

Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis vulgaris

# Aktualisierter praxisnaher Behandlungspfad

R. von Kiedrowski, T. Dirschka, G. Krähn-Senftleben, H. Kurzen, R. Ostendorf, S. R. Quist, U. Reinhold, M. Sebastian, C. Termeer

Die Autorengruppe des bundesweiten Fachärzte-Netzwerkes Onkoderm e.V. hat unter Berücksichtigung neu zugelassener Therapieoptionen ihren Behandlungspfad aus dem Jahr 2016 aktualisiert. Sie legt damit eine konkrete Handlungsempfehlung für die ambulante Versorgung von erwachsenen Patienten mit Psoriasis vor. Diese Empfehlung basiert auf der 2017 publizierte S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Psoriasis vulgaris und gibt Empfehlungen für die Behandlung der Psoriasis, die umfassend und wissenschaftlich fundiert sind. Ergänzend werden praxisorientierte Hinweise zur Behandlung der leichten Psoriasis-Manifestationen, der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen sowie zum Management der systemischen Entzündungsaktivität auch im Hinblick auf Komorbidität gegeben. Ziel ist eine alltags-taugliche, leitliniengerechte und an den besonderen Bedingungen der Niederlassung orientierte Versorgung dieser Patienten.

Der mittelschwere und schwere Verlauf der Psoriasis (Abb. 1) und die oftmals damit einhergehende Komorbidität erfordern eine intensive Betreuung der betroffenen Patienten, ein ganzheitliches Krankheitsmanagement und ein interdisziplinäres Therapie- und Betreuungskonzept. Bei der ambulanten Versorgung mittels Koordination von Diagnostik und Therapie sollte dem behandelnden Dermatologen idealerweise



**Abb. 1:**

Beispiele einer sehr schweren Psoriasis vulgaris, PASI: 27,3, BSA 54%, DLQI 25 Fotos: Prof. T. Dirschka

eine zentrale Rolle zukommen. Die S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Psoriasis vulgaris beim Erwachsenen [1] und die S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen [2] gibt ausführliche Empfehlungen zu den Behandlungsoptionen bei

den verschiedenen Schweregraden unter Berücksichtigung des Alters der Erkrankten. Dazu gehört beispielsweise der Einsatz systemischer Therapeutika bei mittelschwer/schwerer Psoriasis. Obwohl klinisch wirksame systemische Therapieoptionen zur Verfügung stehen, geht die Versorgungsforschung heute bei etwa jedem zweiten Patienten mit mittelschwer/schwerer Psoriasis von einer medizinischen Unter- oder Fehlversorgung aus [3].

## Praxisnahes Werkzeug

Die onkoderm-Autorengruppe will einen Beitrag zur Verbesserung der

Versorgungssituation von Patienten mit Psoriasis in Deutschland leisten und ihren Kollegen in der Niederlassung, ob mit oder ohne Schwerpunkt bzw. Spezialisierung auf Psoriasis, ein praxisnahes Werkzeug an die Hand geben. Die Autoren bekennen sich dabei ausdrücklich zu den bestehenden Empfehlungen der S3- bzw. S2k-Leitlinie [1,2] die jedoch aufgrund der vielschichtigen Auswahlkriterien für die in jedem Fall individuell auszuwählende Therapie bewusst keinen strikten klinischen Algorithmus vorgeben.

Insbesondere vor dem Hintergrund der zahlreichen Neuzulassungen im Bereich der biologischen Systemtherapien in den vergangenen zwei Jahren bedarf es aber für die Anwendung in der Praxis definierter Behandlungspfade, die auch z.B. für den Abschluss von Selektivverträgen nach SGB V §140a zu besonderen ambulanten ärztlichen Versorgung Voraussetzung sind. Der neue Behandlungspfad 2019 (mehr dazu in Kapitel 4, Abb. 5) basiert auf den bereits 2011 und 2016 publizierten wissenschaftlich fundierten Expertenkonsensen [4,5], die unter Berücksichtigung seitdem neu zugelassener Therapieoptionen überarbeitet wurden. Er stellt einen therapeutischen Algorithmus ba-

sierend auf der medizinischen Indikation und dem therapeutischem Nutzen dar und soll als Entscheidungshilfe dienen, ohne Rechtssicherheit bieten zu können.

## 1. Diagnostik

### 1.1 Schweregrad

Psoriasis wird heute einhellig als Systemerkrankung verstanden, Diagnostik und Therapie müssen sich daran orientieren. Bei der Erstvorstellung eines Patienten ist zunächst die Komplexität der Erkrankung möglichst vollständig zu erfassen. Dazu gehört neben der exakten Schweregradbeurteilung (Abb. 2) auch die Berücksichtigung von Sonderformen der Psoriasis (siehe auch Kapitel 3), da diese oftmals spezielle, von dem hier dargestellten Behandlungspfad abweichende, Therapiemaßnahmen erfordern.

Zur Schweregradbestimmung bei Psoriasis vulgaris stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung. Neben der Abschätzung der betroffenen Körperoberfläche in Prozent mittels BSA (Body Surface Area), [6] hat sich international zur Bestimmung des Schweregrads der Psoriasis vulgaris der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) neben

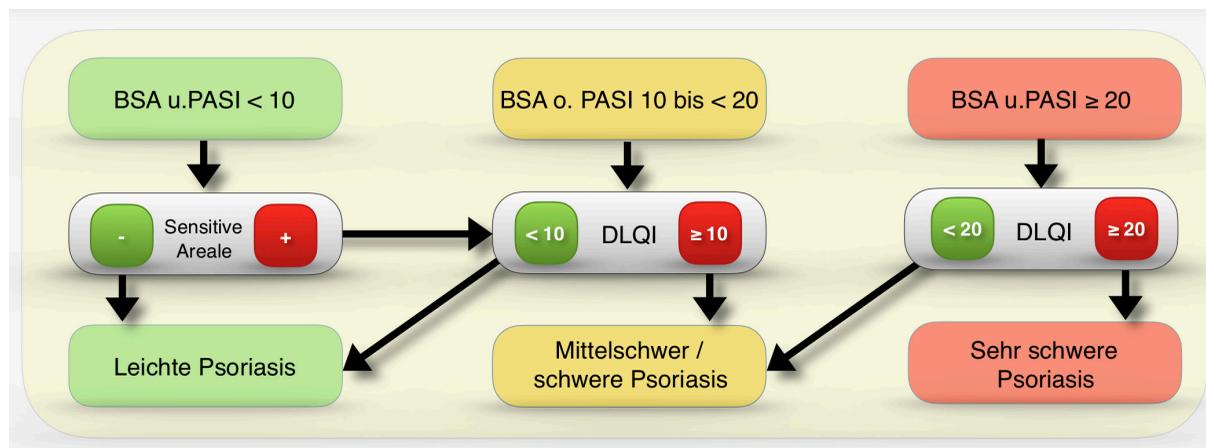
dem PGA (Physician's Global Assessment) durchgesetzt.

Die auf die Hautkrankheit bezogene Lebensqualität wird mit dem DLQI (Dermatology Life Quality Index) ermittelt. Diese Indizes lassen sich standardisiert erfassen und bei entsprechender Schulung auch regelmäßig an nicht-ärztliches Personal delegieren.

Es wird empfohlen, neben dem BSA langfristig die Bestimmung und Dokumentation von PASI und DLQI regelhaft in die Praxisorganisation zu integrieren. Nach einem europäischen Konsensuspapier [7] ist bei einem BSA von  $<10\%$  und einem PASI- und DLQI-Wert  $<10$  Punkten die Diagnose einer leichten und bei BSA oder PASI und DLQI von mehr als 10 Prozent/Punkten die Diagnose einer mittelschwer/schweren Psoriasis zu stellen (Rule of Ten, Abb.2). Bei einem BSA von mehr als 10% ist regelhaft von einer mittelschwer/schweren Psoriasis auszugehen und die Bestimmung des PASI- und DLQI-Scores immer angezeigt.

Der Vorschlag der onkoderm-Autorengruppe aus dem Jahr 2016, die Schwere weiter zu differenzieren bzw. die Einteilung zu ergänzen, hat sich in der täglichen Praxis etabliert und dazu geführt, dass bei einem BSA, PASI und DLQI  $\geq 20$  von einer

Abb. 2: Schweregradeinteilung der Psoriasis vulgaris (mod. nach [7] und ergänzt nach [8, 9]).



sehr schweren Ausprägung gesprochen wird. (Abb. 2) [5, 8]. Diese besondere Schwere deckt sich nach Meinung der Autoren mit der in der S3-Leitlinie verwendeten Definition für den Firstline-Einsatz von Biologika mit entsprechender Zulassung, „wenn konventionelle Firstline-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen“ [1], da die Krankheitschwere die Limitation für die konventionelle Systemtherapie darstellt.

Darüber hinaus ist die Berücksichtigung von besonderen Psoriasis-Manifestationen und Lokalisationen („Sensitive Areale“) wichtig, da diese die Lebensqualität in besonderem Maß beeinträchtigen können. Gerade hierfür ist die Bestimmung des DLQI hilfreich, da er die Schwere der Erkrankung besser widerspiegelt. So wird zum Beispiel ein ausgeprägter Befund an Händen und/oder Gesicht aufgrund der geringen betroffenen Fläche einen niedrigen PASI (PASI <10) ergeben, der Leidensdruck im sozialen und beruflichen Umfeld – häufig kombiniert mit der Gefahr des Arbeitsplatzverlustes – hingegen zu einem hohen DLQI-Wert führen.

