

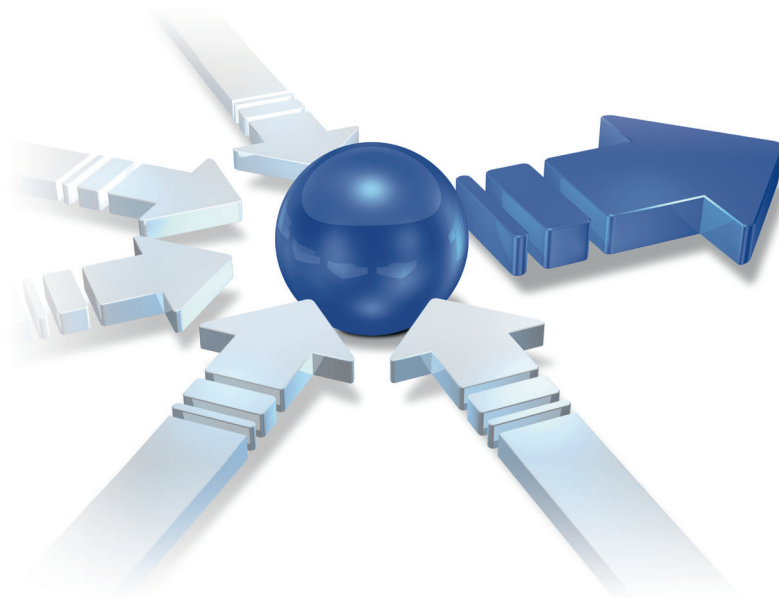


PsoNet Magazin

Supplemental 1.2017

Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris

Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, Peter RU,
Reich K, Strömer K, Thaçi D, Vanscheidt W, Wüstefeld M, Radtke MA





Sonderheft 1.2017

Disclaimer

Die vorliegende versorgungswissenschaftliche Expertise beruht auf der Auswertung relevanter Publikationen, Verordnungen und Gesetze. Die Inhalte dieser Veröffentlichung wurden mit Sorgfalt und nach bestem Wissen erstellt, sie wird jedoch ohne Gewähr zur Verfügung gestellt. Die sachgerechte und wirtschaftliche Verordnung verbleibt in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Impressum

ISSN 2364-3013

Förderverein PsoNet in Deutschland

Vorsitzender: Prof. Dr. Enno Christophers

Vereinsitz

Förderverein PsoNet in Deutschland e. V.
Tibarg 7–9
22459 Hamburg

Postalische Anschrift

Förderverein PsoNet in Deutschland e. V.
Geschäftsstelle
Prof. Dr. M. Augustin
Martinistraße 52
20246 Hamburg

www.psonet.de
magazin@psonet.de

Verantwortlich

Prof. Dr. Matthias Augustin (v.i.S.d.P.)
Institut für Versorgungsforschung in der
Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hamburg

Autoren

Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R,
Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, Peter RU,
Reich K, Strömer K, Thaçi D, Vanscheidt W,
Wüstefeld M, Radtke MA

Juristische Beratung

RA Michael Wüstefeld

Wissenschaftliches Projektmanagement und Lektorat

Mario Gehoff, zert. Lektor (ADB)
Julia Zellmer

Layout

Medizin & PR GmbH,
Eupener Straße 60, 50933 Köln
Internet: www.medizin-pr.de

Druck

OSTERKUS[S] gGmbH,
Hamburg; www.osterkuss.de

Inhalt

1. Zusammenfassung	4
2. Hintergrund	5
3. Gegenstand der Expertise	7
4. Fragestellungen	7
5. Methoden	8
6. Ergebnisse	9
6.1 Analyse der aktuellen Versorgung	9
6.2 Rahmenbedingungen der Arzneimittelversorgung	10
6.3 Besonderheiten der Arzneimittelverordnung bei Psoriasis	11
6.4 Wirtschaftlichkeit der Systemtherapie von Psoriasis	14
6.5 Bedeutung der Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren für die Arzneimitteltherapie der Psoriasis in Deutschland	14
7. Empfehlungen und Standards für die Praxis	15
7.1 Allgemeine Empfehlungen	15
7.2 Indikationsstellung zur Systemtherapie der Psoriasis	15
7.3 Indikationsstellung von Biologika in der Second-Line-Therapie	16
7.4 Indikationsstellung von Biologika in der First-Line-Therapie	16
7.5 Therapieunterbrechungen und Therapiewechsel	17
7.6 Besonderheiten des Langzeitmanagements	17
7.7 Bewertung der Wirksamkeit	17
7.8 Kriterien der Risiken und Nebenwirkungen	17
7.9 Patientenpräferenzen	18
7.10 Entscheidungsaspekte nach Zulassungstext	18
Literatur	20
Anlagen	21
Geplante Verordnungen	27



Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris

Versorgungswissenschaftliche Expertise

**Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, Peter RU,
Reich K, Strömer K, Thaçi D, Vanscheidt W, Wüstefeld M, Radtke MA**

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Standard der Therapie von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris ist der Einsatz systemischer Arzneimittel nach Zulassungstext und S3-Leitlinie. Derzeit stehen hierfür sieben Arzneimittel im First-Line-Zulassungsstatus und vier Arzneimittel im Second-Line-Status zur Verfügung, bei Psoriasis-Arthritis drei bzw. acht Arzneimittel. Deren genauer Einsatz hinsichtlich Präparateauswahl, Indikationsstellungen, Outcome-Messungen und Therapiewechseln bzw. -abbrüchen ist mit dem Zulassungstext und den Leitlinien nicht im Detail festgeschrieben.

Zielsetzung

Geklärt werden sollen die folgenden Fragen:

1. Welche medizinischen und regulatorischen Maßgaben gibt es für die Verordnung der Systemtherapeutika/Biologika im First- bzw. Second-Line-Status bei Psoriasis vulgaris?
2. Wie ist die Best Practice der Verordnungen in den bundesweit besonders erfahrenen und häufig verordnenden Praxen?
3. Welche Besonderheiten ergeben sich daraus für die vertragsärztliche Versorgung?

Methoden

Die Expertise orientiert sich

- (a) an der Analyse regulatorischer und rahmengebender Faktoren der Arzneimittelversorgung,
- (b) an der gängigen Versorgungspraxis, wie sie erfahrene dermatologische Zentren in Deutschland führen und an das Deutsche Psoriasis-Register PsoBest melden und
- (c) an der wissenschaftlichen Evidenz aus publizierten Studien.

Ergebnisse

In Deutschland werden derzeit etwa 80.000 Patienten mit Psoriasis vulgaris mit Systemtherapeutika versorgt, davon über 70% primär durch Dermatologen. Häufigste verordnete leitliniengerechte Arzneimittel sind Fumarsäureester und Methotrexat. In etwa 12% der Fälle wird im First-Line-Status vor Biologika auch Ciclosporin eingesetzt, nur in seltenen Fällen das nach Leitlinie nicht zur First-Line-Therapie empfohlene Acitretin. Häufigste im Second-Line-Modus eingesetzte Arzneimittel sind Adalimumab und Ustekinumab, gefolgt von Etanercept. Im Jahr 2015 wurde mit Apremilast ein erstes Nicht-Biologikum mit Second-Line-Status in die Versorgung eingeführt, welches bisher bei etwa 2.500 Patienten verordnet wurde. Ein Novum ist Secukinumab, das erste Biologikum mit primärem First-Line-Status, welches bisher bei etwa 4.000 Patienten eingesetzt wird, davon bei ca. 10–15% im First-Line-Modus.

Bei Erstverordnung eines Biologikums wurden nach den PsoBest-Daten vorher im Schnitt 2,1 (Median: 2) Systemtherapeutika im First-Line-Modus eingesetzt. Aus der Best Practice der etwa 200 meistverordnenden dermatologischen Zentren sowie aus der evidenzgebenden Literatur sind folgende Schlüsse zur Indikationsstellung zu ziehen:

1. Die Systemtherapie ist bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis anerkannter Standard der Behandlung und stellt einen Qualitätsindikator leitliniengerechter Versorgung dar.
2. Aus regulatorischen, medizinischen und wirtschaftlichen Gründen ist die initiale Systemtherapie bei Psoriasis primär den konventionellen Systemtherapeutika Methotrexat und Fumarsäureester vorbehalten. Ausnahmen können notwendig sein.
3. Aus wirtschaftlichen wie medizinischen Gründen sind grundsätzlich alle in Frage kommenden konventionellen Systemtherapeutika als potenziell indizierte Arzneimittel in Betracht zu ziehen. Für Ciclosporin und Retinoide gibt es bei Psoriasis vulgaris allerdings erhebliche Einschränkungen, für die Langzeittherapie sind sie ungeeignet.
4. Die Indikationsstellung richtet sich nicht nur nach der Nutzenerwartung, sondern auch nach der Risiko-Nutzen-Kostenabwägung, ferner den Patientenpräferenzen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung.
5. Der Komorbidität ist grundsätzlich Rechnung zu tragen, insbesondere einer begleitenden Psoriasis-Arthritis sowie Grunderkrankungen, die zu einer erhöhten Risikolage für den Einsatz der Systemtherapie führen.
6. Entscheidungsfaktoren für die Evaluation des Verlaufes sind objektiver Schweregrad (Psoriasis Area Severity Index, PASI), Lebensqualität (z. B. Dermatology Life Quality Index, DLQI), Patientenpräferenzen sowie das berichtete Nebenwirkungs- und Risikoprofil. Präparateseitig sind die weiteren Nutzen-erwartungen an das Arzneimittel, das Risikopotenzial sowie die langfristige Sicherheit vordergründig.
7. Für den Second-Line-Status gibt es außer generellen Empfehlungen aus der S3-Leitlinie keine spezifischen Hinweise zur Wahl des ersten Präparates, ebenso wenig für die Präparatewahl bei Therapiewechseln.

8. Als relevante Gründe eines Therapiewechsels ist zwischen Therapiezielen, Wirkung, Nebenwirkungen und Risiken eine klinisch fundierte, abwägende Entscheidung zu treffen.
9. Gemäß den allgemeinen Grundsätzen des wirtschaftlichen Verordnens ist grundsätzlich das preiswertere Präparat einzusetzen, wenn der gleiche Nutzen bei gleichem Risikopotenzial zu erwarten ist. Sofern der angestrebte Nutzen mit diesem Präparat mit großer Wahrscheinlichkeit nicht erreicht werden kann, so ist das teurere Arzneimittel zu verordnen.
10. Der Einsatz von Therapiezielen nach europäischem Konsensus ist für die Praxis der Systemtherapie unerlässlich. Die Ziele sind mit dem Patienten zu individualisieren.
11. Der Einsatz teurer Arzneimittel (Biologika) im First-Line-Status unterliegt strengen Regeln. Er ist gerechtfertigt, wenn der Einsatz der konventionellen First-Line-Therapeutika keine relevante Erreichung der Therapieziele bei schwerstbetroffenen Patienten erwarten lässt. Der Schweregrad ergibt sich hier aus einer hochgradigen Belastung der Patienten in ihrer Lebensqualität, einem schweren körperlichen Befund oder dem Vorliegen relevanter Komorbidität, wie einer aktiven Arthritis. Auch hier ist die individuelle Risikoeinschätzung in die therapeutische Entscheidung mit einzubeziehen.

2. Hintergrund

Die mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris ist eine chronische, für die Betroffenen meist äußerst belastende und die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung, mit regelhaft chronischem Verlauf und signifikant häufigerer Komorbidität. [1–3] Die mittlere Erkrankungsdauer über die Lebenszeit liegt bei über 40 Jahren, bei Kindern und Jugendlichen beträgt sie über 60 Jahre [4] und ist durch irreversible „Missed Opportunities“ gekennzeichnet [5]. Personen mit Psoriasis weisen relevante direkte und indirekte krankheitsbezogene Kosten auf. Kostendeterminanten sind die oft über viele Lebensdekaden reichenden Krankheitsphasen mit hohem Therapiebedarf sowie Produktivitätsausfällen und ein hohes Maß an Kosten [6, 7]. Die durchschnittlichen Jahreskosten liegen bei ca. EUR 6.600, in schweren Fällen weit darüber [8].

Die Prävalenz der Psoriasis in Deutschland beträgt ca. 2,5%, bei Kindern und Jugendlichen 0,7% [9, 10]. Somit sind ca. 2 Millionen Personen betroffen. Die Häufigkeit von Komorbidität ist gegenüber Personen ohne Psoriasis signifikant höher. Etwa 70% der betroffenen Erwachsenen weisen mindestens eine Begleiterkrankung auf, darunter signifikant häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Diabetes, metabolisches Syndrom, Depression, entzündliche Autoimmunerkrankungen sowie Suchterkrankungen. Begleiterkrankungen sind bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis signifikant häufiger als bei altersgleichen Gesunden oder Personen mit Neurodermitis [11].

