. N. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: Results from the prospective Zurich study of a community sample. *Journal of Affective Disorders*, 115(1–2), 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.09.023>
- Bausch, P., Fangmeier, T., Zobel, I., Schoepf, D., Drost, S., Schnell, K. et al. (2017). The impact of childhood maltreatment on the differential efficacy of CBASP versus escitalopram in patients with chronic depression: A secondary analysis. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 24(5), 1155–1162. <https://doi.org/10.1002/cpp.2081>
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2022). *Nationale VersorgungsLeitlinie – Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0*. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000493>
- Chorpita, B. F., Daleiden, E. L. & Weisz, J. R. (2005). Modularity in the design and application of therapeutic interventions. *Applied and Preventive Psychology*, 11(3), 141–156. <https://doi.org/10.1016/j.appsy.2005.05.002>
- Cohen, Z. D. & DeRubeis, R. J. (2018). Treatment selection in depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14(1), 209–236. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084746>
- Craske, M. G. (2012). Transdiagnostic treatment for anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, 29(9), 749–753. <https://doi.org/10.1002/da.21992>
- Cuijpers, P. (2018). The challenges of improving treatments for depression. *JAMA*, 320(24), 2529–2530. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17824>
- Cuijpers, P., Andersson, G., Donker, T. & van Straten, A. (2011). Psychological treatment of depression: Results of a series of meta-analyses. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(6), 354–364. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.596570>
- Cuijpers, P., Miguel, C., Ciharova, M., Ebert, D., Harrer, M. & Karyotaki, E. (2023). Transdiagnostic treatment of depression and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 53(14), 6535–6546. <https://doi.org/10.1017/S0033291722003841>

- Cuijpers, P., Reijnders, M., Karyotaki, E., de Wit, L. & Ebert, D. D. (2018). Negative effects of psychotherapies for adult depression: A meta-analysis of deterioration rates. *Journal of Affective Disorders*, 239, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.050>
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D. & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 30(1), 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.09.003>
- Domschke, K., Müller, D. J. & Serretti, A. (2015). Personalized therapies in psychiatry: promises, pitfalls and perspectives. *Journal of Neural Transmission*, 122(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1340-x>
- Elsaesser, M., Herpertz, S., Piosczyk, H., Jenkner, C., Hautzinger, M. & Schramm, E. (2022). Modular-based psychotherapy (MoBa) versus cognitive-behavioural therapy (CBT) for patients with depression, comorbidities and a history of childhood maltreatment: study protocol for a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*, 12(7), e057672. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057672>
- Erkens, N., Schramm, E., Kriston, L., Hautzinger, M., Härter, M., Schweiger, U. & Klein, J. P. (2018). Association of comorbid personality disorders with clinical characteristics and outcome in a randomized controlled trial comparing two psychotherapies for early-onset persistent depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 229, 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.091>
- Feczko, E., Miranda-Dominguez, O., Marr, M., Graham, A. M., Nigg, J. T. & Fair, D. A. (2019). The heterogeneity problem: Approaches to identify psychiatric subtypes. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(7), 584–601. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.03.009>
- Fried, E. (2017). Moving forward: how depression heterogeneity hinders progress in treatment and research. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(5), 423–425. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1307737>
- Furukawa, T. A., Efthimiou, O., Weitz, E. S., Cipriani, A., Keller, M. B., Kocsis, J. H. et al. (2018). Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy, drug, or their combination for persistent depressive disorder: personalizing the treatment choice using individual participant data network meta-regression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(3), 140–153. <https://doi.org/10.1159/000489227>
- Hamburg, M. A. & Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301–304. <https://doi.org/10.1056/nejmp1006304>
- Hölzel, L., Härter, M., Reese, C. & Kriston, L. (2011). Risk factors for chronic depression – A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 129(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.025>
- Kalow, W. (2007). Personalized medicine: some thoughts. *McGill Journal of Medicine*, 10(1), 58. <https://doi.org/10.26443/mjm.v10i1.626>
- Klein, J. P., Erkens, N., Schweiger, U., Kriston, L., Bausch, P., Zobel, I. et al. (2018). Does childhood maltreatment moderate the effect of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus supportive psychotherapy in persistent depressive disorder? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(1), 46–48. <https://doi.org/10.1159/000484412>
- Kocsis, J. H., Leon, A. C., Markowitz, J. C., Manber, R., Arnou, B., Klein, D. N. & Thase, M. E. (2009). Patient preference as a moderator of outcome for chronic forms of major depressive disorder treated with nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, or their combination. *The Journal of Clinical Psychiatry*,