Psoriasis-Manifestationen und Lokalisationen („Sensitive Areale“), die zu einem Upgrading der Schweregradeinteilung führen sollten, sind [7]:

1. deutlich sichtbare Körperregionen, wie Gesicht und Kopf, Unterarme, Hände und Fingernägel,
2. intertriginöse Körperregionen, wie Rima ani, Bauchfalten oder die submammären Bereiche, die ein erhöhtes Irritationspotential aufweisen und dadurch schmerzhaft sein können,
3. der Genitalbereich,
4. Plantarregion, häufig kombiniert mit ausgeprägter Rhagadenbildung im Fersenbereich und häufig infolgedessen schmerzbedingter Einschränkung der Gehstrecke.

Gemäß europäischem Konsens

## Inhaltsverzeichnis

1. Diagnostik	
1.1 Schweregrad	2
1.2 Komorbidität	4
1.3 Screening und Verlaufsbeobachtung	6
2. Therapieziele und Indikationsstellung	7
3. Topische Therapie und Fototherapie	
3.1 Grundsätzliches	8
3.2 Spezielle Lokalisationen	8
3.3 Fototherapie	8
4. Systemische Therapie	
4.1 konventionelle Systemtherapeutika	9
Infobox: AMNOG	10
4.2 PDE4	11
4.3 Biologika	11
4.4 Biosimilars	16
5. Kinder und Jugendliche mit Psoriasis	17
6. Psoriasis-Arthritis	18
7. Herausforderungen annehmen	
7.1 Schübe	19
7.2 Therapieunterbrechung	20
7.3 Therapieumstellungen	20
7.4 Praxis- und Versorgungsmanagement	20
7.5 Kodierung der Psoriasis	21
7.6 Vertrag zur besonderen Versorgung	21
8. Fazit	22
9. Literatur	23

stellt zudem das unzureichende Ansprechen auf eine adäquate Lokalthherapie [7,19] ein Upgrade-Kriterium dar. Weiterhin schlägt die Autoren-Gruppe vor, ein Upgrading auch zu erwägen, wenn spezielle Lokalisationen die Berufstätigkeit beeinträchtigen.

Für die Patienten so wichtige Symptome wie Juckreiz, Brenngefühl und Schmerz oder andere Missempfindungen werden von den etablierten Instrumenten ebenfalls bislang nur indirekt und nicht standardisiert erfasst. Diese Symptome beeinflussen den DLQI nur in Frage 1. Sie sind damit „unterrepräsentiert“ und gehen nicht separat

in die Beurteilung der Krankheitschwere ein. Die Autoren befürworten daher die Entwicklung von einfachen und praktikablen Scores, mit denen auch diese Symptome abgebildet werden.

Aktuell empfiehlt das onkoderm-Autorenteam die Verwendung einer visuellen Analogskala (VAS) mit einer Bandbreite von 0-10 Pkt.. Als Neuerung in der Schweregrad-Bestimmung weisen die Autoren daraufhin, dass der DLQI auch zu einem Downgrade des Psoriasis-Schweregrades führen kann, wenn die Psoriasis-spezifische Lebensqualität jeweils in der nächst tieferen 10er-Skalierung liegt. Dies kann

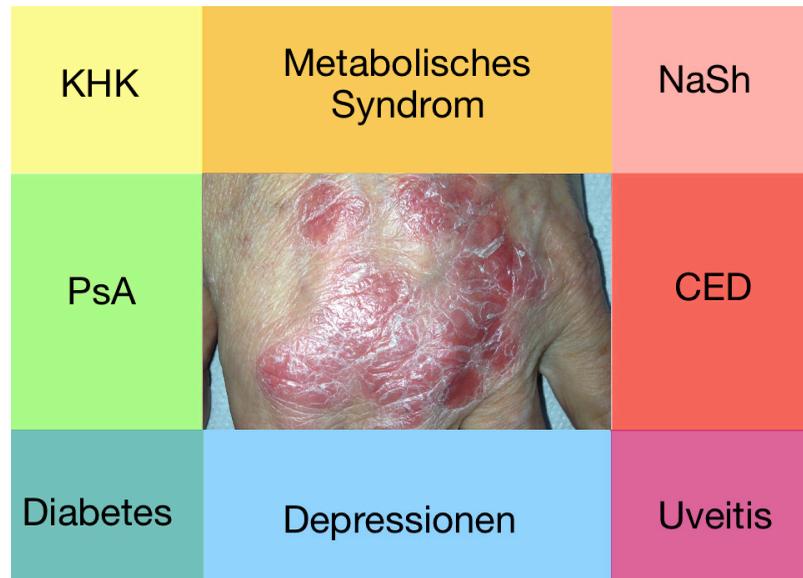
z.B. durch das Lebensalter und/oder das soziale und berufliche Umfeld bedingt sein.

## 1.2 Komorbidität

Die mittelschwer/schwere Psoriasis ist in besonderem Maße mit Komorbidität verknüpft. Als wichtigste Begleiterkrankung gilt es dabei, Gelenkbeteiligungen abzufragen und interdisziplinär abzuklären, da diese häufige Komorbidität erheblich das therapeutische Konzept beeinflusst (Abb. 3, siehe auch Kapitel 6 und Abb. 6).

Die neuen Erkenntnisse zu kardiovaskulären und gastrointestinalen Komorbiditäten haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass systemtherapierende Dermatologen Aufgaben in Screening und interdisziplinärem Management dieser Erkrankungen – und damit hausärztliche Aufgaben – übernehmen (Tab. 1) [10, 11].

Abb. 3: Die wichtigsten Begleiterkrankungen bei Psoriasis vulgaris\*



NaSh = nicht alkoholische Steatosis hepatis, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, KHK = koronare Herzerkrankung, PsA = Psoriasis-Arthritis  
\*modifiziert nach [12]

## Impressum:

**onkoderm**  
www.onkoderm.de

Herausgeber  
onkoderm e.V.  
August-Bebel-Straße 36  
15517 Fürstenwalde/Spree  
www.onkoderm.de

Verantwortlich im Sinne des  
Presserechts:  
Dr. med. Ralph von Kiedrowski  
Leiter der AG Psoriasis  
onkoderm e.V.  
Kirchstraße 1  
56242 Selters  
Tel.: 02626/921450  
vonkiedrowski@onkoderm.de

Gestaltung und  
Druckvorlagenherstellung:  
Ralf Blumenthal  
Hinter den Hecken 6  
53881 Euskirchen  
Mob.: 0152 0315 8828  
bluralf@gmail.com

Psoriasis ist ein unabhängiger Risikofaktor für Myokardinfarkt. Bei schwerer Psoriasis tritt ein Myokardinfarkt 1,70x häufiger auf. Bei schwerer Psoriasis tritt ein Apoplex 1,56x häufiger auf, für die Entwicklung eines MC besteht ein 3x höheres Risiko. [13-17]

Das Erfassen von Komorbidität gemäß der Konsensusempfehlungen der Nationalen Konferenz zur Versorgung der Psoriasis sollte für arterielle Hypertonie, Metabolisches Syndrom, (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), nichtalkoholische Steatosis hepatis (NaSh), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Depression bei leichter Psoriasis vulgaris jährlich, bei mittelschwer/schwerer und sehr schwerer Psoriasis halbjährlich erfolgen. Die Entwicklung einer PsA sollte halbjährlich kontrolliert werden. Eine Hautkrebsfrüherkennung sollte jährlich erfolgen (Tab. 1) [11]. Die vorgeschlagenen Screeningparameter beinhalten weitere Faktoren, die zur Abklärung eines Me-

tabolischen Syndroms notwendig sind. Psoriateriker mit einem Metabolischen Syndrom sollten aufgrund Ihres kardiovaskulären Risikos immer internistisch mitbetreut werden (Tab. 1).

Es gibt zunehmend Daten, dass Biologika-Therapien kardioprotektiv wirken und die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit schwerer Psoriasis senken können. Unterschiedliche immunologische, u.a. anti-inflammatorische Mechanismen werden diskutiert.

Es muss in weiteren Studien geklärt werden, ob Biologika-Therapien bei kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. bereits bestehenden Erkrankungen vorrangig einzusetzen sind und welche Substanzgruppe die überlegene ist. Ferner muss geklärt werden, ob durch frühzeitigen Einsatz von Biologika-Therapien sowohl bei leichter als auch bei mittelschwer/schwerer Psoriasis das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen gesenkt, bzw. deren Verlauf bei frühzeitigem