Von besonderer Bedeutung unter diesen Erkrankungen ist die Psoriasis-Arthritis (PsA), welche bei ca. 20% der Patienten mit Psoriasis in dermatologischer Behandlung vorkommt [12, 13]. Ein bundesweites Konsensuspapier regelt die Früherkennung der Komorbidität durch die Dermatologen. [14]

Aufgrund ihrer weltweit hohen sozioökonomischen und psychosozialen Bedeutung wurde die Psoriasis in der WHO-Resolution vom Mai 2014 als besonders versorgungsrelevante Erkrankung anerkannt und neben Diabetes, chronischen Atemwegserkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs als nicht übertragbare Erkrankung mit besonderem Handlungsbedarf eingestuft. [15]

Therapeutischer Standard der mittelschweren bis schweren Psoriasis in Deutschland ist gemäß der AWMF-S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis“ [16] die systemische Therapie, dies bedarfsweise ergänzt durch topische Therapien. Auch Phototherapien können indiziert sein; ihr Einsatz ist jedoch durch Hauttyp, individuelle Verträglichkeit, die Langzeitdosis sowie die fehlende Wirkung auf die Komorbidität begrenzt. Limitation der AWMF-S3-Leitlinie ist ihre Beschränkung auf (a) die Induktionstherapie (nur erste drei bis sechs Monate), (b) erwachsene Patienten, (c) Psoriasis vulgaris (d. h. keine Sonderformen) und (d) ausschließlich den klinischen Endpunkt PASI (Psoriasis Severity Area Index).

Für die Systemtherapie stehen derzeit bei Psoriasis der Haut elf Wirkstoffe zur Verfügung, von denen sieben im First-Line-Status und vier im Second-Line-Status zugelassen sind. [17, 18] Die Zulassungstexte insbesondere der älteren Präparate unterscheiden sich markant voneinander, zum Teil sogar zwischen gleichen Wirkstoffen verschiedener Hersteller. Für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis sind drei Präparate im First- und acht im Second-Line-Status verfügbar.

Das Management der Psoriasis umfasst weitaus mehr als nur die Arzneimitteltherapie. Zu beachten sind ferner die zahlreichen Triggerfaktoren der Erkrankung, die psychosozialen Aspekte sowie die signifikant erhöhte Komorbidität, zu welcher Adipositas, kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Depression und weitere psychische Erkrankungen gehören. Konzepte für eine umfassende Behandlung wurden entwickelt und erfolgreich angewandt. [19]

Zur Optimierung des Therapiemanagements der Multi-Swarm-Psoriasis (msPSO) wurden auf europäischer Ebene konsentrierte Therapieziele publiziert. [20] Nach diesen sind sowohl der objek-

tive Hautbefund wie auch die subjektive Belastung des Patienten für die Bewertung des Therapieverlaufes maßgeblich. Die häufigsten eingesetzten Erfolgsparameter der Psoriasisbehandlung sind national wie international der PASI für den objektiven Schweregrad sowie der Dermatology Life Quality Index (DLQI) für die Lebensqualität. Diese Parameter werden auch in den Therapieleitlinien empfohlen, wenn auch mit dem Vorbehalt eingeschränkter Validität. Da subjektiver und objektiver Score eine relativ geringe Korrelation im Querschnitt aufweisen, wird ihr gekoppelter Einsatz empfohlen. [21]

Für die Erfassung der Versorgungsqualität von Psoriasis wurden in Anlehnung an die S3-Leitlinie Qualitätsindikatoren entwickelt, mit denen Prozess- und Ergebnisqualität analysiert werden können. [22, 23] Bei Anwendung in Versorgungsstudien wurden bundesweit erhebliche regionale Disparitäten in der Versorgungsqualität beobachtet, die mit korrelierenden Variationen der Lebensqualität und der Patientennutzen verbunden waren. [24] In Regionen mit hohem Einsatz von Systemtherapien bei msPSO fanden sich generell höhere Patientennutzen.

Wirkstoff (Präparat)	PSORIASIS VULGARIS		PSORIASIS-ARTHRITIS	
	First Line	Second Line	First Line	Second Line
Systemtherapeutika (Nicht-Biologika)				
Acitretin (u. a. Neotigason®)	●			
Apremilast (Otezla®)		●		●
Ciclosporin (u. a. Immunisporin®)	●			
Fumarsäureester (Fumaderm®)	●			
Leflunomid (u. a. Arava®)			●	
Methotrexat (u. a. Lantarel®)	●		●	
Sulfasalazin (u. a. Azulfidine®)			●	
Biologika				
Adalimumab (Humira®)	●			●
Certolizumab (Cimzia®)				●
Etanercept (Enbrel®)		●		●
Golimumab (Simponi®)				●
Infliximab (u. a. Remicade®)		●		●
Ixekizumab (Taltz®)	●			
Secukinumab (Cosentyx®)	●			●
Ustekinumab (Stelara®)		●		●

Abbildung 1: Zugelassene Arzneimittel bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis mit ihrem Status als First- oder Second-Line-Arzneimittel

3. Gegenstand der Expertise

Gegenstand der vorliegenden Expertise ist die sach- und verfahrensgerechte Praxis der Arzneimittelverordnungen bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Diese betrifft die folgenden Bewertungen der systemischen Arzneimitteltherapie (s. Abbildung 2):

1. Indikationsstellung der Systemtherapie
2. Handhabung des First- und Second-Line-Status
3. Hinreichende Kriterien für den Verzicht auf die Indikationsstellung
 - Fehlende Aussicht auf Nutzen
 - Kontraindikationen
 - Nebenwirkungen
 - Patientenseitige Faktoren
4. Zweckmäßige Reihenfolge der Therapien innerhalb der Statusgruppe
5. Hinreichende Kriterien für den Therapieabbruch
 - Fehlende Erreichung der Therapieziele
 - Kontraindikationen
 - Nebenwirkungen
 - Patientenseitige Faktoren
6. Abweichungen vom Zulassungstext

Die einzelnen Kriterien, wie sie für die Indikationsstellung zur Systemtherapie gemäß Zulassungstext vorliegen müssen, werden in dieser Arbeit beleuchtet. Es folgt die Klärung der Frage, welche Maßgaben zur Reihenfolge der zugelassenen Arzneimittel in der First- und in der Second-Line-Anwendung zu beachten sind. Damit verbunden ist die Frage, welche Kriterien für die seit 2015 verfügbaren Biologika im First-Line-Status gelten. Es folgt die Analyse der Kriterien für einen Therapieabbruch oder weitere Modifikationen (Dosisanpassung, Kombinationstherapie). Ferner werden die hinreichend relevanten Ausschlusskriterien untersucht, die für den Verzicht auf die Indikationsstellung als maßgeblich angesehen werden müssen.

Die vorliegende Expertise geht damit weit über den Inhalt der S3-Leitlinie hinaus, welche keine Details der differenziellen Therapiewahl beinhaltet und zudem ausschließlich auf die Induktionstherapie, d. h. die ersten drei bis sechs Monate der Therapieeinstellung beschränkt ist.

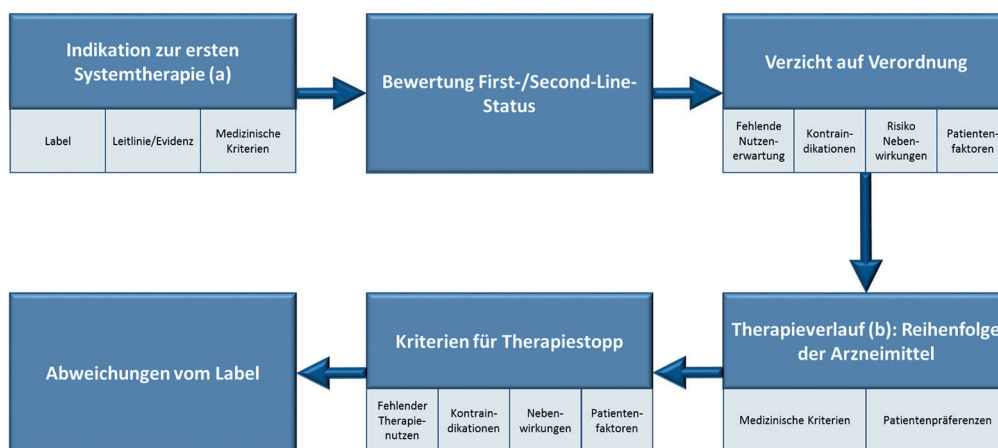


Abbildung 2: Stufenweise Bewertung des Verordnungsvorganges von Systemtherapeutika bei Psoriasis bei Ersttherapie (a) und im Therapieverlauf (b)

4. Fragestellungen

Die Expertise dient der Klärung folgender Fragen:

1. Welche medizinischen und regulatorischen Maßgaben gibt es für die Verordnung der Systemtherapeutika/Biologika im First-Line- bzw. Second-Line-Status bei Psoriasis vulgaris?
2. Wie ist die Best Practice der Verordnungen in den bundesweit besonders erfahrenen und häufig verordnenden Praxen?
3. Welche Besonderheiten ergeben sich daraus für die vertragsärztliche Versorgung?

5. Methoden

Die Fragestellungen wurden in einem vierstufigen Analyseprozess erarbeitet. Dieser umfasste die folgenden Schritte:

1. Analyse der aktuellen Versorgung der mittel- bis schweren Psoriasis in Deutschland

Hierfür wurden (a) Daten des Deutschen Psoriasis-Registers PsoBest (aktuell 6.073 Patienten) [25, 26], (b) Survey-Daten der Querschnittstudien „PsoHealth“ [23] in deutschen Hautarztpraxen (4.785 Patienten) und (c) Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) [10, 11] verwendet. Die Datenanalysen erfolgten auf der Basis bereits publizierter methodischer Standards und wurden eigens für die vorliegende Arbeit durchgeführt.

2. Analyse der nationalen und internationalen Rahmenbedingungen der Arzneimittelversorgung

Hierzu wurde unter juristischer Beratung durch einen Experten für Medizinrecht eine systematische Exploration der versorgungsrelevanten Themenfelder vorgenommen. Vorpublizierte Literatur wie der „Leitfaden zur sachgerechten Arzneimittelverordnung in der hautärztlichen Praxis“ [27] wurde berücksichtigt.

3. Ordnungsverhalten und Besonderheiten der Arzneimittelverordnungen bei Psoriasis in Deutschland

Unter Nutzung der Ordnungsdaten (ad 2) sowie eingehender Fallberichte zur Prüfungspraxis durch die Prüfstellen wurde in einer Expertengruppe aus Dermatologen, Juristen und Ökonomen des Kompetenzzentrums für Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm) eine Analyse von Problemfeldern der sachgerechten Arzneimittelverordnung vorgenommen.

4. Empfehlungen für die Praxis

Diese Empfehlungen wurden aus dem Expertenkreis (ad 3) unter Einbeziehung weiterer Experten aus den Regionalen Psoriasisnetzen (PsoNet) erstellt und der Nationalen Versorgungskonferenz Psoriasis zur Akkreditierung vorgelegt.

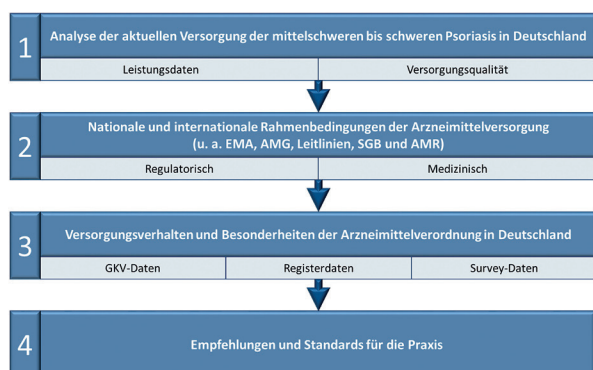


Abbildung 3: Vorgehen bei der methodischen Erarbeitung der Fragestellungen

Begriffsdefinitionen

First-Line-Status

Im Allgemeinen werden Arzneimittel mit der höchsten Eignung als First-Line-Medikamente bezeichnet („First-line by evidence“). Im regulatorischen Sinne ist damit jedoch der aus dem Zulassungstext resultierende Status eines systemischen Arzneimittels als potenziell zuerst verordnungsfähiges Therapeutikum gemeint – dies ungeachtet der medizinischen Eignung („First-line by label“). Jedes Arzneimittel, das nach Zulassungstext als erstes Präparat eingesetzt werden darf, hat damit einen First-Line-Status, selbst wenn es im Einzelfall als zweites verordnet wird („First Line – Second Drug“).

Second-Line-Status

Analog sind Arzneimittel mit Second-Line-Status gemäß Zulassungstext erst nach einem oder mehreren zunächst zu verordnenden Arzneimittel(n) verordnungsfähig. Das erste mehrerer in Frage kommender Arzneimittel wird dann „Second Line – First Drug“ genannt.