- 70(3), 354–361. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04371>
- Köhler, S., Wiethoff, K., Ricken, R., Stamm, T., Baghai, T. C., Fisher, R. et al. (2015). Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 173, 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>
- Kraemer, H. C. (2013). Discovering, comparing, and combining moderators of treatment on outcome after randomized clinical trials: a parametric approach. *Statistics in Medicine*, 32(11), 1964–1973. <https://doi.org/10.1002/sim.5734>
- Kraemer, H. C., Frank, E. & Kupfer, D. J. (2006). Moderators of treatment outcomes: clinical, research, and policy importance. *JAMA*, 296(10), 1286–1289. <https://doi.org/10.1001/jama.296.10.1286>
- Kraemer, H. C., Wilson, G. T., Fairburn, C. G. & Agras, W. S. (2002). Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Archives of General Psychiatry*, 59(10), 877–883. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.10.877>
- Leykin, Y. & DeRubeis, R. J. (2009). Allegiance in psychotherapy outcome research: Separating association from bias. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 16, 54–65. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2009.01143.x>
- Maglietta, G., Diodati, F., Puntoni, M., Lazzarelli, S., Marcomini, B., Patrizi, L. & Caminiti, C. (2022). Prognostic factors for Post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1541. <https://doi.org/10.3390/jcm11061541>
- McCullough, J. P. (2003). Treatment for chronic depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *Journal of Psychotherapy Integration*, 13(3–4), 241–263. <https://doi.org/10.1037/1053-0479.13.3-4.241>
- Michalak, J., Probst, T., Heidenreich, T., Bissantz, N. & Schramm, E. (2016). Mindfulness-based cognitive therapy and a group version of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: Follow-up data of a randomized controlled trial and the moderating role of childhood adversities. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(6), 378–380. <https://doi.org/10.1159/000447014>
- Murphy, J. A. & Byrne, G. J. (2012). Prevalence and correlates of the proposed DSM-5 diagnosis of Chronic Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 139(2), 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.033>
- Nemeroff, C. B., Heim, C. M., Thase, M. E., Klein, D. N., Rush, A. J., Schatzberg, A. F. et al. (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 14293–14296. <https://doi.org/10.1073/pnas.2336126100>
- Ozomaro, U., Wahlestedt, C. & Nemeroff, C. B. (2013). Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Medicine*, 11(1), 132. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-132>
- Paul, G. L. (1967). Strategy of outcome research in psychotherapy. *Journal of Consulting Psychology*, 31(2), 109–118. <https://doi.org/10.1037/h0024436>
- Probst, T., Schramm, E., Heidenreich, T., Klein, J. & Michalak, J. (2020). Patients' interpersonal problems as moderators of depression outcomes in a randomized controlled trial comparing mindfulness-based cognitive therapy and a group version of the cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy in chronic depression. *Journal of Clinical Psychology*, 76(7), 1241–1254. <https://doi.org/10.1002/jclp.22931>
- Reinholt, N., Hvenegaard, M., Christensen, A. B., Eskildsen, A., Hjorthøj, C., Poulsen, S. et al. (2021). Transdiagnostic versus diagnosis-specific group cognitive behavioral