Tab. 1: Patientenmanagement der Komorbidität

Erkrankung, ICD-Kodierung	Anamnese/Symptomatik	interdisziplin. Patientenmanagement
Uveitis, H20.0	„rotes Auge“, Schmerzen, Lichtempfindlichkeit, Verschwommen sehen, Punkte sehen, Visusminderung	-> Ophthalmologie
Depression, F32.9 Angststörung, F41.1	Anamnese: Zwei-Fragen-Test (1), hoher DLQI,	-> Allgemeinmedizin -> Psychiatrie
Metabolisches Syndrom, E88.9 Adipositas, E66.0-2 Arterielle Hypertonie, I10.00 Dyslipidämie, E78.5 Diabetes mellitus I, E10.0-9 Diabetes mellitus II, E11.0-9	Anamnese Bauchumfang: Frauen >88 cm, Männer >102 cm Blutdruckmessung: >140/90 mmHg Labor: HbA1c >6,5%, Ges. Cholesterin >240mg/dl, Triglyceride >200 mg/dl	-> Allgemeinmedizin -> Innere Medizin  Screening bei leichter Psoriasis jährlich, bei schwerer Psoriasis halbjährlich.
kardiovask. Ereignisse, I25.9 Atherosklerose, I70.9 Myokardinfarkt, I25.29 Apoplex, I64	Anamnese bestehende Medikation Metabolisches Syndrom	-> Allgemeinmedizin -> Innere Medizin -> Kardiologie
chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED): MC, K50.9 Colitis ulcerosa, K51.9	chronische Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Nebenbefunde (2)	-> Allgemeinmedizin -> Gastroenterologie  halbjährliche Abfrage
Niereninsuffizienz N18.9	Nierenwerte orientierend (GFR)	-> Allgemeinmedizin -> Nephrologie
Psoriasis-Arthritis (PsA) L40.5†, M07.0*, M07.3*	Anamnese, (3) Caspar-Kriterien, alternativ Gepard-Fragebogen	-> Rheumatologie -> Radiologie halbjährlich
Hautkrebs, C43, C44	Anamnese Z.n. Fototherapien Z.MTXn. Ciclosporin A	jährliche Hautkrebsfrüherkennung
Lymphom, L85.9	B-Symptomatik, Lymphknotenschwellung	bei systemtherapierter Psoriasis halbjährlich
<p>(1) Depression Zwei Fragen-Test: 1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos? 2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?</p> <p>(2) chronisch entzündliche Darmerkrankungen [17] Chronische Diarrhoe (&gt;3 Fäzes/ Tag und &gt;4 Wochen) und &gt;1 der folgenden Symptome: Blut im Stuhl, Schmerzen oder Blutung bei Darmperistaltik, schmerzhafter Stuhlgang, Schmerzen vor allem im re. Unterbauch, Gewichtsverlust, Analfistel, Temperatur &gt;37,8 Grad Celsius während 7 Tagen ferner: Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum, Aphten, Uveitis, Iritis, Arthritis, Arthralgien,</p> <p>(3) Psoriasis Arthritis [18] Wiederholte Gelenkschmerzen in den letzten 5 Jahren? Wiederholte Gelenkschwellungen in den letzten 12 Monaten? Morgensteifigkeit in den letzten 12 Monaten? Enthesitis: Schmerzen an Sehnenansätzen, Fersenschmerz in den letzten 12 Monaten? Daktylitis: Wiederholte Schwellungen und Schmerzen eines ganzen Fingers/Zehs in den letzten 12 Monaten? entzündlicher Kreuzschmerz: Wiederholte tiefsitzende Kreuzschmerzen von mind. 3 Monaten Dauer, schleicher Beginn, Morgensteifigkeit, Besserung bei Bewegung, CASPAR-Kriterien</p>		

**Tab. 2:** Checkliste Screening und Monitoring zur systemischen Therapie**1. Screening beim Erstkontakt**

Bewährt hat sich ein Anamnesebogen zum Download auf der Praxiswebsite, den der Patient – u.U. gemeinsam mit seinem Hausarzt – ausfüllen und zum Erstkontakt mitbringen kann.

- Basisdaten (Größe, Gewicht, BMI oder Bauchumfang, Hip-Waist-Ratio)
- RR, HF
- Familienanamnese Psoriasis / Psoriasis-Arthritis
- Krankheitsdauer
- Vortherapien, wenn möglich nachvollziehbar (Vorbehandler, Entlassbriefe etc.)
- Dauermedikation
- Impfstatus
- Bekannte Begleiterkrankungen (explizit abfragen)
- Subjektiver Gelenkstatus/Anamnese/Fragebogen entsprechend des PsA-Leitfadens [18]

**2. Screening vor einer Systemtherapie und zur Verlaufskontrolle, jährlich**

Der Dermatologe steuert die Untersuchungen über Laboranforderungsbogen an Zuweiser oder Eigenlabor.

- Obligatorisch
  - HbA1c
  - Transaminasen, Laktat Dehydrogenase (LDH)
  - Tuberkulose (TB): Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), nicht für Fumarate und Apremilast
  - Röntgen-Thorax empfohlen; zwingend, wenn IGRA positiv
  - Diff.-BB
  - Nüchtern-Lipide
  - Harnsäure, Kreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
  - C-reaktives Protein (CRP)
  - Hepatitis B, Hepatitis C (Serologie)
- Fakultativ:
  - HIV-Test
  - $\beta$ -HCG/Urinstreifentest zum Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
  - ANA-Titer vor TNF $\alpha$

**3. Monitoring Systemtherapie nach der Induktionstherapie**

- Pro Quartal:
  - Zwischenanamnese alle drei Monate gezielt abfragen:
    - Infektionen
    - Änderungen der Dauermedikation
    - neue Erkrankungen, stationäre Aufenthalte
  - Routine-Labor in Abhängigkeit vom Systemtherapeutikum
    - Diff-BB, Transaminasen, LDH, Harnsäure, CRP

**Präparatespezifische Anmerkungen (siehe auch Kapitel 4):**

- Unter Fumarat-Therapie sehr engmaschig Diff. BB, für FSE alle vier Wochen, für DMF alle drei Monate, nur bei Werten <1000 alle vier Wochen. Bei Werten <700 ist die Fachinformation zu beachten.
- Unter Ciclosporin A auf Anstieg der Nierenwerte und Normotonie achten.
- Unter Methotrexat (MTX) können Leberwertsteigerungen bis zum dreifachen der Norm akzeptiert werden.
- Unter Apremilast ist laut Fachinformation keine serologische Untersuchung vorgeschrieben, das Autorenteam empfiehlt sie jedoch.

Einsatz günstig beeinflusst werden kann.

**1.3 Screening und Verlaufsbeobachtung**

In Tab. 1 sind die Empfehlungen bezüglich Komorbidität bei Psoriasis (Abb. 3) zusammengeführt worden. In der Praxis ergibt sich daraus ein möglichst einfaches, standardisiertes Management.

Vor einer systemischen Behandlung der Psoriasis sollte ein Screening und während der Therapie ein kontinuierliches Monitoring durchgeführt werden (Tab. 2). Substanzspezifische Anforderungen sind in Kapitel 4 und Tab. 4-6 dargelegt.

**Fettstoffwechsel**

Zur Risikermittlung sollte der Body Mass Index (BMI) aus Größe, Alter, Geschlecht und Gewicht des Patienten oder die Hip-Waist-Ratio (Verhältnis Hüfte/Taille) ermittelt werden, idealerweise beide Parameter. Diese einfachen und delegierbaren Untersuchungen spielen eine wichtige Rolle für die Diagnose des metabolischen Syndroms.

Ein BMI von >30 zeigt z.B. starkes Übergewicht an. Die HipWaist-Ratio (siehe [www.fettrechner.de](http://www.fettrechner.de) → Kalorienrechner → Waist to Hip Ratio) ist insofern wichtig, da für das kardiovaskuläre Risiko weniger das alleinige Ausmaß des Übergewichts (BMI) als vielmehr das Fettverteilungsmuster entscheidend ist. In Europa gilt bei Männern ein Bauchumfang von >102 cm, bei Frauen >88 cm als Risikofaktor. Intraabdominales Fett ist sehr stoffwechselaktiv, so dass Fettstoffwechselerkrankungen und Diabetes mellitus gehäuft die Folge sind.

Übergewichtige Patienten sollten über die verschiedenen Stoffwechselerkrankungen aufgeklärt und nach Möglichkeit motiviert werden, Ihre „neue“ erscheinungsfreie Haut für sportliche Aktivitäten zur Gewichtsreduktion (z.B. Schwimmen) zu nutzen.

### Infektscreening

Bzgl. des allgemeinen Infektscreenings vor Therapie und des substanzspezifischen Monitorings unter Therapie verweisen wir auf die Tab. 2, sowie auf das Kap. 4.

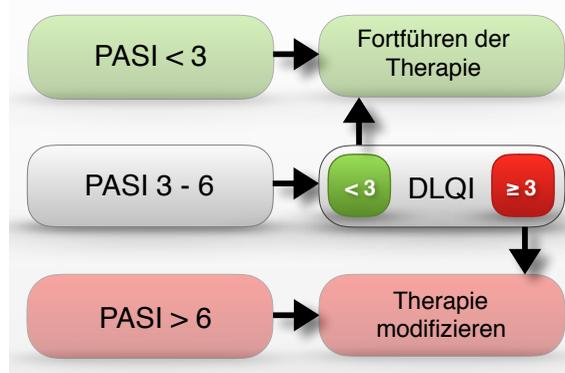
### Hautkrebsfrüherkennung

Auf Grund der demographischen Entwicklung ist allgemein ein Anstieg der Hautkrebs-Inzidenz zu verzeichnen. Bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen und/oder immunsupprimierenden bzw. immunmodulierenden Therapien ist ein nochmals erhöhtes Hautkrebsrisiko zu verzeichnen. Dies gilt kumulativ z.B. für absolvierte UV-Behandlungen, vor allem systemische PUVA oder Therapien mit Ciclosporin A (CSA). Unter Inanspruchnahme des gesetzlichen Hautkrebs-Screenings sollte der Patient dahingehend motiviert/sensibilisiert werden, eine Hautkrebsfrüherkennung am besten jährlich zu absolvieren.