Zulassungsstatus	First Line	Second Line
Einsatz beim Patienten		
Erstes eingesetztes Arzneimittel in Statusgruppe	First Line - First Drug	Second Line - First Drug
Zweites eingesetztes Arzneimittel in Statusgruppe	First Line - Second Drug	Second Line - Second Drug

Abbildung 4: Zulassungsstatus und Einsatzzeitpunkt von Arzneimitteln

6. Ergebnisse

6.1 Analyse der aktuellen Versorgung

In Deutschland besteht Versorgungsbedarf bei ca. 2 Millionen Personen mit Psoriasis [1]. Von diesen sind jährlich ca. 1,6 Millionen in ärztlicher Behandlung und weisen ca. 400.000 eine mittel-schwere bis schwere Form der Erkrankung auf. [1]

Etwa 65 % der erwachsenen Patienten mit Psoriasis erhalten ihre erste Arzneimittelverordnung durch einen Dermatologen, ca. 25 % durch einen Hausarzt und ca. 10 % durch andere Ärzte. [28] Bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis erfolgt die Versorgung zu etwa einem Drittel durch Haut-, Haus- und Kinderärzte. [29] Zwischen den Arztgruppen finden sich erhebliche Disparitäten im Spektrum der eingesetzten Therapien. So ist der Einsatz systemischer Glukokortikosteroide, von deren Anwendung in den Leitlinien abgeraten wird, bei Haus- und Kinderärzten sowie Internisten signifikant höher, die Verwendung leitliniengerechter Topika wie den topischen Vitamin-D3-Analoga signifikant niedriger. Dies gilt sowohl für die Versorgung erwachsener Patienten [30] wie auch von Kindern [29]. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie sind gemäß den Schlussfolgerungen dieser Versorgungsstudien offenbar außerhalb der Dermatologenschaft nicht hinreichend bekannt.

Gemäß den aktuellen Daten des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest lassen sich folgende Befunde erheben:

In der Mehrzahl der Fälle wird als erstes Medikament in der First-Line-Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis Fumaderm® (Fumarsäureester) eingesetzt (54 % der First-Line-Verordnungen), gefolgt von Methotrexat (37 %), Ciclosporin (8 %), Acitretin und sonstigen (jeweils weniger als 1 %). Bei Vorliegen einer aktiven Psoriasis-Arthritis wird am häufigsten Methotrexat als First-Line-Therapie eingesetzt (61 %), gefolgt von Leflunomid (26 %), Sulfazalazin (10 %) und Fumarsäureestern (5 %). Bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut wird bei 86 % der Patienten nach Methotrexat gleich ein Biologikum verordnet.

Im Falle von Psoriasis ohne Arthritis werden im Median 2, im Durchschnitt 2,1 Systemtherapeutika eingesetzt, bevor eine Therapie mit dem ersten Biologikum erfolgt. Bei Einsatz von zwei Systemtherapeutika vor Biologika ist in 82 % der Fälle die Reihenfolge Fumaderm® \leftrightarrow Methotrexat, in 12 % Fumaderm® \leftrightarrow Ciclosporin und in 6 % Ciclosporin \leftrightarrow Methotrexat. Bei Einsatz von drei Systemtherapeutika vor Biologika wird fast ausschließlich Fumaderm®, Methotrexat und Ciclosporin eingesetzt, dies allerdings in nur 10 % der Fälle von Biologika-Verordnungen.

Unter den Biologika wurde bisher am häufigsten Adalimumab als erstes Präparat eingesetzt (43,8 %), gefolgt von Ustekinumab (26,8 %), Etanercept (21,9 %), Infliximab und sonstigen (zusammen 7,6 %). Auch hier ergibt sich ein anderes Bild bei Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis.

Ein Novum ist seit Juni 2015 in Deutschland die Zulassung von Secukinumab als Biologikum mit First-Line-Status, gefolgt von der First-Line-Zulassung von Adalimumab im April 2016 und Ixekizumab im März 2017. In PsoBest wurden in den ersten sieben Monaten 205 Patienten mit Secukinumab-Verordnungen registriert, davon 17 % mit Secukinumab als erstem Systemtherapeutikum (First Line – First Drug), 24 % als Folgearzneimittel oder erstes Biologikum (Second Line – First Drug) und 59 % nach vorausgehenden Biologika (s. Abbildung 5).

Seit April 2016 hat auch Adalimumab bei Psoriasis vulgaris einen First-Line-Status.

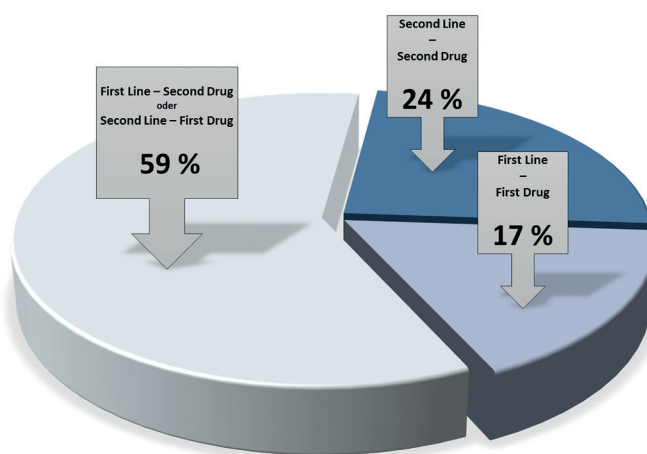


Abbildung 5: Einsatz von Secukinumab als erstes Biologikum mit First-Line-Zulassung bei Psoriasis im Jahr 2015 (n = 205 Patienten; Daten aus PsoBest)

Folgende Problembereiche der Arzneimittelversorgung von Psoriasis sind derzeit zu konstatieren:

- i. Nur ein kleiner Teil der Patienten mit einem objektiven Bedarf nach Systemtherapie der Psoriasis wird bislang entsprechend versorgt.
- ii. In der Versorgung findet sich bei Erwachsenen wie auch bei Kindern ein Qualitätsunterschied im Einsatz von Systemtherapeutika zwischen Dermatologen auf der einen Seite und Haus- und Kinderärzten auf der anderen Seite. Letztere lassen wichtige Maßgaben der leitliniengerechten Versorgung regelmäßig außer Acht. [29] Wichtigstes Problem ist dabei der häufige Gebrauch systemischer Glukokortikosteroide trotz hoher Risiken und fehlender Empfehlung der Leitlinie. [28]

- iii. Die sachgerechte Indikationsstellung zur Biologika-Therapie und damit die Wahrung einer hinreichenden Versorgungsqualität wird durch regional äußerst heterogene Bewertungsmaßstäbe in den Prüfungsgremien der Kassenärztlichen Vereinigungen und der gesetzlichen Krankenversicherung erschwert.
- iv. Das Fehlen einheitlicher Verordnungskriterien und die Divergenz der Prüfpraxis des wissenschaftlichen Standards kann zur beträchtlichen Verunsicherung der Ärzte führen und damit die Patientenversorgung gefährden.

6.2 Rahmenbedingungen der Arzneimittelversorgung

Wirtschaftliche Verordnungsweise

Das Grundprinzip der wirtschaftlichen Verordnungsweise gem. § 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V lautet:

„Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.“

Weiterhin heißt es in § 9 Abs. 2 der Arzneimittelrichtlinie:

- i. *Stehen zum Erreichen eines Therapieziels mehrere gleichwertige Behandlungsstrategien zur Verfügung, soll die nach Tagestherapiekosten und Gesamtbehandlungsdauer wirtschaftlichste Alternative gewählt werden.*
- ii. *Stehen für einen Wirkstoff mehrere, für das Therapieziel gleichwertige Darreichungsformen zur Verfügung, soll die preisgünstigste Darreichungsform gewählt werden.*
- iii. *Bei der Verordnung von Arzneimitteln, die mit gleichem Wirkstoff, Wirkstärke und Darreichungsform von verschiedenen Firmen angeboten werden, soll ein möglichst preisgünstiges Präparat ausgewählt werden.*
- iv. *Bei der Verordnung von Arzneimitteln sollen auch preisgünstige importierte Arzneimittel berücksichtigt werden.*

Daraus folgt im Umkehrschluss: Führt nur eine teurere Medikation dazu, dass eine humane Krankenbehandlung erreicht werden kann, spricht dies für die Verordnung dieses Arzneimittels. Die Sozialgesetzgebung setzt dabei nicht Kosten, sondern Nutzen in den Vordergrund. Für die Verordnung der systemischen Antipsoriasismedikation heißt dies, dass eine leitlinienkonforme Nutzen- und Zieldefinition der Therapie zu treffen und der erwartete Nutzen – nach den anerkannten Kriterien – in die therapeutische Entscheidung zwingend einzubeziehen ist.

Bei den Recherchen fiel zudem auf, dass zur Abschätzung des Nutzens eines Arzneimittels – und damit auch seiner erwarteten Wirtschaftlichkeit – vereinzelt das Ergebnis der Nutzenbewertung

des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach § 35a SGB V angewendet wird. Entsprechende Kommentare wurden sowohl durch Vertreter des Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenversicherungen wie auch einiger Kassenärztlicher Vereinigungen geäußert. Ein derartiger Analogschluss ist nicht sachgerecht und sollte im Speziellen in der Bewertung des Ordnungsverhaltens bei Psoriasis keine Anwendung finden, da (a) gemäß des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ausschließlich der Preisbildung dient und (b) die Wirtschaftlichkeit im Sinne der Kosten-Nutzen-Relation sich nicht ausschließlich aus dem inkrementellen therapeutischen Nutzen, sondern auch aus den Kosten des Arzneimittels ergibt. Ein im AMNOG-Verfahren nicht mit einem therapeutischen Zusatznutzen bewertetes Arzneimittel kann somit bei gleicher Effektivität und geringeren Arzneimittelkosten wirtschaftlicher als vorausgehend mit einem höheren Nutzen bewertete Therapien sein.

Bei der Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Verordnung von Systemtherapeutika bei Psoriasis bedeutet dies, dass ein Systemtherapeutikum zu wählen ist, das sowohl in der Induktionstherapie wie auch in der Erhaltungstherapie im Langzeitverlauf ein günstiges Verhältnis aus Nutzen (derzeit meist definiert als Erreichung von PASI-75 oder PASI-90, ferner ein DLQI mit 0 oder 1), Kosten und individuellen Therapierisiken aufweist. Diese Entscheidung muss in der individuellen Therapiesituation getroffen, gut dokumentiert und mit den Präferenzen des Patienten abgestimmt werden.

Anspruch des Patienten

In Übereinstimmung des Deutschen Sozialgesetzes mit dem WHO-Global-Report zur Psoriasis [31] und der europäischen Petition zur Psoriasisversorgung gemäß „European White Paper“ [32] kommt der Selbstbestimmung des Patienten sowie seiner Partizipation am therapeutischen Entscheidungsprozess eine herausragende Bedeutung zu.

Therapeutische Entscheidungen – inklusive der Arzneimittelwahl – müssen demnach die Präferenzen und Werte des Patienten sowie seinen Anspruch auf eine humane Patientenbehandlung zwingend berücksichtigen. Dies gilt insbesondere auch in der Systemtherapie einer chronischen Erkrankung, bei der die Langzeitperspektive und die Sicherheit der Behandlung aus Patientensicht von größter Bedeutung sind.

Innerhalb des Spielraumes, den Zulassungstext, Leitlinien und der geltende anerkannte Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis einräumen, sollte die Auswahl der Therapeutika da-

her den primären Zweck verfolgen, den aus Patientensicht anzustrebenden Nutzen unter Berücksichtigung des Risikopotenzials zu erreichen.

6.3 Besonderheiten der Arzneimittelverordnung bei Psoriasis

Die Verordnung systemischer Arzneimittel bei Psoriasis ist unter folgenden Differenzierungen zu betrachten:

- i. Indikationsstellung: Zulassungsstatus und Definition des Schweregrads
- ii. Handhabung des First- und Second-Line-Status
- iii. Hinreichende Kriterien für den Verzicht auf die Indikationsstellung
 - a. Fehlende Aussicht auf Nutzen
 - b. Kontraindikationen
 - c. Nebenwirkungen
 - d. Patientenseitige Faktoren
- iv. Zweckmäßige Reihenfolge der Therapien innerhalb der Statusgruppe
- v. Hinreichende Kriterien für den Therapieabbruch
 - a. Fehlende Erreichung der Therapieziele
 - b. Kontraindikationen
 - c. Nebenwirkungen
 - d. Patientenseitige Faktoren
- vi. Abweichungen vom Zulassungstext

zu i. Indikationsstellung: Zulassungsstatus und Definition des Schweregrads

Die Indikationsstellung zur Systemtherapie erfordert zwingend die Berücksichtigung des Zulassungstextes. Allerdings werden in den Zulassungstexten der systemischen Antipsoriatika verschiedene Schweregrad-Angaben verwendet, für die es in den Leitlinien und in der Praxis z.T. keine definierten Korrelate gibt. Einige der Formulierungen in den Zulassungstexten sind zudem widersprüchlich. So erfordert die Verordnung von Acitretin (Neotigason®) eine „schwerste Verhornungsstörung“, die bei Psoriasis als solche nicht operationalisiert ist. Die Verordnung von Ciclosporin (Immunosporin®) ist indiziert bei „schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.“ Hier ist „herkömmlich“ ebenso wenig definiert wie berücksichtigt wurde, dass Ciclosporin heute auch als konventioneller Wirkstoff gilt.

Historisch bedingte unterschiedliche Begriffsdefinitionen, Divergenzen in der Zulassungspraxis sowie früher geringere medizinische Erkenntnisse zur Psoriasis bedingen somit Inkonsistenzen

der Zulassungstexte, die eine direkte, wortwörtliche Übernahme in die Verordnungspraxis nicht erlauben.