- therapy for anxiety disorders and depression: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91(1), 36–49. <https://doi.org/10.1159/000516380>
- Schleiden, S., Klingler, C., Bertram, T., Rogowski, W. H. & Marckmann, G. (2013). What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Medical Ethics*, 14, 55. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-55>
- Schramm, E., Klein, D. N., Elsaesser, M., Furukawa, T. A. & Domschke, K. (2020). Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *The Lancet Psychiatry*, 7(9), 801–812. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30099-7)
- Schramm, E., Kriston, L., Zobel, I., Bailer, J., Wambach, K., Backenstrass, M. et al. (2017). Effect of disorder-specific vs non-specific psychotherapy for chronic depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 74(3), 233–242. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3880>
- Serbanescu, I., Backenstrass, M., Drost, S., Weber, B., Walter, H., Klein, J. P. et al. (2020). Impact of baseline characteristics on the effectiveness of disorder-specific cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) and supportive psychotherapy in outpatient treatment for persistent depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 607300. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.607300>
- Serbanescu, I., Schramm, E., Walter, H., Schnell, K., Zobel, I., Drost, S. et al. (2023). Identifying subgroups with differential response to CBASP versus Escitalopram during the first eight weeks of treatment in outpatients with persistent depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274(3), 723–737. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01672-0>
- Serbanescu, I., Walter, H., Schnell, K., Kessler, H., Weber, B., Drost, S. et al. (2020). Combining baseline characteristics to disentangle response differences to disorder-specific versus supportive psychotherapy in patients with persistent depressive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 124, 103512. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103512>
- Shankman, S. A., Campbell, M. L., Klein, D. N., Leon, A. C., Arnow, B. A., Manber, R. et al. (2013). Dysfunctional attitudes as a moderator of pharmacotherapy and psychotherapy for chronic depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47(1), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.018>
- Simon, G. E. & Perlis, R. H. (2010). Personalized medicine for depression: Can we match patients with treatments? *American Journal of Psychiatry*, 167(12), 1445–1455. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09111680>
- Steidtmann, D., Manber, R., Arnow, B. A., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Rothbaum, B. O. et al. (2012). Patient treatment preference as a predictor of response and attrition in treatment for chronic depression. *Depression and Anxiety*, 29(10), 896–905. <https://doi.org/10.1002/da.21977>
- Thase, M. E. (2006). Preventing relapse and recurrence of depression: A brief review of therapeutic options. *CNS Spectrums*, 11(12 Suppl 15), 12–21. <https://doi.org/10.1017/s1092852900015212>
- Topol, E. J. & Lauer, M. S. (2003). The rudimentary phase of personalised medicine: coronary risk scores. *Lancet*, 362(9398), 1776–1777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14941-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14941-0)
- Wampold, B., Imel, Z. & Flückiger, C. (2018). *Die Psychotherapie-Debatte: Was Psychotherapie wirksam macht*. Bern: Hogrefe.
- Wardenaar, K. J. & de Jonge, P. (2013). Diagnostic heterogeneity in psychiatry: towards an empirical solution. *BMC Medicine*, 11(1), 201. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-201>

Wium-Andersen, I. K., Vinberg, M., Kessing, L. V. & McIntyre, R. S. (2016). Personalized medicine in psychiatry. *Nordic Journal of Psychiatry*, 71(1), 12–19. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1216163>

World Health Organization. (2019). *ICD-11: International classification of diseases* (11th rev.). Retrieved from <https://icd.who.int/>



DR. ILINCA SERBANESCU

M.Sc. PSYCHOLOGIE

UNIVERSITÄT HEIDELBERG,

PSYCHOLOGISCHES INSTITUT

HAUPTSTRASSE 47–51

D-69117 HEIDELBERG

E-MAIL: hello@ilincaserbanescu.com

Dr. phil. Ilinca Serbanescu, geb. 1990, studierte Psychologie an der Freien Universität Berlin und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und promovierte 2023 an der Universität Heidelberg zum Thema „Personalisierte Medizin für Persistierende Depressive Störungen“. Sie verfügt über mehrjährige Forschungserfahrungen im Bereich der klinischen Psychologie,

Consumer Neuroscience, E-Mental-Health und der globalen mentalen Gesundheit. Seit 2023 ist sie als Coach und Unternehmensberaterin mit Schwerpunkt auf der Förderung der betrieblichen psychischen Gesundheit tätig.

Weitere Informationen unter:
www.ilincaserbanescu.com