## 2. Therapieziele und Indikationsstellung

Die Autorengruppe empfiehlt im Rahmen dieses aktualisierten praxishen Behandlungspfades erstmals die primäre Fokussierung der Therapieziele auf einen absoluten PASI-Wert (Abb. 4), da die prozentualen Verbesserungen die höhere Ausgangsschwere unzureichend abbildet. Zum Beispiel ergibt eine 75%-Reduktion bei einer Ausgangsschwere von PASI 30 einen „Rest-PASI“ von 7,5. Der Patient ist dann aus Sicht der Autoren immer noch unzureichend therapiert. In Ergänzung zum absoluten PASI-Wert wird zusätzlich die Heranziehung des DLQI zur Bewertung der Lebensqualität empfohlen. In der täglichen Praxis bzw. in klinischen Studien ist zu beobachten, dass in der Dauertherapie zufriedenstellende DLQI-Werte <3 bzw. DLQI 0 oder

**Abb.4:** Kontrolle des Therapieziels, absoluter PASI (aPASI)



1 bei einem Großteil der Patienten bei absoluten PASI-Werten unter 3 zu erreichen sind. Auf der Grundlage der neuen systemischen Behandlungsmöglichkeiten wird daher als Therapieziel der Psoriasis-Behandlung ein absoluter PASI-Wert von <3 bei einem DLQI-Wert von <3 empfohlen („3er Regel“ bzw. „rule of 3“). Wichtig hierbei ist, dass bei der Beurteilung des DLQI der Krankheitsbezug hinterfragt wird, damit nur Einbußen an Lebensqualität durch die Erkrankung der Psoriasis valide erfasst werden. Außerdem ist darauf zu achten, das ggfs. als „Frage betrifft mich nicht“ markierte Fragen, also de facto nicht beantwortete Fragen, den erreichbaren Maximalscore erniedrigen und damit den Absolutwert relativ erhöhen! Im Rahmen dieser Erhebung sollen sich auch Einschränkungen der Lebensqualität durch besondere Manifestationen und Lokalisationen („Sensitive Areale“) widerspiegeln. Eine Verminderung des DLQI zeigt an, dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung rückläufig ist bzw. nicht länger vorliegt. Ein DLQI-Wert <3 kann hier als „niedrigste Hürde“ angesehen werden (Abb. 4). Im Falle eines absoluten PASI-Wertes zwischen 3 und 6 und einem DLQI-Wert von  $\geq 3$  sollte die Optimierung

der Therapie in Betracht gezogen werden, ebenso bei einem absoluten PASI-Wert >6 unabhängig vom DLQI-Wert. Die Therapieziele sollten im Verlauf der Behandlung regelmäßig überprüft und die Therapie gegebenenfalls nachjustiert werden. Dieses sollte in Abstimmung mit den Pa-

tienten geschehen, denn neben der Definition einer PASI-Reduktion oder gar dem Ziel der Erscheinungsfreiheit, ist die Zufriedenheit der Patienten mit dem Therapieergebnis zu berücksichtigen, die individuell sehr unterschiedlich sein kann.

Bei einer insgesamt kleinflächigen Ausdehnung psoriatischer Herde (BSA <10%) ohne komplizierende Faktoren oder besondere Psoriasis-Manifestationen liegt in der Regel eine milde Psoriasis vulgaris vor, bei der eine topische Therapie einzuleiten ist. In diesem Fall muss der PASI und DLQI nicht erhoben werden.

Es werden lediglich alle drei Monate Therapieansprechen bzw. Patientenzufriedenheit als Erfolgsparameter der Therapie dokumentiert. Fakultativ kann zusätzlich der PGA-Score erhoben werden, da eine reproduzierbare Dokumentation des Behandlungserfolges auch bei einer leichten Psoriasis wünschenswert ist.

Ab einer mittelschwer/schweren Psoriasis ist eine Fototherapie oder systemische Therapie indiziert [1,4,5]. Dabei sind unterschiedliche Evaluationszeitpunkte bei den verschiedenen Therapien zu beachten. Das Therapieansprechen wird am Ende der Induktionsphase evaluiert (Abb. 4 und 5). Anders als bei

klinischen Studien, die aus Gründen der Vergleichbarkeit die klinischen Endpunkte schon in Woche 12 bzw. Woche 16 beurteilen, sollte in der Praxis die individuelle Wirkstoff-Charakteristik beachtet werden, um vorzeitige Therapieabbrüche bzw. -umstellungen zu vermeiden. Die Dokumentation des Verlaufs erfolgt regelmäßig, z.B. einmal im Quartal, wobei geschultes nicht-ärztliches Assistenzpersonal die Erfassung der Scores übernehmen kann. Innerhalb der Evaluierungsintervalle stattfindende Routineuntersuchungen (siehe Kapitel 1.3, Tab. 2) dienen dem Monitoring. Sie sind je nach gewähltem Therapeutikum unterschiedlich und nach der Fachinformation durchzuführen.

### 3. Topische Therapie und Fototherapie

#### 3.1 Grundsätzliches

Diese Publikation bearbeitet schwerpunktmäßig die Systemtherapie der Psoriasis. Zur topischen Therapie liegt ein aktueller Behandlungspfad vor [19], so dass an dieser Stelle nur die Grundzüge der Lokalthherapie unter Berücksichtigung spezieller Lokalisationen besprochen werden.

Indikation zur Lokalthherapie sind:

- die leichte bis mittelschwere Plaque-Psoriasis
- die Kombination mit Systemtherapie bei therapierefraktären Plaques
- besondere Lokalisationen (z.B. Gesicht, Gehörgang, Genitoanalregion)
- besondere Psoriasisformen (z.B. Psoriasis pustulosa palmoplantaris).

In der Initialphase stellt die fixe Kombination von Calcipotriol 50 mg/g und Betamethason-Dipropionat 0,5 mg/g (Cal/Bet) bei einer einmal täglichen Anwendung über 4-8 Wochen den derzeitigen Standard dar. Die Anwendung steht

als Lipid-Gel (Daivobet®-Gel) oder Schaum (Enstilar®, in klinischen Studien wirksamer) zur Verfügung, wobei die Wahl der Grundlage auch die Patientenpräferenz berücksichtigen sollte. Nach der Induktionsphase ist eine ein- bis zweimal wöchentliche Anwendung – eine proaktive Behandlung – meistens ausreichend.

Der Einsatz von Klasse-II- und Klasse-III-Steroiden sowie Vitamin D Analoga als Monotherapie oder in abwechselnder Anwendung stellt eine therapeutische Alternative dar. Dithranol ist der stationären Therapie vorbehalten.

#### 3.2 Spezielle Lokalisationen

##### Kapillitium

Voraussetzung einer effektiven Therapie am Kapillitium ist eine gute Keratolyse. Hierzu eignen sich z.B. Dicaprylyl Carbonat, Dimeticone (Loyon®). Die Anwendung erfolgt über Nacht für 3-7 Tage, alternativ 5-10% Salizylsäure-Ölkappe, Anwendung über Nacht für 3-7 Tage. Zu beachten sind Anwendungsbeschränkungen in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Niereninsuffizienz. Cal/Bet-Gel erreicht ebenfalls eine gute Keratolyse bei gleichzeitiger antientzündlicher Therapie. Die Anwendung erfolgt 1x täglich (über Nacht) über 2 Wochen, danach intermittierend 1-2 mal pro Woche. Nach erfolgter Keratolyse sind in der Erhaltungstherapie ebenfalls geeignet: intermittierende Anwendung von Steroiden und Vitamin-D-Analoga auch als Lösung (z.B. Ecural® Lösung, Calcipotriol Lösung), Kopfhautlotion (z.B. Amciderm® Lotion) oder Emulsion (z.B. Alfason Crelo®, Curatoderm® Emulsion).

##### Gesicht und äußerer Gehörgang, intertriginöser Befall

Initial erfolgt eine kurzzeitige Anwendung (1-3 Tage) von Steroiden der Klasse II-III, 1x täglich (z.B. Prednicarbat-Creme), bei Bedarf Wiederholung nach einer Woche,

anschließend Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren als Erhaltungstherapie (Off Label), 2x täglich Tacrolimus (Takrozem® 0,1% Salbe); Pimecrolimus (Elidel® 1% Creme); oft initiale Reizung (Brennen, Rötung) und Flush bei Alkoholkonsum.

##### Psoriasis palmoplantaris, hyperkeratotische Form

Eine effektive Therapie setzt eine Keratolyse voraus, z.B. mit Salicylsäure 5-10% in Vaselinum album über 3-5 Tage unter Folienokklusion, Anwendung über Nacht.

Danach erfolgt eine Anwendung von Steroiden der Klasse III oder IV für 2-3 Nächte unter Folienokklusion, bei Bedarf Wiederholung nach 1 Wo.; in der Erhaltungstherapie intermittierend ohne Okklusion im Wechsel mit Vitamin-D-Analoga (z.B. Daivonex® Salbe). Nach Keratolyse besteht eine gute Indikation für PUVA (palmoplantarer Bade- oder Creme-PUVA) auch in Kombination mit systemischen Retinoiden.

#### 3.3 Fototherapie

Zur Fototherapie der Psoriasis stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- UVB-Breitspektrum-Behandlung
- UVB 311nm Behandlung
- Synchrone und asynchrone Balneo-Fototherapie
- Bade-PUVA-Therapie (Fertigarzneimittel in Lösungsform derzeit nicht lieferbar, NRF-Rezeptur möglich, NRF 11.83)
- Systemische PUVA-Therapie (Fertigarzneimittel in Tablettenform derzeit nicht lieferbar).

Die PUVA-Bad Fototherapie wird unter den Bade-Bestrahlungstherapien und im Vergleich zu trockenen UVB-Bestrahlungen als effektivstes Verfahren angesehen. Nach einem systematischen Review wird ein mittleres PASI-75 Ansprechen von 47% erreicht [20]. Dies liegt deutlich unter den formulierten Therapiezielen. Nach Auffassung der Autorengruppe ist die UV-Therapie der Psoriasis in

den oben genannten Anwendungsformen allenfalls zur Initialtherapie (maximal 6-8 Wochen) der Plaque-Psoriasis geeignet. Ein wesentliches Behandlungsziel – die Langzeitkontrolle der Psoriasis – wird durch ein repetitives Verfahren, das erst im Falle von Relapsen zum Einsatz kommt, nicht erreicht.

Eine Langzeitanwendung kommt nicht in Frage. Ferner muss die Anwendung vor dem 18. Lebensjahr abgelehnt werden. Merkmale bestimmter Systemtherapien – wie Einfluss auf Komorbidität, Zulassung für PsA, Zulassung für die Anwendung im Kindesalter – bestehen nicht. Die WHO hat die ultraviolette Strahlung als vollwertiges Onkogen eingestuft. Empfohlene maximale kumulative Gesamtdosierungen der UV-Therapie müssen eingehalten werden.