In diesem Sinne sind beispielsweise die Begriffe „mittelschwer“ und „schwer“ für die Psoriasis ebenfalls uneinheitlich geregelt: Unter den konventionellen Systemtherapeutika ist nur Fumaderm®, nicht aber Methotrexat und Ciclosporin für die mittelschwere Form der Psoriasis vulgaris zugelassen. Demgegenüber weisen alle Biologika eine Zulassung sowohl für die mittelschwere wie auch die schwere Form auf. [17, 18] In der Praxis gibt es keine durch die Zulassungstexte geregelte Definition und Abgrenzung der mittelschweren von der schweren Psoriasis vulgaris. Auch im internationalen Kontext wird dies nicht einheitlich gehandhabt und sprechen die einschlägigen Leitlinien nur zusammenhängend von „mittelschwerer bis schwerer“ Psoriasis, definiert als PASI- oder BSA-Wert > 10. In einem Teil der Leitlinien wird für das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Psoriasis noch zusätzlich ein DLQI-Wert von > 10 gefordert, in anderen nur alternativ.

In vielen regulatorischen Prozessen hat sich inzwischen etabliert, den Bereich von PASI > 10 und ≤ 20 als als mittelschwere und PASI > 20 als schwere Psoriasis anzusehen. In dieser Weise wurde der Schweregrad auch im Zuge der AMNOG-Bewertungen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den Gemeinsamen Bundesausschuss verwendet. Diese Einteilung geht im Wesentlichen auf eine Publikation von Augustin et al. (2008) zurück, in der eher aus Gründen der Veranschaulichung von einer nochmals stärkeren, schwereren Psoriasis vulgaris bei einem PASI von > 20 ausgegangen wurde. [2] Da PASI und DLQI, d. h. objektiver Befund und Lebensqualität, im Querschnitt bestenfalls geringfügig korrelieren, kann eine Toleranzgrenze (Cutoff) durch deren Ankervariablen nur schwer erzielt werden. Somit wird bis zum Vorliegen einer aktuelleren Systematik die Einteilung mit

- (a) leichter Psoriasis: PASI ≤ 10,
- (b) mittelschwerer Psoriasis: PASI > 10 und ≤ 20
und
- (c) schwerer Psoriasis: PASI > 20
in Verwendung bleiben.

Für die Versorgung in der vertragsärztlichen Praxis hieße dies im engeren Sinne, dass die Behandlung der Psoriasis ohne Arthritis mit Methotrexat und Ciclosporin nur dann indiziert ist, wenn ein Schweregrad von PASI > 20 vorliegt. Andernfalls besteht zumindest eine Divergenz zwischen dem Zulassungstext und der klinisch vorliegenden Schweregradform. Für Methotrexat kann jedoch gezeigt werden, dass das Ansprechen mit zunehmendem Schweregrad oberhalb von PASI-20 zunehmend schlecht und

verzögert wird. Paradoxerweise ist somit im eigentlich zugelassenen Indikationsbereich die Wirksamkeit schlechter und sollte hier die Indikationsstellung nur mit Vorbehalt erfolgen.

Insgesamt deuten die vorgenannten Befunde darauf hin, dass die zeitlich weit zurückliegenden Zulassungstexte der konventionellen systemischen Antipsoriasismedikamente nicht mehr den heutigen Diktionen und Anforderungen an die Therapie entsprechen. Dementsprechend kommt bei der Indikationsstellung der fachärztlichen Einschätzung durch den Dermatologen eine große Bedeutung zu, für die eine hinreichende Entscheidungsfreiheit eingeräumt werden muss.

zu ii. Handhabung des First- und Second-Line-Status

Derzeit sind für die Therapie der Psoriasis vulgaris sieben Arzneimittel im First-Line-Status zugelassen, davon vier sog. konventionelle (synthetische) und drei Biologika. Im Second-Line-Status sind weitere vier Arzneimittel zugelassen, davon drei Biologika und ein synthetisches Arzneimittel. Die vormalige Zuordnung in synthetische, konventionelle Arzneimittel als First- und Biologika als Second-Line-Therapeutika ist somit verlassen worden und damit auch eine Zuordnung in Präparate mit geringeren versus höheren Therapiekosten. Diese von der europäischen Zulassungsbehörde getroffene erweiterte Zulassung wurde bislang nicht in die Leitlinien aufgenommen. Für die Wahl des initialen Systemtherapeutikums im First-Line-Status sind somit die Kriterien der wirtschaftlichen Verordnungsweise auf der Basis einer patientenindividuellen therapeutischen Entscheidung anzuwenden. Im First-Line-Status spielen dabei die beiden Systemtherapeutika Methotrexat und Fumarsäureester die größte Rolle, jedoch können im Einzelfall auch die anderen entsprechend zugelassenen Arzneimittel berücksichtigt werden.

zu iii. Hinreichende Kriterien für den Verzicht auf die Indikationsstellung

Ein Arzneimittel muss auf Patientenebene trotz Zulassung dann aus der Verordnung ausgeschlossen werden, wenn relevante medizinische oder ökonomische Gründe dies erfordern. Relevante medizinische Gründe sind die fehlende Aussicht auf Behandlungserfolg, d. h. das Erreichen der Therapieziele, eine patientenindividuell nicht akzeptable Risikosituation inklusive plausibler und relevanter patientenseitiger Gründe gegen die Therapie sowie eine zu erwartende fehlende Wirtschaftlichkeit in der individuellen Behandlungssituation. Diese Kriterien können nur auf Patientenebene, jedoch keinesfalls regelhaft formuliert werden. Beispiele für häufiger beobachtete Gründe für eine Nicht-Verordnung sind:

- Methotrexat: Kinderwunsch der Frau und des Mannes
- Ciclosporin: schlecht einstellbarer arterieller Hypertonus
- Ciclosporin: partielle Niereninsuffizienz
- Fumaderm®: Lymphopenie (selbst bei geringer Ausprägung)
- Fumaderm®: chronische gastrointestinale Erkrankung wie Reizdarmsyndrom
- Alle Medikamente: zurückliegende Wirkungslosigkeit der Therapie unter vergleichbaren medizinischen Umständen
- Alle Medikamente: religiös oder auf andere Weise persönlich begründete Überzeugung, ein Medikament nicht einnehmen zu können
- Fortführung einer erfolgreichen Therapie unter veränderten Umständen; Beispiel Erreichen des 18. Lebensjahres eines Patienten unter Behandlung. Medikamente mit einer Zulassung ab 18 Jahren sollten hier nicht bevorzugt eingesetzt werden, wenn das laufende Medikament den notwendigen Therapieerfolg erzielt hat.

Aktuelle Studiendaten zur Real-World-Evidenz aus den europäischen Psoriasisregistern unterstreichen, dass bei Patienten der Routineversorgung im Gegensatz zur Sicherheitsdatenlage aus den Zulassungsstudien nochmals höhere Risiken von Nebenwirkungen abzuleiten sind. So bestehen nach den Daten des italienischen Registers Psocare bei Patienten mit schwerer Psoriasis signifikant erhöhte Risiken für kardiale, gastrointestinale und nephrologische Nebenwirkungen u. a. bei Einsatz von Methotrexat, Acitretin und Ciclosporin [33]:

„Acitretin and cyclosporin were associated with risk of hypercholesterolaemia (odds ratios 1.51 and 1.34) and acitretin with risk of hypertriglyceridaemia (odds ratio 1.43). Methotrexate and infliximab were associated with risk of more than doubling the upper normal aspartate amino transferase (odds ratios 2.06 and 1.87) and alanine amino transferase (odds ratios 2.38 and 1.74) values. The relative risk of developing arterial hypertension and diabetes was increased for patients receiving cyclosporin (odds ratios 3.31 and 2.88).“

Die Nephrotoxizität von Ciclosporin ist vielfach beschrieben. Eine akute Toxizität kann bereits nach wenigen Wochen der Therapieinitiierung auftreten und ist in der Regel reversibel. Die chronische Nephrotoxizität ist meist irreversibel und tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei höheren Tagesdosen, größerer kumulativer Dosis und Langzeitbehandlung (über ein bis zwei Jahre) auf. [34, 35] Die europäische Psoriasisleitlinie empfiehlt daher äußerste Zurückhaltung mit Ciclosporin bei chronischen Nierenerkrankungen, ferner den Verzicht als First-Line-Medikament bei arterieller Hypertonie. [36]

Auch in den Empfehlungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Kooperation mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft wird Ciclosporin ausdrücklich nur intermediär zur „akuten Intervention für maximal drei bis sechs Monate“, nicht aber zur Langzeittherapie empfohlen. [37]

Das spanische Psoriasisregister Biobadaderm bestätigt alle vorangehenden Publikationen, nach denen das Risiko von schweren Nebenwirkungen in der Systemtherapie bei Patienten in der Routineversorgung deutlich über dem der Patienten in den Zulassungsstudien liegt. [38] Ein relevanter Teil der Patienten in der Routineversorgung (ca. 50–70%) würde aufgrund von Alter, Komorbidität, Komedikation und den damit verbundenen Risiken für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen nicht in klinische Studien eingeschlossen.

Zusammengefasst weisen diese Daten darauf hin, dass die Indikationsstellung zur Systemtherapie mit den konventionellen, nebenwirkungsträchtigen Systemtherapeutika, insbesondere Ciclosporin, einer besonders strengen Prüfung zu unterziehen ist.

zu iv. Zweckmäßige Reihenfolge der Therapien innerhalb der Statusgruppe

Weder für die First-Line-Therapie noch für die Second-Line-Therapie gibt es bisher eine wissenschaftliche Evidenz über die zweckmäßigste Reihenfolge der Arzneimittel bei erster Indikationsstellung bzw. bei Therapiewechseln. Die deutsche und die europäische S3-Leitlinie geben hier keine distinkten Empfehlungen ab.

Somit ist die Wahl des initialen Arzneimittels wie auch die Reihenfolge der weiteren Therapeutika wiederum auf der Basis der individuellen medizinischen Sachlage unter Berücksichtigung der internationalen Literatur zu treffen. In dieser Situation kann es erforderlich sein, innerhalb der First- bzw. Second-Line-Gruppe ein teureres Arzneimittel zuerst zu verordnen, wenn der zu erwartende Nutzen überproportional hoch und damit die Wirtschaftlichkeit gegenüber den Therapiealternativen höher ist. Bei der Definition und Bemessung des therapeutischen Nutzens sei auf die einschlägige wissenschaftliche Literatur verwiesen, wie sie auch im Global-Psoriasis-Report der WHO zitiert wird. [31] Siehe hierzu auch Anlage 4 (Therapienutzen aus Patientensicht).

zu v. Hinreichende Kriterien für den Therapieabbruch

Eine eingeleitete Arzneimitteltherapie ist insbesondere dann abzubrechen oder zu modifizieren, wenn

- (a) das therapeutische Ziel in der üblichen Zeit nicht erreicht wird (vgl. Europäischer Konsensus [20]) oder

- (b) medizinische Gründe (z. B. Nebenwirkungen, Kontraindikationen) gegen eine Fortsetzung sprechen oder
- (c) eine explizite Patientenpräferenz zum Abbruch besteht.

Jedes der vorgenannten Kriterien bedarf im Einzelfalle einer Prüfung auf Richtigkeit und Plausibilität, kann aber in der individuellen Behandlungssituation hinreichender Grund für eine entsprechende Entscheidung sein. Unter der großen Zahl möglicher medizinischer Gründe können einzelne für sich allein oder auch mehrere in Kombination hinreichend für einen Abbruch der Behandlung sein.

zu vi. Abweichungen vom Zulassungstext

Das SGB V sieht grundsätzlich keine Kostenerstattung von Arzneimitteltherapien außerhalb des Zulassungstextes vor (Off-Label-Use). Ausnahmen sieht die Arzneimittelrichtlinie unter folgenden Bedingungen vor:

- eine positive Empfehlung der Expertengruppe beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist gegeben UND
- eine Anerkennung des Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt vor UND
- der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Empfehlung in die Arzneimittelrichtlinie übernommen (Anlage VI Teil A).

Für die Arzneimittelversorgung der Psoriasis wurden bisher keine entsprechenden Regelungen getroffen. Dennoch kann es hier aus medizinischer Sicht notwendig sein, bei primärem oder sekundärem Wirkverlust im Zuge von Dosisanpassungen vom Label abzuweichen.

Unter folgenden Umständen ist durch das Bundessozialgericht (Urteil vom 19.03.2002, Az: B 1 KR 37/00 R) die Verordnung noch nicht zugelassener Arzneimittel im Off-Label-Use zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zugelassen worden:

1. Es liegt eine schwerwiegende Erkrankung vor, d. h. lebensbedrohlich oder mit starker, nachhaltiger Beeinträchtigung der Lebensqualität.
2. Es gibt keine gleichwertige, alternative zugelassene Therapie, d. h. zugelassene Präparate waren zuvor versucht worden, jedoch weniger wirksam oder verstärkt nebenwirkungsträchtig.
3. Es besteht Aussicht auf Behandlungserfolg, d. h. (a) das Präparat befindet sich in Phase III bzw. es besteht ein Zulassungsantrag oder (b) die Wirksamkeit ist durch Studien belegt und das Präparat stellt einen Standard in der Dermatologie dar.

In der Arzneimitteltherapie der Psoriasis werden die Kriterien (ad 1) wegen des hohen und anhaltenden Leidensdruckes regel-

haft nachzuweisen sein. Für Abweichungen vom Label müssen jedoch (ad 2) und (ad 3) dargelegt werden, dass hier keine weitere zugelassene Therapieoption zur Verfügung steht, was im Einzelfall nicht immer möglich ist.

6.4 Wirtschaftlichkeit der Systemtherapie von Psoriasis

Seit Einführung der Biosimilars bei Psoriasis und des zunehmenden Einsatzes von Rabattverträgen finden sich vermehrt Ansprachen einzelner gesetzlicher Krankenversicherungen an Dermatologen mit dem Anliegen, dass bestimmte rabattierte Biologika sowie Biosimilars vermehrt eingesetzt werden. So wird auch mit Hinweis auf die Wirtschaftlichkeit aufgefordert, bei erstmaliger Biologikatherapie der Psoriasis ein Biosimilar für Etanercept einzusetzen.

Da die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln sich nicht allein aus seinen Kosten, sondern aus der Relation von Nutzen und Kosten ergibt und die Nutzen bei den systemischen Antipsoriatika sehr unterschiedlich sind, ist eine Indikationsstellung allein auf der Basis des Preises abzulehnen und widerspricht auch dem Wirtschaftlichkeitsgebot nach SGB V. Im Falle des geforderten Einsatzes eines Biosimilars für Etanercept ist bei der Indikationsstellung beispielsweise zu berücksichtigen, dass die Ansprechrate der schweren Psoriasis vulgaris auf Etanercept ungleich schlechter ist als auf andere TNF-alpha-Antagonisten und auf die weiteren zugelassenen Biologika mit den Targets IL-12/23 und IL-17. Der Einsatz von Etanercept als primäres oder sekundäres Biologikum bei Psoriasis vulgaris ist sogar als zumeist unwirtschaftlich anzusehen, wenn nicht seltene Ausnahmesituationen dafür sprechen. Erschwerend kommt für den Verordner hinzu, dass keine Transparenz über die Höhe der zwischen Hersteller und Krankenkasse vereinbarten Rabatte besteht.

Bei der Wahl eines Systemtherapeutikums gilt somit die grundsätzliche Maßgabe, das kostenmäßig günstigere Präparat nur dann einzusetzen, wenn die zu erwartenden Nutzen und Risiken identisch sind. Nach Auffassung des Bundesgerichtshofs (BGH) muss der jeweilige Arzt die Nutzen-Risiko-Bilanz seiner Medikationsentscheidung individuell auf den einzelnen Behandlungsfall bezogen erläutern. Die Packungsbeilage des Pharmaherstellers kann dies naturgemäß nicht leisten, da sie nur das allgemeine Arzneimittelmodell und sein generelles Nutzen-Risiko-Profil erklärt (vgl. BGH-Urteil vom 15.03.2005 - VI ZR 289/03). Wichtige Nutzen in der Versorgung der mittelschweren bis schweren Psoriasis, die hier zwingend zu berücksichtigen sind, sind die klinische Ansprechrate (insbesondere PASI-50/-75/-100), die Verbesserung

der Lebensqualität (z. B. DLQI) und der individuellen Symptome (Juckreiz, Schmerz), sowie weitere patientenrelevante Faktoren wie Verträglichkeit und Risiken nach individueller Maßgabe.

6.5 Bedeutung der Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren für die Arzneimitteltherapie der Psoriasis in Deutschland

Die derzeit praktizierte Nutzenbewertung neuer Arzneimittel im AMNOG-Verfahren nach § 35 SGBV dient der Preisfindung patentgeschützter Arzneimittel zum Zeitpunkt ihres Zuganges in die Versorgung. Ermittelt wird dabei der patientenrelevante therapeutische Zusatznutzen gegenüber einer oder mehreren ausgewählten „zweckmäßigen Vergleichstherapien“, die den bisherigen Therapiestandard widerspiegeln sollen. Der Gesetzgeber hat mit diesem Verfahren dem Nutzen eine eng umschriebene Funktion zugemessen und dabei in Kauf genommen, dass weitere, im klinischen Einsatz vergleichbare Arzneimittel, die einem als erstes eingeführten Arzneimittel folgen, in der Preisbildung abgewertet werden. Mit dieser Abwertung im Preis ist daher keine Abwertung im therapeutischen Nutzen, sondern bestenfalls im durch die zeitliche Abfolge der Zulassung bedingten Zusatznutzen verbunden. Da es bei der Preisbildung zu einer Minderung des Abgabepreises für im klinischen Einsatz evidenzbasiert vergleichbare, aber in der zeitlichen Abfolge der Zulassung nachfolgende Präparate kommt, werden diese in der Kosten-Nutzen-Betrachtung und somit der Bewertung ihrer Wirtschaftlichkeit und der Versorgungsbedingungen durchaus interessant. So können Präparate mit einem nicht attestierten therapeutischen Zusatznutzen wirtschaftlicher in der Versorgung sein als die Vergleichstherapien, wenn eine entsprechende Preiskorrektur vorgenommen wurde.

Vor diesem Hintergrund ist die unmittelbare Übertragung der Nutzeneinstufung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss auf die therapeutische Entscheidung in der Versorgung nicht zweckmäßig, vielfach sogar kontraproduktiv. Die aus der Gesamtstudienlage von Arzneimitteln entstehende Evidenz zur Wirksamkeit, Patientenrelevanz und Nebenwirkungen ist von hoher Bedeutung für die therapeutische Entscheidung in der Praxis, nicht aber die Frage der Preisbildung und der vom G-BA festgesetzte Nutzen.

Normative Arzneimittellisten auf der regionalen Ebene der Kassenärztlichen Vereinigung, die lediglich die Nutzeneinstufungen im AMNOG-Verfahren projizieren, sind daher abzulehnen und dürfen nicht Gegenstand der Therapieentscheidungen in der Praxis und nicht Grundlage der Prüfungsvorgänge durch die gemeinsamen Prüfeinrichtungen sein.

7. Empfehlungen und Standards für die Praxis

7.1 Allgemeine Empfehlungen

Praxisfrage: Was ist in der Systemtherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis zu beachten?

Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit ist unter zwei Alternativen stets das kostengünstigere Präparat zu verordnen, wenn damit der angestrebte Nutzen bei vertretbaren Nebenwirkungen und Risiken gleichermaßen erreicht werden kann.

Ist der Therapienutzen mit einem in Betracht gezogenen Medikament nicht hinreichend zu erreichen, sind etwaige Nebenwirkungen während der Anwendung oder die Risiken der Anwendung im Einzelfall zu hoch, so muss das betreffende Medikament verworfen werden.

In der Arzneimittelversorgung der mittelschweren bis schweren Psoriasis sollten dabei grundsätzlich Therapieziele eingesetzt werden, um die Effizienz und Patientengerechtigkeit der Behandlung zu verbessern. [39] Diese orientieren sich am europäischen Konsensuspapier für Therapieziele. Kernelement dieses Vorgehens ist die Festlegung

- a) eines Nutzenziels, gemessen an klinischen und patientenberichteten Endpunkten,
- b) eines realistischen Zeitraumes der Prüfung auf Zielerreichung.

Für die Arzneimitteltherapie der Psoriasis vulgaris sind diejenigen Wirkstoffe zu wählen, mit denen die Therapieziele mit dem günstigsten Verhältnis aus Nutzen, Risiken und Kosten erreicht werden können. Deren Auswahl ist Gegenstand der individuellen therapeutischen Entscheidung zwischen Arzt und Patient.

7.2 Indikationsstellung zur Systemtherapie der Psoriasis

Praxisfrage: Wie ist die Indikation zur Systemtherapie bei Psoriasis zu stellen?

Eine generelle Frage für die Versorgung ist die differenzierte Wahl des zweckmäßigen Therapeutikums. Hierfür gilt derzeit, dass weder die Zulassungstexte noch die Leitlinie innerhalb des First- und Second-Line-Status die Reihenfolge der Präparate festschreiben. Somit liegt es in der individuellen Bewertung der klinischen Situation und in der partizipativen Entscheidung zwischen Arzt und Patient, welches Präparat innerhalb des zugelassenen Rahmens eingesetzt wird. Maßgebliche Entscheidungskriterien sind dabei auch die Komorbidität, Komedikation sowie bekannte Intoleranzen. Für Methotrexat und Fumarsäureester gilt dabei, dass diese im Falle des therapeutischen An-

sprechens und bei guter Verträglichkeit als Langzeittherapie geeignet sind, während Ciclosporin nur in Ausnahmefällen und nur als temporäre Behandlungsoption von maximal zwölf bis 18 Monaten eingesetzt werden soll. Sofern der bisherige Verlauf der Psoriasis einen längerfristigen Behandlungsbedarf über Jahre erkennen lässt, ist der vorübergehende Einsatz von Ciclosporin nur in Ausnahmefällen zweckmäßig.

Die Indikationsstellung richtet sich nach medizinischen Kriterien, dem Gebot der Wirtschaftlichkeit und den Patientenpräferenzen.

Unter den medizinischen Kriterien spielt neben der Leitlinie und der klinischen Evidenz der zu erwartende therapeutische Nutzen für den Patienten eine herausragende Rolle. Die Einhaltung des Zulassungstextes – vorbehaltlich seiner Schlüssigkeit – und eine mit dem Patienten konsentrierte therapeutische Entscheidung sind weitere Grundvoraussetzungen der Therapiewahl. Folgende Gesichtspunkte sind für die Praxis von Bedeutung:

- Für die Wahl des ersten und der folgenden Arzneimittel im First-Line-Status gibt es keine hinreichende Studienevidenz, die eine feste Reihung vorschreibt. Die therapeutische Entscheidung sollte ausschließlich auf der Einschätzung der individuellen medizinischen Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit erfolgen.
- Zwischen den konventionellen Systemtherapeutika Fumarsäureester, Methotrexat und – sofern indiziert – Ciclosporin gibt es keine hinreichenden ökonomischen Gründe, hier eine Reihung vorzusehen. Medizinischer Nutzen, Verträglichkeit und Risikoabwägung sind prioritär.
- Die Optionen einer Fototherapie und einer ergänzenden topischen Therapie müssen in Betracht gezogen werden.
- Unter den Indikationskriterien nach Zulassungstext ist die Definition einer mittelschweren bis schweren Psoriasis von großer Relevanz. Die Definition richtet sich üblicherweise nach der Systematik, wie sie in der S3-Leitlinie zur Induktionstherapie und dem europäischen Konsensuspapier festgehalten sind. In beiden wird allerdings nicht zwischen einer mittelschweren und schweren Psoriasis unterschieden, was für die Differenzierung zwischen älteren Systemtherapeutika und deren Zulassungstext von Bedeutung sein kann. Näherungsweise kann hier nach Augustin et al. (2008) [2] eine Psoriasiserkrankung mit einem PASI von 10 bis 20 als mittelschwere und mit einem PASI über 20 als schwere Psoriasis angesehen werden. Diese Definition wird auch von IQWiG und G-BA verwendet.
- Die S3-Leitlinie und das europäische Konsensuspapier sehen ausdrücklich eine Höherstufung vor und definieren folgende aggravierte Formen der Psoriasis als „mittelschwer bis schwer“:

- (a) auf intensive Lokalthherapie und Fototherapie refraktäre Verlaufsformen,
- (b) Befall besonders sensibler Bereiche (sichtbare Areale, Kopfhaut, Ano-Genitalbereich, Nageldystrophie),
- (c) Verlaufsformen mit anhaltender starker subjektiver Symptomatik (Juckreiz, Schmerzen).

In diesen Fällen kann auch bei einem PASI ≤ 10 von einer mittelschweren bis schweren Form ausgegangen werden, insbesondere wenn der DLQI-Wert bei 10 oder größer liegt.

7.3 Indikationsstellung von Biologika in der Second-Line-Therapie

Praxisfrage: Unter welchen Umständen werden Biologika bei Psoriasis im Second-Line-Status eingesetzt?

Für die Indikationsstellung zur Biologikatherapie gelten die gleichen allgemeinen Grundsätze wie zur Einleitung der First-Line-Systemtherapie konventioneller Art. Darüber hinaus ist folgendes zu beachten:

- Alle Biologika haben die Zulassung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris und bei Psoriasis-Arthritis und somit im Zulassungstext das identische Indikationsspektrum, mit Ausnahme von Ixekizumab, das bei Drucklegung dieser Arbeit keine Zulassung für die Psoriasis-Arthritis aufweist.
- Mit Ausnahme von Secukinumab, Ixekizumab und Adalimumab sind die Biologika bei Psoriasis im Second-Line-Status zugelassen, wobei es geringfügige Unterschiede in der Wortwahl nach Zulassungstext gibt (s. Anhang).
- Derzeit gibt es keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Reihenfolge und einer vorzuschreibenden Wahl des ersten Biologikums, sodass die Indikationsstellung nach medizinischem Ermessen und in gemeinsamer Entscheidung mit dem Patienten erfolgen muss.
- Für die Indikationsstellung zur Biologikatherapie ist sorgfältig zu prüfen, ob die Behandlung mit konventionellen Systemtherapeutika zweckmäßig und im zu erwartenden Nutzen hinreichend wäre. Jedes der infrage kommenden Medikamente sollte darauf geprüft werden, ob dieses hinsichtlich Nutzen-erwartung, Risiken und patientenbezogener Faktoren (Präferenz, Compliance) zu verordnen ist.
- Die Kontraindikationen und weiteren Kriterien zur Nicht-Verordnung der einzelnen Systemtherapeutika vor Biologika werden im Tabellenanhang zusammengestellt und nachstehend kommentiert.