## 4. Systemische Therapie

Im Bereich der systemischen Therapien hat sich das Spektrum moderner Psoriasis-Therapeutika in den letzten Jahren permanent und wie in keinem anderen dermatologischen Indikationsgebiet erweitert. Durch die mittlerweile obligate Zulassung neuer – jetzt biologischer – Medikamente mit Firstline-Status, ist die bisherige Systematik Firstline/Secondline in der konkreten Therapieentscheidung zu hinterfragen. Vordringlich erscheint heute eine Orientierung im Hinblick auf die patientenindividuellen Faktoren (Patientenprofil). Dies sind die Krankheits schwere (Abb. 2), eine etwaige Komorbidität (Tab. 1, Abb. 3), die relativen und absoluten Kontraindikationen (Tab. 4-6) und individuelle patientendefinierte Bedürfnisse (Patient Needs). Dabei gewinnen substanzklassenspezifische Merkmale und Nutzenprofile immer größere Bedeutung, die in die Therapieentscheidung einfließen müssen. substanzspezifische Marker, die beim Patienten zu bestimmen wären, sind

unverändert wünschenswert, aber nicht verfügbar.

Dennoch verfolgt auch dieser Behandlungs-Algorithmus das Ziel, über das individuelle Patientenprofil zunächst den Einsatz der verschiedenen Substanzklassen an klinischen Gegebenheiten zu orientieren. Rein ökonomischen Kriterien, wie sie aktuell kostenträgerseitig in Bezug auf die Biosimilars propagiert werden, ist hinsichtlich einer patientenindividuellen Nutzenperspektive eine Absage zu erteilen.

Grundsätzlich sollte sichergestellt werden, dass der Patient kognitiv in der Lage ist, die Anforderungen der systemischen Therapie zu verstehen. Darüber hinaus ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Hausarzt und den verschiedenen internistischen Fachgebieten anzustreben. Die Autoren betonen, dass eine funktionierende, den Therapiezielen genügende Systemtherapie nach den verfügbaren Daten kontinuierlich durchgeführt werden soll, da nach Absetzen der Behandlung eine Wiederanwendung oft nicht mit einem gleich guten Ansprechen verbunden und vielfach mit einem Wiederaufflammen der systemischen Inflammation zu rechnen ist [21]. Jüngste Studienergebnisse zur Substanzklasse der IL23 Antagonisten [22,23], die eine längere therapiefreie Remission bei bestimmten Patientenpopulationen vermuten lassen, müssen zunächst weiter überprüft und in Real-Life-Kohorten bestätigt werden.

Bei Nicht-Ansprechen der topischen Therapie sowie ab einer mittelschwer/schweren Plaque-Psoriasis ist grundsätzlich eine systemische Therapie indiziert und als wirtschaftlich anzusehen (zu Kosten von Systemtherapien siehe Tab. 5/6). Grundsätzliches Therapieziel ist das bestmögliche Ansprechen in der Induktionsphase und eine langfristige Krankheitskontrolle sowie die Steigerung der Lebensqualität (DLQI) in der Erhaltungsphase, wobei ein akzep-

tables Verträglichkeitsprofil und eine gute Praktikabilität angestrebt wird. Je nach objektiver Krankheits schwere und Krankheitslast, sowie individuellem (Vor-) Behandlungsstatus des Patienten stehen Medikamente mit Firstline- und Secondline-Label und verschiedene Substanzklassen zur Verfügung.

### 4.1 Konventionelle Systemtherapeutika

CSA, ein Immunsuppressivum, ist für schwerste Formen der Psoriasis vulgaris zugelassen, obwohl es aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht für eine Dauertherapie geeignet ist. Eine Zulassung für PsA besteht nicht und eine Wirksamkeit ist auch nicht zu erwarten.

CSA kann zur akuten Intervention bei schweren Schüben, stark juckenden Formen der Psoriasis oder Mischformen zum atopischen Ekzem für drei bis sechs Monate in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 3-5 mg/kg/KG empfohlen werden. Optional mit 3 mg/kg/KG beginnen und bei mangelnder Wirksamkeit höher dosieren oder mit 5 mg/kg/KG beginnen und bei zufriedenstellendem Ansprechen Dosis reduzieren. Die Wirkung auf die Haut tritt schnell, bereits nach etwa vier Wochen, ein. Der Juckreiz geht nach wenigen Tagen zurück. Eine Kombination mit topischen Präparaten ist sinnvoll.

Bei der Indikationsstellung sind zahlreiche Kontraindikationen zu beachten. Neben dem hämatologischen Monitoring sind regelmäßige Blutdruckkontrollen notwendig. Bei Patienten mit bereits medikamentös eingestellter arterieller Hypertonie empfehlen wir die Anwendung von CSA zu meiden. Unter CSA sind Sonnenbrände durch einen konsequenten UV-Schutz wegen des erhöhten Hautkrebsrisikos dringend zu verhindern. Auch eine ausgeprägte aktinische Vorschädigung der Haut oder Spinaliome/Basalzellkarzinome in der Vorgeschichte stellen

eine Kontraindikation dar. Wegen des zunehmenden Risikos für irreversible Nebenwirkungen, insbesondere auf die arterielle Hypertonie, den Lipidstoffwechsel, Nephrotoxizität und Malignome, empfiehlt die Autorengruppe Therapien über sechs Monate hinaus nur bei sorgfältiger Indikationsstellung durchzuführen und auf maximal 12 Monate zu begrenzen, zumal wirksamere zugelassene Alternativen bestehen [1,4,5,9,24,25].

Fumarate sind in Deutschland seit 1995 zugelassen für die Psoriasis vulgaris; sie sind bei der PsA und Nagel-Psoriasis wirkungslos und sollten bei Vorliegen dieser Komorbidität/Sonderform nicht eingesetzt werden. Neben dem Fumarsäureester (FSE)-Gemisch (Fumaderm®) ist seit Ende 2017 auch ein reines Dimethylfumarat (DMF) – Skilarence® – europaweit zugelassen [26-28].

Die Dosisfindung ist bei beiden Präparaten identisch und erfolgt durch wöchentliche Steigerungen bis zu einer Maximaldosis von 720 mg pro

Tag, entsprechend 6 Tabletten a 120 mg. Fumarate weisen – vornehmlich bei Therapieeinleitung – häufige und bisweilen intolerable Nebenwirkungen auf, so dass eine intensive Information und Beratung des Patienten vor Therapiebeginn sehr wichtig ist. Häufigste Nebenwirkungen, die sich im Laufe der Therapie verlieren können, sind Flush und gastrointestinale Nebenwirkungen – vor allem Darmkrämpfe und Diarrhoe. Die Flushs können durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure 1x100 mg/tgl., die Diarrhoen durch die Einnahme zusammen mit Milchprodukten abgemildert werden.

Weiter zu beachten ist vor allem, dass das während der gesamten Therapie-dauer mögliche Risiko einer Lymphopenie (<1000) ein regelmäßiges hämatologisches Screening erfordert: für FSE alle vier Wochen, für DMF alle drei Monate, nur bei Werten <1000 alle 4 Wochen. Bei Werten <700 ist die Fachinformation zu beachten. In Einzelfällen wurde als schwerste Nebenwirkung über eine Progressi-

ve Multifokale Leukenzephalopathie (PML) berichtet. Fumarate sind vor allem wertvoll in der Langzeittherapie der Psoriasis und können sehr patientenindividuell eingesetzt werden.

DMF hat die Zulassung für den dauerhaften Einsatz der 30 mg Dosierung, was in der Aufdosierungsphase ein Vorteil sein kann, siehe oben. Eine Tachyphylaxie bei Therapiepausen, z.B. in den Sommermonaten, wird nicht beobachtet. Der Wirkeintritt erfolgt allerdings langsam, die Initialphase von 20-24 Wochen bis zur Beurteilung des Therapieerfolgs muss beachtet werden. Zu beachten sind außerdem die Therapiekosten (FSE versus DMF) vor dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes (Tab. 6). Bei DMF werden derzeit verschiedene Titrationsschemata (u.a. die 2x-tägliche Dosierung) erprobt. Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA in der Indikation Psoriasis sowohl für die Population A (therapie-naiv, ZVT konventionelle Systemtherapie und Secukinumab), als auch für

## Preisfindung und Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren

Das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) soll eine zweckmäßige, qualitativ hochwertige sowie wirtschaftliche Arzneimittelversorgung garantieren. Dazu wurde mit Beginn des Jahres 2011 der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, alle Arzneimittel, die neu auf den Markt kommen und einen neuen Wirkstoff besitzen, einer frühen Nutzenbewertung zu unterziehen.

Mit Markteinführung legt der pharmazeutische Hersteller ein Dossier beim G-BA vor, das aufgrund von Studien und Zulassungsunterlagen nachweisen

kann, dass ein Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) existiert. Der G-BA hat anschließend drei Monate Zeit, eine frühe Nutzenbewertung vorzunehmen, wozu regelhaft das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt wird.

Nach einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren und einer mündlichen Anhörung/Beratung erfolgt längstens sechs Monate nach Markteinführung die Nutzenbewertung durch den G-BA, an die sich bei einem attestierten Zusatznutzen die Preisverhandlungen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband anschließen.

Für eine Einigung auf einen Erstattungsbetrag haben die Par-

teien weitere sechs Monate Zeit, bei fehlender Einigung entscheidet eine Schiedsstelle längstens innerhalb weiterer drei Monate. Dem Hersteller bleibt abschließend die Möglichkeit, selbst nochmals das IQWiG mit einer Kosten-/Nutzen-Bewertung zu beauftragen, wenn er mit dem Schiedsamtbeschluss nicht einverstanden ist. Liegen neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor, kann eine Nutzenbewertung neu beantragt werden.

Beschließt der G-BA, dass das Arzneimittel keinen Zusatznutzen nachweisen kann, erfolgt die Festlegung des Erstattungsbetrages durch Einordnung in das Festbetragssystem; wenn ein solches für die Substanz noch nicht vorliegt, muss der Erstattungsbetrag verhandelt werden [52,53].

die Population B kein Zusatznutzen beschlossen [29].

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist und wirkt immunsuppressiv. Es ist zugelassen für Psoriasis und wird präferenziell bei gleichzeitigem Vorliegen einer PsA eingesetzt. Wegen des Vorteils eines schnelleren Wirkungseintritts, einer höheren Wirkstoffkonzentration (fehlender first-pass Effekt) und geringerer gastrointestinaler Nebenwirkungen empfehlen die Autoren basierend auf der Studienlage und entsprechend der S3-Leitlinie nachdrücklich die subkutane Applikation ohne Testdosis oder Titration mit 15–25 mg/Woche (17,5 mg bei Übergewicht/BMI > 25) [31]. Die Gabe von 5mg Folsäure 24h nach der MTX Dosis kann die Verträglichkeit steigern und zur Prophylaxe eines Folsäuremangels eingesetzt werden.

Patienten mit bereits bestehender nicht-alkoholische (NaSH) oder alkohol-induzierte Steatosis hepatitis (aSH) sollten nicht auf MTX eingestellt werden, da es durch einen sogenannten „second hit“ zu einer schweren Leberfunktionsstörung und Hepatitis kommen kann [12]. Da die Diagnose nicht serologisch gestellt werden kann (nur leichte Transaminasen und vor allem  $\gamma$ -GT Erhöhung), sollte bei Verdacht eine vorherige internistische Abklärung erfolgen. Auf das teratogene Risiko durch MTX und die reversible Störung der Spermatogenese ist bei nicht abgeschlossener Familienplanung entsprechend den Angaben in der Fachinformation hinzuweisen. In Phasen der Familienplanung empfiehlt die Autorengruppe, auf die Gabe von MTX zu verzichten. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit und Inappetenz; hier kann ein Versuch einer symptomatischen medikamentösen (z.B. Antiemetika, Dosisreduktion) oder supportiv-alimentären Therapie mit Koffein erfolgen [30]. Die Autorengruppe empfiehlt ein Diff-BB nach

der ersten Injektion (zum Ausschluss einer Myelosuppression) sowie ein Labor-Screening in der Einleitungsphase alle sechs Wochen, in der Erhaltungsphase alle 12 Wochen durchzuführen. Dabei ist auf die Erhöhung der Transaminasen zu achten. Eine Erhöhung bis zum dreifachen der Norm ist akzeptabel.

Acitretin ist ein Vitamin A Analogon und wird als Therapieoption bei Psoriasis vulgaris nicht mehr empfohlen. Für die pustulöse Variante können Dosierungen von 10-25mg/tgl. gegeben werden. Hauttrockenheit und Kopfschmerzen zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen.

Systemische Kortikosteroide stellen in der hautärztlichen Therapie der Psoriasis keine Option mehr dar [1,4,5]. Der Grund sind die zu erwartenden systemischen Nebenwirkungen bei Langzeitgabe und die Gefahr eines Rebound-Phänomens nach dem Absetzen/Ausschleichen.

#### 4.2 PDE4-Inhibition

Apremilast, ein oraler PDE4-Inhibitor, ist für die Secondline-Therapie der mittelschwer/schweren Psoriasis vulgaris und PsA zugelassen [32, 33]. Es erfolgt eine Aufdosierung in 10 mg-Schritten über 6 Tage, die Gabe erfolgt 2x tgl. Apremilast kann als Besonderheit auch bei Patienten mit chronischen Infektionserkrankungen (z.B. Hepatitis) und Malignomen angewendet werden, aufgrund der Datenlage zudem bei starker Nagel- und Kopfhautbeteiligung. Es zeigt eine juckreizstillende Wirkung und auch bei Therapieunterbrechungen keine Tachyphylaxie [9].

Insgesamt ist von einer vergleichbaren Wirkung wie bei Fumaraten und MTX und von einer geringeren Wirksamkeit als bei Biologika auszugehen (Tab. 5). Die Initialphase bis zur Wirksamkeitsbeurteilung beträgt 20–24 Wochen. Ein Labor-Monitoring ist laut Fachinformation nicht notwendig, wird aber von der Autorengruppe

– z.B. alle drei Monate – empfohlen. Die Hauptnebenwirkungen sind gastroenterologischer Natur mit Übelkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen, die im Laufe der Einnahme nachlassen können. Ein Rote-Hand-Brief warnt vor Depressionen und suicidalen Gedanken.

Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA sowohl in der Indikation Psoriasis (ZVT-,  $\text{TNF}\alpha$ - und IL12/23-Inhibition) als auch für PsA (ZVT-,  $\text{TNF}\alpha$ -Inhibition) kein Zusatznutzen beschlossen [34].

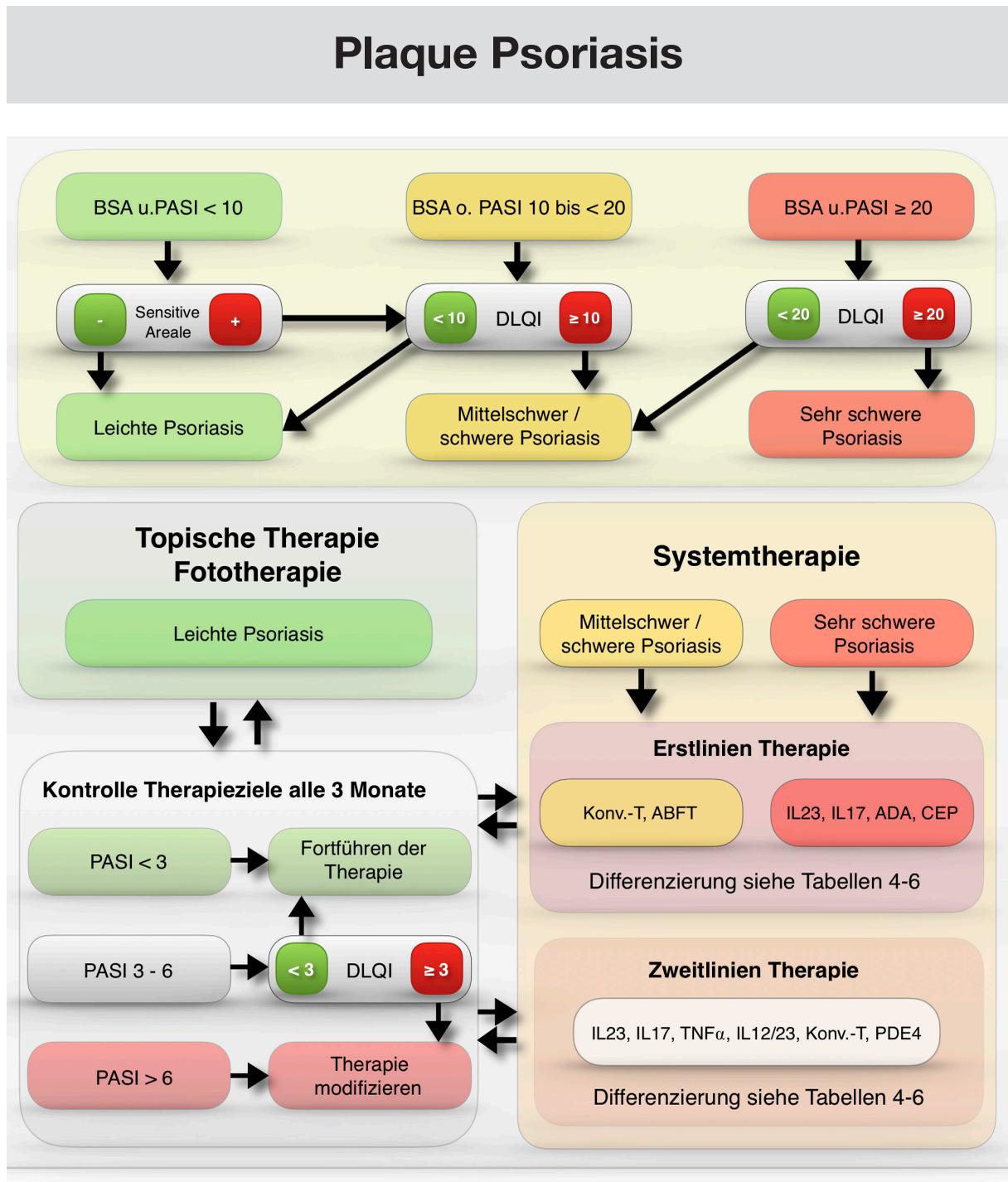
#### 4.3 Biologika

Vor der Einleitung einer biologischen Therapie sollte bei allen Patienten ein hämatologisches Screening erfolgen. Ein TB-Screening in Form eines Röntgen-Thorax und eines IGRA ist vor Therapieeinleitung unbedingt notwendig, da es zu einer Reaktivierung – einer latenten TB (LTB) – kommen kann. Moderne IGRA-Testverfahren erfordern erfreulicherweise keine Inkubation mehr. Das TB-Risiko ist bei  $\text{TNF}\alpha$  Antagonisten am größten und bei IL17 und IL23 deutlich geringer.