7.4 Indikationsstellung von Biologika in der First-Line-Therapie

Praxisfrage: Unter welchen Umständen werden Biologika im First-Line-Status eingesetzt?

Unterschieden werden muss ein First-Line-Status „dem Verhalten nach“ von einer expliziten Indikationsstellung First Line – First Drug. Bei Ersterer wird als erstes systemisches Arzneimittel bei einem Systemtherapie-naiven Patienten ein Biologikum eingesetzt, dies aber aufgrund von Ausschlusskriterien für alle konventionellen Systemtherapeutika. Im zweiten Falle wird das Biologikum als erstes systemisches Arzneimittel überhaupt verwendet, obwohl auch konventionelle Systemtherapeutika in Frage kämen. Im Ergebnis ist das Arzneimittel in beiden Fällen die erste systemische Arzneimittelanwendung gegen die Psoriasis.

Ein derartiger Sachverhalt kann für Secukinumab, Ixekizumab und Adalimumab als im First-Line-Status zugelassene Biologika vorliegen. Hier ist anzuraten, innerhalb der First-Line-Medikamente deren Wirtschaftlichkeit besonders zu prüfen.

Nach dem aktuell geltenden Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis ist es üblich und medizinisch gerechtfertigt, bis zur ersten Biologika-Verordnung i. d. R. zwei Systemtherapeutika, nämlich Methotrexat und Fumarsäureester, auf ihre Effektivität, Eignung, Verträglichkeit und Patientennutzen geprüft zu haben. Dies geschieht in der Regel durch ihre Anwendung im First-Line-Modus, kann jedoch auch in eindeutigen Fällen unter deren Ausschluss erfolgen.

Beispiele für letztere sind:

- Zu erwartende schlechte Ansprechquoten bei schwersten Formen der Psoriasis oder hohem Grad an Komorbidität (v. a. Psoriasis-Arthritis)
- Hochgradiger Leidensdruck der Patienten bei zugleich schweren Fällen der Psoriasis
- Zu erwartende schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen, die die Anwendung der First-Line-Arzneimittel aus ärztlicher Sicht a priori unvertretbar machen.

Diese Sachverhalte sind in jedem Fall sorgfältig zu dokumentieren und ggf. erneut zu prüfen.

Besonderheit Ciclosporin

Dieses Arzneimittel ist für die Langzeittherapie der Psoriasis nicht geeignet und weist insbesondere nach langjähriger UV-Exposition ein erhöhtes Hautkrebsrisiko auf. In der First-Line-Therapie der Psoriasis kann es nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Sofern die Krankheitsgeschichte des Patienten einen chronischen,

schweren Verlauf erkennen lässt, ist die Anwendung für einen umschriebenen Zeitraum in der Induktionstherapie in der Regel nicht sinnvoll, sondern sollte den in Langzeittherapie einsetzbaren Präparaten im Second-Line-Status der Vorzug gegeben werden.

7.5 Therapieunterbrechungen und Therapiewechsel

Praxisfrage: Welche Kriterien sind für die Unterbrechung der Therapie sowie für Therapiewechsel maßgeblich?

Eine Therapie ist zu unterbrechen und ein Therapiewechsel einzuleiten, wenn

- medizinische Gründe nach Einschätzung des verordnenden Arztes auf der Basis einer Nutzen-Risiko-Kostenabwägung gegen die Fortführung der Therapie sprechen.
- relevante Einwände des Patienten gegen die Fortführung der Therapie sprechen.
- das Therapiemanagement keine Fortführung der Therapie erlaubt, etwa bei Fehlen hinreichender Adhärenz/Compliance.
- die gesetzten Therapieziele nach einer realistischen Behandlungsphase (vgl. Konsensuspapier Therapieziele) nicht erreicht werden.

7.6 Besonderheiten des Langzeitmanagements

Praxisfrage: Wie ist die Arzneimittelverordnung im Langzeitmanagement zu gestalten?

Die Arzneimitteltherapie der Psoriasis ist grundsätzlich im Lichte des chronischen Verlaufes dieser Erkrankung zu sehen. Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ist mit einem jahrzehntelangen Bedarf nach Systemtherapie zu rechnen. Dementsprechend ist bereits die Induktionstherapie als Beginn einer Langzeitbehandlung anzusehen. Längere Therapiepausen von laufender Behandlung haben sich im Großteil der Fälle bei Langzeittherapie nicht als sinnvoll erwiesen. Bei ansonsten aktiver Psoriasis-Arthritis können sie als relative Kontraindikation angesehen werden.

7.7 Bewertung der Wirksamkeit

Praxisfrage: Wie bewerte ich die Wirksamkeit der Systemtherapie und wann ist die Therapie anzupassen?

Nach den nationalen und internationalen Leitlinien sowie dem europäischen Konsensus zu Therapiezielen bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris sind die folgenden Toleranzgrenzen als

Therapieziele aufgrund einer individuellen Vereinbarung mit dem Patienten anzustreben:

PASI-50/-75/-90 nach zwölf bis 16 Wochen

Im Langzeitverlauf ist auf das Erreichen von mindestens PASI-75 hinzuwirken, wobei in die Bewertung der Wirksamkeit auch das Maß der gewonnenen Lebensqualität einzubeziehen ist. Dieses wird mit dem DLQI oder einem vergleichbaren validierten Instrument erfasst. Bleibt bei Verbesserung des PASI unter 75 die Lebensqualität weiterhin relevant eingeschränkt (DLQI über 5), so spricht dies gegen die Fortführung der Therapie. Optimaler Zielbereich des DLQI ist 0 oder 1.

Die genannten PASI-Werte sind relative Größen, die sich auf einen Ausgangswert beziehen. Für den Langzeitverlauf gibt es bisher keine eindeutigen Empfehlungen, wie mit der Taxierung des Ausgangswertes (sog. „Baseline“) umzugehen ist, wenn dieser im Zuge von Therapiewechseln nicht wieder erreicht wird. Aus diesem Grund ist der absolute Ziel-PASI-Wert ebenfalls in die Bewertung der Wirksamkeit einzubeziehen. Dieser sollte – je nach erreichter Lebensqualität und Patientenpräferenz sowie dem Ausgangswert – in den Bereich zwischen 0 und 5 geführt werden.

Bei Therapiewechseln wegen sekundären Wirkverlustes sollte der ursprüngliche Schweregrad vor Ersteinstellung als Referenz genommen, aber im Interesse der Patientengesundheit nicht wieder auf Erreichen einer maximalen Verschlechterung gewartet werden.

7.8 Kriterien der Risiken und Nebenwirkungen

Praxisfrage: Welche Kriterien sind bei der Bewertung potenzieller Risiken und Nebenwirkungen der Behandlung als Ausschlussgrund einer Therapie relevant?

Die Nebenwirkungen, Kontraindikationen und aus Patientensicht weiteren relevanten Nachteile der Therapie sind obligat in die Kriterien der Verordnung einzubeziehen.

Bei absoluten Kontraindikationen darf das Medikament keinesfalls eingesetzt werden, bei relativen Kontraindikationen ist in der individuellen Situation eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Kostenabwägung durchzuführen und die Entscheidung hinreichend abzustimmen. Dabei ist die Sachlage dem Patienten ausreichend zu erklären, und sein Votum muss in die Entscheidungsfindung eingehen.

Eine listenartige Definition relativer Kontraindikationen a priori ist nicht mit der gebotenen Sorgfaltspflicht individueller medizinischer Entscheidungen vereinbar.

Bezüglich der Bewertung von Nebenwirkungen ist dem Anspruch des Patienten auf eine sichere, das Maß der subjektiven Belastung nicht relevant überschreitende Behandlung Rechnung zu tragen. Auch hier ist die individuelle Patientenpräferenz in die Entscheidung einzubeziehen.

7.9 Patientenpräferenzen

Praxisfrage: Welche Bedeutung haben Patientenpräferenzen bei der Wahl der zweckmäßigen Systemtherapie?

Das deutsche Sozialgesetz wie auch die Willensbildung in Politik und Selbstverwaltung betonen die Notwendigkeit einer patientenzentrierten, partizipativen Entscheidungsfindung medizinischer Entscheidungen. Patientenpräferenzen kommt somit eine relevante Bedeutung in der Wahl der therapeutischen Optionen zu, wengleich auch die medizinische Rationale in die Entscheidung eingehen muss.

Beispiele für eine entsprechende Abwägung bei konventionellen Systemtherapeutika:

- Indikationsprüfung für Methotrexat bei Kinderwunsch: Hier ist bei bestehendem Kinderwunsch für Patienten beiderlei Geschlechtes ausweislich gegen das Präparat zu entscheiden.
- Indikationsprüfung für Ciclosporin bei arteriellem Hypertonus: Angesichts des Risikopotentials für Ciclosporin und der Vielzahl inzwischen verfügbarer antipsoriatischer Therapieoptionen ohne prohypertensive Nebenwirkungen liegt hier für Ciclosporin eine relative Kontraindikation vor. Besteht auch bei gut eingestelltem arteriellen Hypertonus der begründete Verdacht, dass es unter einer Ciclosporin-Therapie der Psoriasis zur erneuten Entwicklung eines Hypertonus kommen kann, sollte dies als relative Kontraindikation angesehen und im Falle verfügbarer Alternativen von der Initiierung einer Ciclosporin-Therapie abgesehen werden.
- Indikationsprüfung für Fumarsäureester und Apremilast: Patienten mit bekannten gastrointestinalen Beschwerden haben Anspruch auf eine Therapieanpassung ohne diese Medikamente.
- Alle Systemtherapeutika: Bestehen beim Patienten trotz sorgfältiger Aufklärung und Erläuterung der Nutzen und Risiken aller leitliniengerechten Therapien weiterhin schwere Vorbehalte gegen ein Arzneimittel und lehnt er dessen Anwendung ab, so ist von der Verordnung abzusehen.

Die Ablehnung eines einzelnen Arzneimittels durch den Patienten mit plausiblen subjektiven Gründen mindert nicht seinen sozialrechtlichen Anspruch auf die weitere Behandlung.

7.10 Entscheidungsaspekte nach Zulassungstext

Praxisfrage: Wie ist die Interpretation des Zulassungstextes angesichts unklarer Formulierungen?

Die Zulassungstexte sind bei der Verordnung grundsätzlich genauestens einzuhalten. Für die Verordnung konventioneller Antipsoriatika gelten dabei folgende Sachverhalte:

- Die Zulassungstexte unterscheiden sich insbesondere bei den alten Präparaten von der modernen Diktion. So sind sowohl Methotrexat wie auch Ciclosporin und Retinoide nur für die schwere, aber nicht mittelschwere bis schwere Psoriasis zugelassen. Für Ciclosporin und Retinoide liegt zudem keine Zulassung bei gleichzeitiger Psoriasis-Arthritis vor.
- Die Zulassungstexte sind bei der Indikationsstellung und Verordnung um die Empfehlungen der Leitlinie zu ergänzen. Diese S3-Leitlinie bezieht sich allerdings nur auf die Induktionstherapie, d. h. die ersten zwölf bis maximal 24 Wochen der Therapie. Weitere Empfehlungen können nur aus der internationalen Literatur entnommen werden.
- Die Einstellung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris mit Systemtherapeutika muss dem Langzeitverlauf der Erkrankung Rechnung tragen. Einstellungen auf nur temporär zugelassene oder im Risikoprofil nicht nachhaltige Medikamente haben in der Langzeitplanung keinen Stellenwert. Aus diesem Grunde kommt die Behandlung mit Ciclosporin, welches von der S3-Leitlinie ausdrücklich nicht zur Langzeittherapie empfohlen wird, immer dann nicht infrage, wenn Therapiezeiträume von sechs bis 18 Monaten maßgeblich überschritten werden.
- Der im Label-Text festgelegte Schweregrad der Psoriasis bei schwerer Form wird national und international uneinheitlich verwendet. Am häufigsten wird für „schwer“ in Abgrenzung zu „mittelschwer“ ein PASI von über 20 eingesetzt. Demnach ist eine mittelschwere Psoriasis durch einen PASI-Wert von über 10 bis 20 gekennzeichnet. Eine Höherbewertung entsteht dann, wenn besonders schwierige Behandlungssituationen auch bei geringerem PASI vorliegen (vgl. europäisches Konsensuspapier zu Therapiezielen), ferner bei hohen Einbußen der Lebensqualität (z. B. DLQI über 10).
- Wirtschaftliche Ordnungsweise in der systemischen Psoriasis-Therapie: Nach dem grundsätzlichen Wirtschaftlichkeitsgebot liegt eine Wirtschaftlichkeit dann vor, wenn der notwen-

dige Therapieziel mit dem geringstmöglichen ökonomischen Aufwand erreicht wird und daraus keine Nachteile für das Wohl und für die Sicherheit des Patienten entstehen.

In der Systemtherapie der Psoriasis ist somit der therapeutische Patientennutzen in Form einer Reduktion von Schweregrad und Verbesserung der Lebensqualität als Outcome zwingend in die Kosten-Nutzen-Entscheidung einzubeziehen. Im Einzelfall kann dies heißen, dass eine nach Tageskosten teurere Therapie wirt-

schaftlicher ist als eine nach Tageskosten primär billigere Therapie. Vor diesem Hintergrund sind sowohl in der First-Line-Therapie wie auch in der Second-Line-Therapie die Erwartungen an die Ansprechrate in Relation zur Sicherheit und zu den Kosten in die Therapiewahl mit einzubeziehen. Dies geschieht auf der Basis publizierter Literatur, die jedoch stets an den Einzelfall anzupassen ist. Für eine Listenmedizin mit präformierten Standards gibt es keine hinreichende Rationale und Evidenz.