#### $\text{TNF}\alpha$ -Inhibition

Die Inhibition von Tumornekrosefaktor alpha ( $\text{TNF}\alpha$ ), einem multifunktionalem Entzündungs-Zytokin, bewirkt u.a. allgemein die Hochregulation des Immunsystems, die Ausschüttung weiterer Zytokine, aber auch Apoptose, Zellproliferation und -differenzierung. Darüber hinaus interagiert  $\text{TNF}\alpha$  bedeutsam beim Fettstoffwechsel, bei Koagulation, Insulinresistenz und endothelialen Funktionen. Bei Patienten mit anamnestischen Hinweisen oder bestehenden neuro-immunologischen Erkrankungen, sowie Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), sowie hohen ANA-Titern im Screening sind  $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten generell kontraindiziert [1]. Patienten unter der Behandlung mit  $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten sind generell für schwere Infektionen empfänglicher. Bei Abweichung von der Standarddosierung ist das Wirtschaftlichkeits-

Abb. 5: Behandlungspfad



ABFT ambulante Balneofototherapie  
 CEP Certolizumab-pegol  
 IL17 Interleukin 17/R- Antikörper  
 Konv.-T Konventionelle Systemtherapie  
 TNF $\alpha$  Tumornekrosefaktor- $\alpha$  Antikörper

ADA Adalimumab  
 IL12/23 Interleukin 12/23 Antikörper  
 IL23 Interleukin 23 Antikörper  
 PDE4 Phosphodiesterase 4 Inhibitor

Tab. 4: Substanzklasse	MTX	FSE	APR	CyA	TNF $\alpha$	IL17	IL12/23	IL23
Chron. entzündl. Darmerkrankungen	0	0	+	0	++	-	++	0
Infektrisiko	0	0	+	-	-	-*	+	+
Organinsuffizienz Herz-, Leber-, Niere	-	0	-**	-	-	+	+	+
Psoriasis-Arthritis	++	-	++	0	++	++***	++	++***
Nephro-/Lebertoxizität	-	-	+	-	+	+	+	+
Senkung kardio-vasculäres Risiko	+	0	0	0	+	+	0	0
Depression	0	0	-	0	0	-****	0	0
Tumorerkrankungen	+	0	+	-	-	0	0	0

**Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, kardiovaskuläres Risiko, PsA, Depression, Tumor:**  
 - negative Daten, nicht empfohlen  
 0 keine Daten  
 + positive Studien  
 ++ zugelassen

**Infektionsrisiko, Nephro-/Lebertoxizität:**  
 - erhöht, sollte monitoriert werden  
 0 keine Daten  
 + keine Signale in Studien

\* nur Candidasignal \*\* siehe Fachinformation \*\*\* siehe Tab. 6 \*\*\*\* nur Brodalumab, siehe Tab. 6

Tab. 5 Nicht-Biologika	MTX	Fumaderm®	Skilarence®	Apremilast	Ciclosporin A
PASI 75: 12-16 Wochen	25-50%	30-50%	30-45%	29-33%	50-70%
PASI 75: 40-52 Wochen	45%	50%	?	46-51%	?
Dosierung	15-25 mg max. 30mg	120-720 mg individuell	120-720 mg individuell	2x30mg/Tag	3-5 mg/kg KG
Applikationsfrequenz	1x Woche s.c. oder oral	täglich oral	täglich oral	täglich oral	täglich oral
Laborkontrollen	Alle 4 Wochen	Alle 4 Wochen	Alle 3 Monate	-	Alle 4 Wochen
Nebenwirkungen	Leber, Niere, Blutbild	Gastrointestinal, Flush, Lymphopenie	Gastrointestinal, Flush, Lymphopenie	Gastrointestinal	Leber, Niere, Gingivahyperplasie
Psoriasis-Arthritis	+	0	0	+	0
Kinderwunsch/Stillzeit	-	0	0	0	+
Depression/Suizidalität	0	0	0	-	0
Preis erstes Quartal	232€ s.c., 30€ oral	706€	605€	3640€	867€
Preis Folgequartale	232€ s.c., 30€ oral	842€	716€	3500€	867€

\* Preise bei mittlerer Therapiedosis: Fumarsäureprodukte 360mg, MTX 15mg, CyA 300mg  
 - negative Daten, nicht empfohlen 0 keine Daten + positive Daten/zugelassen

Tab. 6 Biologika	GUS	RIS	TIL	BRO	IXE	SEC	UST	ADA	CEP	ETA	IFX
PASI 90 16 Wochen	+++	+++	+	+++	+++	++	+	+	+	0	+
PASI 90 52 Wochen	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+	+	0	+
Einleitungsintervall	W0, W4	W0, W4	W0, W4	W0, W1, W2	2xW0, W2, W4, W6, W8, W10, W12	W0, W1, W2, W3, W4	W0, W4	2xW0, W1, W2	2xW0, 2xW2, 2xW4	1xW	W0, W2, W6
Applikationsfrequenz	8 W	12 W	12 W	2 W	4 W	4 W	12 W	2 W	2 W	1 W	8 W
Praxisbesonderh. §35a	++	?	?	+	++	++	0	0	0	0	0
Psoriasis-Arthritis	+	+	0	0	++	++	++	++	++	++	++
Kinderzulassung	0	0	0	0	0	0	12J	4J	0	6J	0
Kinderwunsch, Stillzeit	+	+	+	+	+	+	+	++	+++	0	0
Depression, Suizidalität	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
Preis erstes Quartal	0	0	0	+	0	0	0	+ /++*	0	+ /++*	0
Preis Folgequartale	+	+	+++	++	++	+	+	+ /+++*	++	+ /+++*	+

\* Preis Original/Biosimilar

<b>Pasi 90:</b>	-	0 < 30%	+ 30-50%	++ > 50-70%	+++ > 70%
<b>Praxisbesonderh.:</b>	? Verfahren offen	0 nicht verfügbar	+ eingeschränkt	++ uneingeschränkt	
<b>PsA-Zulassung:</b>	-	0 keine Zulassung	+ positive Studien	++ Zulassung	
<b>Kinderwunsch:</b>	-	0 negative Daten	+ keine Daten	++ positive Studien	+++ Zulassung
<b>Depression:</b>	- negative Daten	0 keine Daten			
<b>Preis/Quartal:</b>	-	0 > 5.500 €	+ 4.500-5.500 €	++ 3.500-4.499 €	+++ < 3.500 €

gebot zu beachten. Die Indikation für einen TNF $\alpha$ -Antagonisten wird aus rein medizinischer und nicht ökonomischer Sicht (z.B. Biosimilar-Quoten) und unter Berücksichtigung der Komorbidität zu stellen sein. Substanzen dieser Wirkstoff-Klasse haben historisch bedingt kein AM-NOG-Verfahren durchlaufen [53].

Adalimumab ist zur Firstline-Therapie der Psoriasis vulgaris beim Erwachsenen und zur Secondline-Therapie (unzureichendes Ansprechen auf topische und Foto-Therapie) bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr zugelassen (siehe Kap. 5, Tab. 9).

Bei PsA sowie weiteren muskulo-skelettalen Erkrankungen, bei CED, bei nichtinfektiöser Uveitis, sowie bei Hidradenitis suppurativa („Akne inversa“) besteht eine Secondline-Zulassung nach oder in Kombination mit krankheitsspezifischen (Basis-) Systemtherapien. Für Uveitis und juvenile idiopathische Arthritis (JIA) besteht die Zulassung bereits für Kinder ab dem Alter von zwei Jahren. Es sind die z.T. unterschiedlichen Dosierungen und Injektionsintervalle gemäß Fachinformation zu beachten [35,36]. Es ist eine gute Sicherheit für die Anwendung von Adalimumab in Schwangerschaft und Stillzeit dokumentiert. Als Besonderheit hat Adalimumab zudem die Option einer individuellen Dosissteigerung durch wöchentliche Applikation bei unzureichender oder nachlassender Wirkung ab Woche 16; auf Grund der Wirtschaftlichkeit ist dies aber nur als eine kurzfristige Option (z.B. Schub-Intervention) anzusehen und seitens der Autorengruppe empfohlen. Seit 2018 stehen verschiedene Biosimilars dieser Substanz zur Verfügung. Bei Einstellung mit einem Biosimilar (siehe Kap. 4.4) sind die Kosten zumeist deutlich niedriger als beim Originator bei gleichem Wirk- und Sicherheitsprofil.

Certolizumab-pegol ist ein nicht plazentagängiges Fab-Fragment, das

an Polyethylenglycol konjugiert wurde. Seit Jahren ist der Wirkstoff in den Indikationen Rheumatoide Arthritis (RA), Axiale Spondyloarthritis und PsA in Kombination und/oder nach Versagen von MTX zugelassen, außerdem außerhalb Europa's auch zur Behandlung des Morbus Crohn (MC). Seit Juni 2018 besteht eine Firstline-Indikation für die Plaque-Psoriasis des Erwachsenen. Bei den rheumatologischen Indikationen sind die Dosierempfehlungen zu beachten, ansonsten siehe Tab. 6 [37,38]. Die Besonderheit dieser Substanz ist, dass „bei klinischer Notwendigkeit“ die Anwendung in der Schwangerschaft durch die Fachinformation ausdrücklich ermöglicht wird. Auch die Anwendung in der Stillzeit ist unproblematisch. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen (auch in der Induktionsphase) kann die Dosis auf 400 mg alle zwei Wochen gesteigert werden, hierbei ist das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten.

Etanercept ist als rekombinantes humanes Fusionsprotein und zugelassen als Secondline-Therapie für die Behandlung der Psoriasis vulgaris – bei Kindern bereits ab dem 6. Lebensjahr (siehe Kap. 5) – und PsA beim Erwachsenen sowie weiteren muskulo-skelettalen Erkrankungen – JIA ab dem 2. Lebensjahr, Enthesitis-assoziierte Arthritis ab 12 Jahren, RA und Axiale Spondyloarthritis für Erwachsene. Es wirkt im Vergleich zu den anderen Biologika bei Psoriasis vulgaris klinisch signifikant schwächer. Die maximale Wirksamkeit wird erst nach bis zu 24 Wochen erreicht. Bis zu Woche 12 ist eine Dosis mit 2 x 50mg/Woche möglich, die dadurch erreichbare verbesserte Wirksamkeit ist aber vor dem Wirtschaftlichkeitsgebot kritisch zu sehen [39-43].

Es ist seit 2016 als Biosimilar verfügbar. Bei Einstellung mit einem Biosimilar (siehe Kap. 4.4) sind die Kosten zumeist deutlich niedriger

als beim Originator bei gleichem Wirk- und Sicherheitsprofil.