Hamburg, 1. März 2017

Für alle Koautoren



Prof. Dr. M. Augustin
Direktor IVDP/CVderm



Prof. Dr. A. Enk
Präsident DDG



Dr. K. Strömer
Präsident BVDD



PD Dr. M. A. Radtke
Vorstand PsoNet

Autoren und Affiliierungen

Augustin M¹, Enk A², von Kiedrowski R³, Körber A⁴, Maaßen D⁵, Mrowietz U⁶, Peter RU⁷, Reich K⁸, Strömer K⁹, Taçi D¹⁰, Vanscheidt W¹¹, Wüstefeld M¹², Radtke MA¹

- | | |
|---|--|
| 1 Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg | 7 Gefäß- und Hautzentrum Blaustein, Blaustein |
| 2 Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg | 8 Dermatologische Praxis, Hamburg |
| 3 Dermatologische Praxis, Selters | 9 Dermatologische Praxis, Mönchengladbach |
| 4 Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen | 10 Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck |
| 5 Dermatologische Praxis, Maxdorf | 11 Dermatologische Praxis, Breisach/Rhein |
| 6 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel | 12 Kanzlei für Medizinrecht, Köln |

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Matthias Augustin
m.augustin@uke.de

Zu zitieren als:

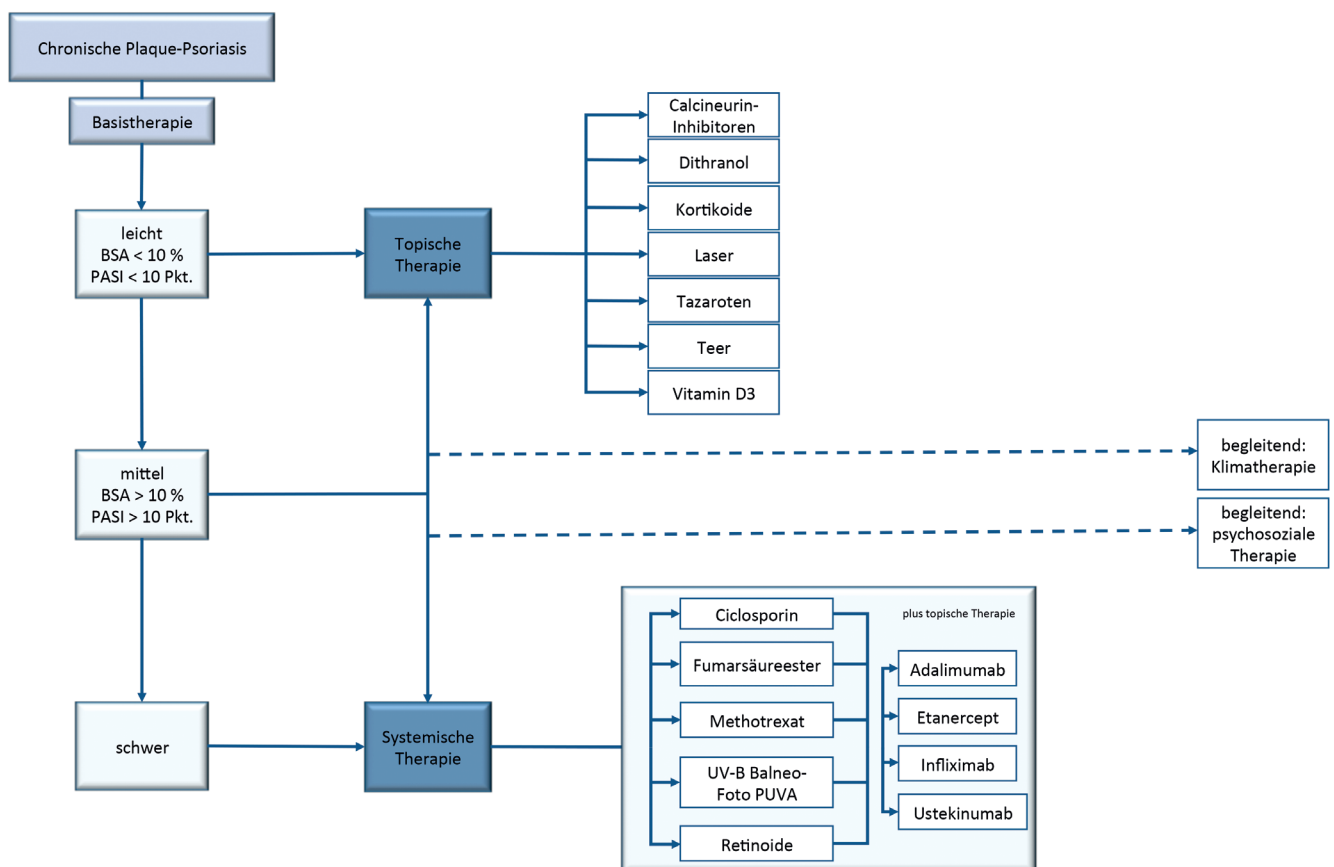
Augustin M et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. PsoNet Magazin 2017; 4 (Supplemental 1): 1-28.

Literatur

- [1] Augustin M et al. Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014.
- [2] Augustin M et al. Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216 (4): 366-372.
- [3] Blome C et al. Time Needed for Treatment is the Major Predictor of Quality of Life in Psoriasis. *Dermatology* 2010; 221 (2): 154-159.
- [4] Schoeffski O et al. Krankheitskosten und Lebensqualität bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris in Deutschland: Eine multizentrische Studie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5 (3): 209-219.
- [5] Kimball AB et al. Psoriasis: is the Impairment to a Patient's Life Cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (9): 989-1004.
- [6] Augustin M et al. Psoriasis verursacht hohe Kosten, mindert die Produktivität am Arbeitsplatz und verringert die Lebensqualität. *Akt Dermatol* 2011; 37 (10): 353-359.
- [7] Berger K et al. Cost-of-Illness in Patients with Moderate and Severe Chronic Psoriasis Vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3 (7): 511-518.
- [8] Sohn S et al. Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144.
- [9] Augustin M et al. Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 147-151.
- [10] Augustin M et al. Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. *Br J Dermatol* 2010; 162 (3): 633-636.
- [11] Augustin M et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.
- [12] Reich K et al. Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160 (5): 1040-1047.
- [13] Radtke MA et al. Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (6): 683-691.
- [14] Radtke MA et al. Früherkennung der Komorbidität bei Psoriasis: Konsensusempfehlungen der Nationalen Konferenz zur Versorgung der Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13 (7): 674-690
- [15] WHO: World Health Assembly resolution WHA 67.9 vom 24.05.2014.
- [16] Nast A et al. German S3 – Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris (Short Version). *Arch Dermatol Res* 2012; 304 (2): 87-113.
- [17] EMA-Zulassungstexte. www.ema.europa.eu; letzter Zugriff 06.02.2016.
- [18] Fachinformationen der Antipsoriatika. www.fachinfo.de; letzter Zugriff 03.04.2016.
- [19] Mrowietz U et al. Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol* 2014; 23(10): 705-709.
- [20] Mrowietz U et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303 (1): 1-10.
- [21] Schaefer I et al. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and Patient-Reported Outcomes in Psoriasis Treatment. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (1): 62-67.
- [22] Radtke MA et al. Evaluation of Quality of Care and Guideline-compliant Treatment in Psoriasis: Development of a New System of Quality Indicators. *Dermatology* 2009; 219 (1): 54-58.
- [23] Augustin M et al. Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland – Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (8): 640-646.
- [24] Radtke MA et al. Welchen Einfluss haben regionale Faktoren auf die Versorgung der Psoriasis in Deutschland? *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 (7): 516-524.
- [25] Augustin M et al. German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (1): 48-57.
- [26] Reich K et al. Drug Safety of Systemic Treatments for Psoriasis: Results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 875-883.
- [27] Augustin M et al. Leitfaden zur Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen dermatologischen Therapie. Hamburg 2012.
- [28] Augustin M et al. Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland – Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (9): 648-655.
- [29] Augustin M et al. Arzneimittelversorgung von Kindern mit Psoriasis in Deutschland. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (8): 751-755.
- [30] Augustin M et al. Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (10): 833-839.
- [31] WHO 2016. Global report on psoriasis.
- [32] Augustin M et al. Psoriasis White Paper - A Framework for Improving the Quality of Care for People with Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl 4): 1-16.
- [33] Gisondi P et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (1): e30-41.
- [34] Maza A et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25 Suppl 2: 19-27.
- [35] Issa N et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Arzneimittel J Nephrol*. 2013;37 (6):602-612.
- [36] Nast A et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (12): 2277-2294.
- [37] KBV: Wirkstoff Aktuell: Ustekinumab. www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/ustekinumab_wa.pdf; letzter Zugriff 04.06.2016.
- [38] Garcia-Doval I et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol* 2012; 148 (4): 463-470.
- [39] Radtke MA et al. Treatment Goals in Psoriasis Routine Care. *Arch Dermatol Res* 2015; 307 (5): 445-449.
- [40] Nast A, et al. S3 - Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris (English Version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (Suppl 2): S1-S95.
- [41] Kiedrowski Rv et al. Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris 2016. https://www.onkoderm.de/wp-content/uploads/sites/109/2016/07/Behandlungspfad-Psoriasis_FINAL_onkoderm.pdf; letzter Zugriff: 11.01.2017.
- [42] Blome C et al. Dimensions of Patient Needs in Dermatology: Subscales of the Patient Benefit Index. *Arch Dermatol Res* 2011; 303 (1): 11-17.
- [43] Augustin M et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res* 2016; 308 (6): 389-400.

Anlage 1

Therapiealgorithmus nach geltender S3-Leitlinie in der Induktionstherapie der Psoriasis vulgaris (Aktualisierung 2017/18 in Vorbereitung)

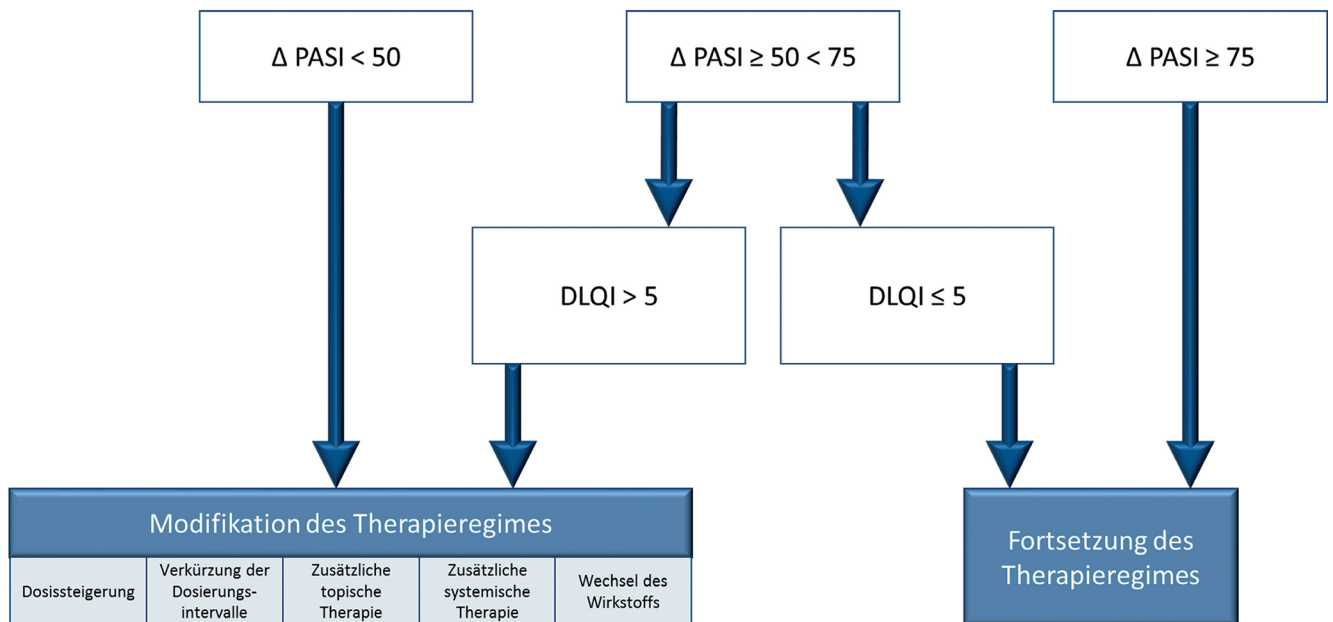


[mod. nach 40]

Anlage 2

Algorithmus der Therapieziele bei Psoriasis nach geltendem europäischen Konsensuspapier

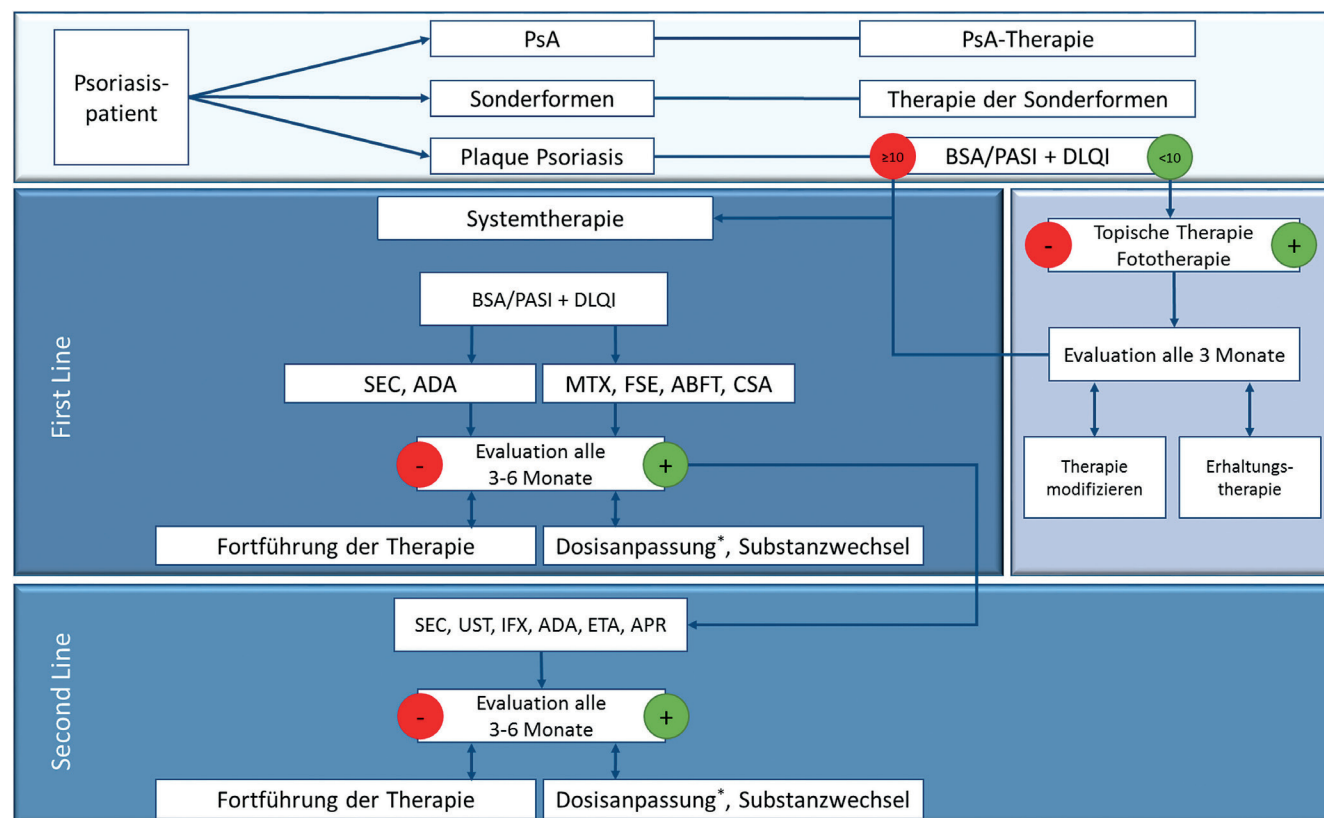
Europäische Konsensuskonferenz 2010



[mod. nach 20]

Anlage 3

Auszug aus dem empfohlenen Behandlungspfad der Psoriasis vulgaris



Legende:

ABFT ambulante Balneofototherapie
ADA Adalimumab
APR Apremilast
CSA Ciclosporin
ETA Etanercept

FSE Fumarsäureester
IFX Infliximab
MTX Methotrexat
PsA Psoriasis-Arthritis
SEC Secukinumab
UST Ustekinumab

* im Rahmen der Fachinformation
 + besser
 - schlechter

Anlage 4

Auszug aus der Bewertung des relevanten therapeutischen Nutzens antipsoriatischer Therapien im WHO Global Report Psoriasis 2016 (Daten aus Deutschland; n=4.458)



[mod. nach 31, 41–43]

Anlage 5

Zulassungstexte der Systemtherapeutika bei Psoriasis vulgaris: Indikationen

Wirkstoff (Präparat)	First Label	Second Label	Indikationstext zur Psoriasis nach Fachinformationen	Indikationstext EMA für Psoriasis	Kommentare
ACITRETIN (u. a. Neotigason®)	●		Acicutan • großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis • Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen Neotigason® Symptomatische Behandlung schwerster, therapieresistenter Verhornungsstörungen wie Psoriasis vulgaris, besondere erythrodermatische und pustulöse Formen, Hyperkeratosis palmoplantaris, Pustulosis palmoplantaris, Ichthyosis, M. Darier, Pityriasis rubra pilaris, Lichen ruber planus der Haut und Schleimhaut	–	Acitretin wird von der S3-Leitlinie nicht als Monotherapie der Psoriasis vulgaris empfohlen. In Kombination mit PUVA (Re-PUVA) ebenfalls kein Therapiestandard.
APREMILAST (Otezla®)		●	(...) der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.	Moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporin, methotrexate or psoralen and ultraviolet-A light (PUVA)	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie.
CICLOSPORIN (u. a. Immunosporin®)	●		(...) von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	–	Ciclosporin wird von der S3-Leitlinie nicht zur Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris empfohlen.
FUMARSÄURE-ESTER (Fumaderm®)	●		(...) von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist.	–	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der First-Line-Therapie.
METHOTREXAT (u. a. Lantarel®)	●		Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	–	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der First-Line-Therapie.
ADALIMUMAB (Humira®)	●	●	(...) der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (...) der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Fototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.	Treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy, including cyclosporin, methotrexate or psoralen and ultraviolet-A light (PUVA)	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der First-Line-Therapie.
ETANERCEPT (Enbrel®)		●	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (...) der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.	Treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy, including cyclosporin, methotrexate or psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) Paediatric plaque psoriasis (age 6 years and above) The recommended dose is 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie.
INFLIXIMAB (Remicade®)		●	(...) der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.	Treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporin, methotrexate or PUVA Remicade should be administered • in combination with methotrexate or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie.
IXEKIZUMAB (Taltz®)	●		(...) für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Taltz® is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.	–
SECUKINUMAB (Cosentyx®)	●		(...) für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Cosentyx® is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der First-Line-Therapie.
USTEKINUMAB (Stelara®)		●	(...) erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett-A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (...) der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Fototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben.	Treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including cyclosporin, methotrexate (MTX) or PUVA (psoralen and ultraviolet-A).	Bisher in den Leitlinien keine Angabe zur Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie.

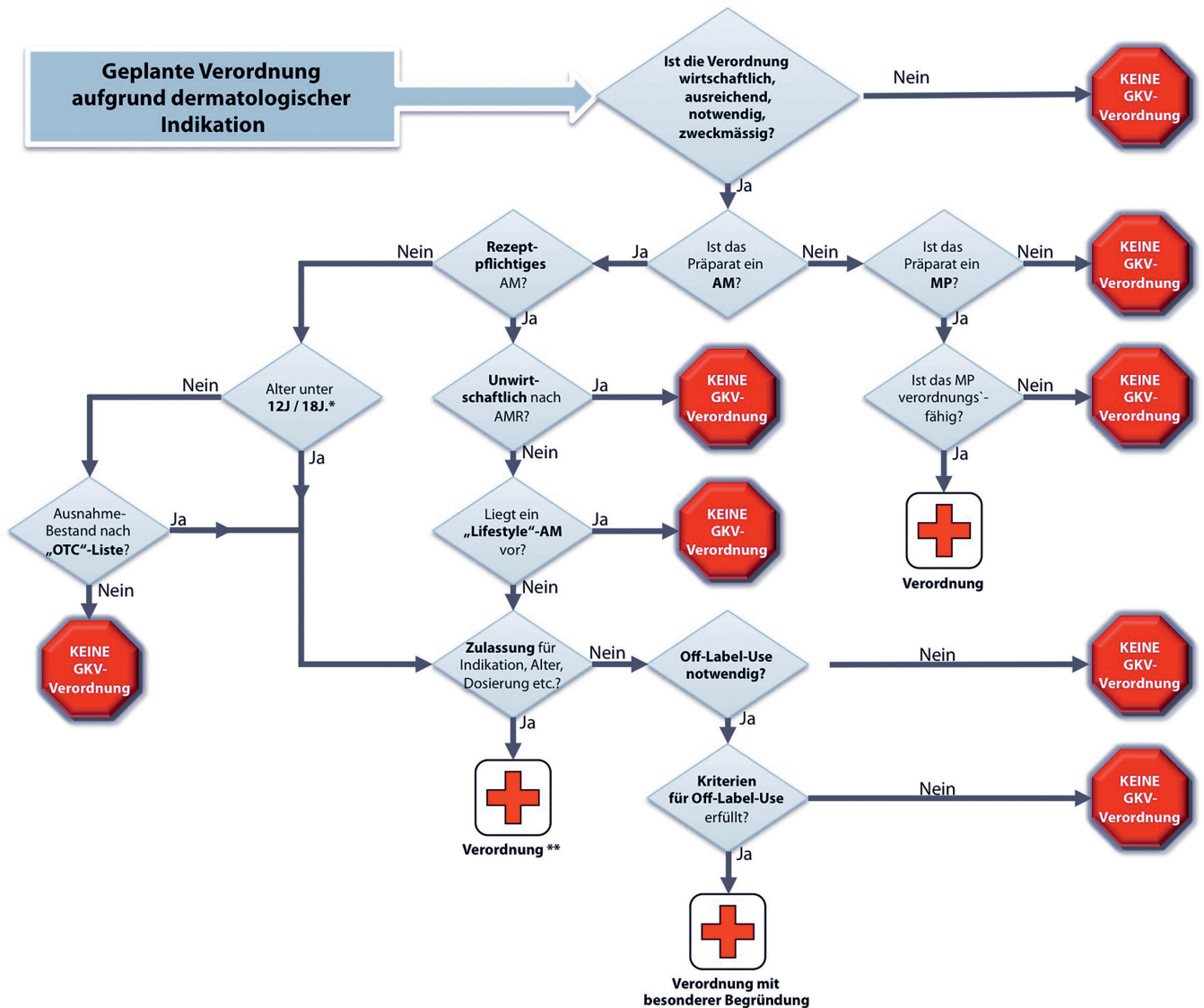
Anlage 6

Zulassungstexte der Systemtherapeutika bei Psoriasis-Arthritis: Indikationen

Wirkstoff (Präparat)	First Label	Second Label	Indikationstext zur Psoriasis nach Fachinformationen	Indikationstext EMA für Psoriasis	Kommentare
APREMLAST (Otezla®)		●	Otezla® allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	(...) alone or in combination with Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior DMARD therapy	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
LEFLUNOMID (Arava®)	●		Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver rheumatoider Arthritis, • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica). 	–	Keine klinisch relevante Wirksamkeit bei Psoriasis der Haut.
METHOTREXAT (u. a. Lantarel®)	●		Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.	–	Datenlage zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis nicht eindeutig.
ACITRETIN (u. a. Neotigason®)			keine Zulassung bei Psoriasis-Arthritis	–	–
CICLOSPORIN (u. a. Immunosporin®)			keine Zulassung bei Psoriasis-Arthritis	–	–
FUMARSÄURE-ESTER (Fumaderm®)			keine Zulassung bei Psoriasis-Arthritis	–	–
ADALIMUMAB (Humira®)		●	Humira® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.	Treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease modifying antirheumatic drug therapy has been inadequate.	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
CERTOLIZUMAB (Cimzia®)		●	Cimzia® ist in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden.	Cimzia®, in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Cimzia® can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
ETANERCEPT (Enbrel®)		●	Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel® verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.	Treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease modifying antirheumatic drug therapy has been inadequate. Enbrel® has been shown to improve physical function in patients with psoriatic arthritis, and to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease.	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
GOLIMUMAB (Simponi®)		●	Simponi® ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi® verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.	Simponi®, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Simponi® has been shown to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease and to improve physical function.	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
INFLIXIMAB (Remicade®)		●	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade® sollte verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Methotrexat • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Remicade® verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtyp der Krankheit belegt wurde.	Remicade® is indicated for treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Remicade® should be administered <ul style="list-style-type: none"> • in combination with methotrexate • or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated. 	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
SECUKINUMAB (Cosentyx®)		●	Cosentyx®, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.	Cosentyx®, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate.	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.
USTEKINUMAB (Stelara®)		●	Stelara® ist allein oder in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist.	Stelara®, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate.	Platzierung innerhalb der Second-Line-Therapie bisher nicht konsentiert.

Sachgerechte Arzneimittelverordnung in der vertragsärztlichen Versorgung

Algorithmus aus dem „Leitfaden zur sachgerechten Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Praxis“ (abrufbar unter www.arzneimittleitfaden.de)



Legende:

AM	Arzneimittel
MP	Medizinprodukt
GKV-Verordnung	Verordnung zu Lasten der GKV
OTC-Liste	Liste der zugelassenen Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungs Ausschluss nach § 34 (1) SGB V

* Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und Jugendliche zwischen vollendetem Lebensjahr 12 und 18 mit Entwicklungsstörungen
 ** Ausschluss aut idem prüfen