Infliximab ist ein chimärer (human-muriner) Antikörper. Es ist als Secondline-Therapie beim Erwachsenen zugelassen bei Psoriasis vulgaris und PsA, sowie bei weiteren muskulo-skelettalen Erkrankungen und CED. Hier besteht eine Zulassung ab dem 6. Lebensjahr. Es kann bei akuten und sehr schweren Verläufen aufgrund des schnellen Wirkeintritts durch die intravenöse Applikation vorteilhaft sein, ist jedoch mit mehr Nebenwirkungen (insbesondere mit anaphylaktoiden Reaktionen und schwer verlaufenden Infektionen) verbunden. Ein weiterer Vorteil der Substanz liegt in der Körpergewicht-adaptierten Dosierung vor allem bei schweren Patienten. Der Aufwand für den Arzt ist durch das Infusionsmanagement erhöht [44].

Biosimilars sind seit 2013 verfügbar (siehe Kap. 4.4). Die Kosten einer Infliximab-Therapie sind aktuell durch flächendeckende Rabatt- und Open-House-Verträge nach § 130a Abs. 8 SGB V zwischen Biosimilar und Originator meistens gleich.

#### IL17-Inhibitoren

IL17 ist eine Zytokin-Familie aus mehreren homo- und heterodimären Zytokinen. IL17 induziert eine entzündliche Reaktion durch Rekrutierung von Monozyten und neutrophile Granulozyten und agiert dabei in gleicher Weise wie TNF $\alpha$  und IL1. Weitere inflammatorische Effekte sind die Induktion von ICAM1 in Fibroblasten, sowie u.a. die Freisetzung von IL6, IL8 und Prostaglandin E2 (PGE2).

Secukinumab und Ixekizumab blockieren als monoklonale Antikörper IL17A und A/F, Brodalumab ist ein Rezeptorantikörper (IL17RA), der darüber hinaus auch noch die Wirkung von IL17C und IL17E inhibiert. IL17 ist als pro-inflammatorischer Botenstoff das Signal-Zytokin des TH17-Zelltyps. Generell weist die

IL17 Inhibition ein rasches Ansprechen bereits nach wenigen Wochen auf. Schwere Infektionen werden nicht beobachtet, allein auf Candida-Infektionen ist zu achten. Bei Patienten mit MC ist eine IL17 Inhibition ungeeignet und bei Patienten, welche Symptome einer CED entwickeln, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein Verbleiben in der Therapiekategorie bei sekundärem Wirkverlust eines Präparates durchaus möglich ist.

Brodalumab hat eine Firstline-Zulassung zur Behandlung der mittelschwer/schweren Plaque-Psoriasis ab dem 18. Lebensjahr. Die Substanz liegt als 210 mg Fertigspritze vor. Im direkten Vergleich war Brodalumab Ustekinumab deutlich überlegen [45-47]. Brodalumab zeigt das derzeit schnellste Ansprechen aller Biologika [48]. Ein schnelles Wiederauftreten der Erkrankung (Relapse) wird bemerkt, wenn Brodalumab plötzlich abgesetzt wird [49].

Da in den Zulassungsstudien suizidales Verhalten – einschließlich vollendeten Suizids – bei mit Brodalumab behandelten Patienten vorkam, ist bei suizidalem Verhalten, Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten in der Anamnese Vorsicht geboten und eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung vorzunehmen, obwohl ein Kausalzusammenhang zwischen Brodalumab oder der Blockade von IL17A-F Rezeptoren und erhöhten Risiko für Depression, Suizidgedanken und suizidales Verhalten in weiteren klinischen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnte [50,51].

Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA für die Indikation Psoriasis gegenüber therapienaiven Patienten (Population A) kein Zusatznutzen belegt. Bei Secondline-Patienten (Population B) wurde gegenüber Ustekinumab ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beschlossen [54].

Brodalumab ist im Rahmen des §130b Abs. 1, SGB V bundesweit als Praxisbesonderheit beim Secondline-Einsatz anerkannt.

Ixekizumab ist ein Antikörper gegen IL17A mit Firstline Zulassung zur Behandlung der mittelschwer/schweren Plaque-Psoriasis ab dem 18. Lebensjahr. Zudem ist Ixekizumab seit 2018 zur Behandlung der PsA zugelassen [55,56]. Als Besonderheit weist der Wirkstoff in der IL17-Inhibition das höchste Drugsurvival bei anhaltender Wirksamkeit im Langzeitverlauf auf [57]. Ferner zeigt Ixekizumab eine in klinischen Studien erwiesene Wirksamkeit auch bei Sonderformen und -lokalisationen, wie Genitalregion [58,59], Kopfhaut [60], palmoplantar [61] und bei Nagelbeteiligung [62-64]. Ixekizumab ist im Vergleich zu Etanercept deutlich kostengünstiger um ein klinisch äquivalentes Ansprechen zu erzielen [65].

Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA für die Indikation Psoriasis bei therapienaiven Patienten (Population A) gegenüber FSE und bei Secondline-Patienten (Population B) gegenüber Ustekinumab ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und bei Secondline-Patienten (Population B) gegenüber Ustekinumab ein Hinweis auf geringen Zusatznutzen beschlossen [66]. Für die Indikation PsA wurde für Patienten, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer MTX in Betracht kommen, gegenüber der ZVT (Leflunomid) kein Zusatznutzen belegt, bei Patienten, die DMARD-naiv sind, gegenüber der ZVT (Adalimumab) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beschlossen [67].

Ixekizumab ist im Rahmen des §130b Abs. 1, SGB V bundesweit als Praxisbesonderheit anerkannt.

Secukinumab hat eine Firstline Zulassung zur Behandlung der mittelschwer/schweren Plaque-Psoriasis ab dem 18. Lebensjahr und ist seit 2015 auch zur Behandlung der PsA als Secondline-Option zugelassen.

Langzeitdaten zeigen ein gutes Ansprechen bis zu fünf Jahren [68], kritisch ist dabei aber die statistische Auswertungsmethode „as observed“ zu bewerten; in der täglichen Anwendung trifft dies nur für eine Teilpopulation zu, was sich durch Wirkverlust und geringere Drugsurvival erklären lässt. Ferner zeigt Secukinumab eine in klinischen Studien erwiesene Wirksamkeit auch bei Sonderformen und -lokalisationen [69], wie Kopfhaut [70], palmoplantar [71] und bei Nagelbeteiligung [72] und ein gleich gutes Ansprechen bei Patienten >65 Jahren [73] sowie in der klinischen Praxis [74]. Unter Therapie besteht keine Interferenz mit Impfungen gegen Influenza oder Meningokokken [75]. Secukinumab scheint einen positiven Effekt auf die Endothelfunktion und weitere kardiovaskuläre Parameter zu haben [76].

Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA für die Indikation Psoriasis bei therapienaiven Patienten (Population A) gegenüber FSE und bei Secondline-Patienten gegenüber Ustekinumab (Population B1 – Biologika-vorbehandelte Patienten) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie bei Biologikanaiven Patienten (Population B2) ein Hinweis auf geringen Zusatznutzen beschlossen [78,79].

Für die Indikation PsA wurde gegenüber der ZVT (TNF $\alpha$ -Inhibition) kein Zusatznutzen beschlossen [80]. Secukinumab ist im Rahmen des §130 Abs. 1, SGB V bundesweit als Praxisbesonderheit anerkannt.

#### IL12/23 (p40)- und IL23 (p19)-Inhibition

Die Interleukine 12 und 23 sind Heterodimere, die aus verschiedenen Untereinheiten aufgebaut sind. Die p40 Untereinheit kommt in IL12 und IL23 vor, weshalb ein p40 Antikörper wie Ustekinumab beide Interleukine bindet. Die p19 Untereinheit ist dagegen spezifisch für IL23, wodurch sich die Selektivität der p19 Antikörper erklärt. Guselkumab ist ein rein humaner mo-

noklonaler Antikörper, während Tildrakizumab und Risankizumab rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper gegen die p19 Untereinheit von IL23 sind. IL23 beeinflusst die Psoriasis durch Regulation von Th17 Zellen und Zellen des angeborenen Immunsystems, die als Hauptquellen proinflammatorischer Zytokine, u.a. auch von IL17, gelten [81,82].

Ustekinumab wurde 2009 zugelassen, Guselkumab als First-in-class (p19) 2017, gefolgt von Tildrakizumab 2018 und Risankizumab 2019.

### p19

Alle drei p19-Medikamente zeichnen sich durch ausgezeichnete Sicherheit und Verträglichkeit, anwendungsfreundliche Dosierintervalle und eine gute bis sehr gute Wirksamkeit aus (siehe Tab. 6). Eine Wirksamkeit der IL23 Klasse bei Psoriasis Arthritis und bei CED deutet sich in ersten Studien an. Eine Zulassung liegt jedoch derzeit noch nicht vor [83,84]. Selbst wenn in den Fachinformationen das TB-Screening vorgeschrieben wird, kann das LTB-Reaktivierungsrisiko als vernachlässigbar eingestuft werden. Es gibt keine Hinweise auf eine höhere Rate von Candida-Infektionen [85].

Guselkumab ist zugelassen für Psoriasis vulgaris beim Erwachsenen und wird in der Erhaltungsdosis alle acht Wochen appliziert. Die Substanz zeigt in den 3-Jahresdaten eine ausgezeichnete Langzeitwirksamkeit [86,87]. Studiendaten belegen über die Zulassung hinaus eine ausgezeichnete Wirksamkeit bei generalisierter pustulöser Psoriasis und erythrodermatischer Psoriasis [88,89] mit sehr hohen Ansprechraten nach 16 Wochen.

Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA für die Indikation Psoriasis bei therapienaiven Patienten (Population A, ZVT konv. Systemtherapien und Secukinumab) ge-

genüber FSE ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Secondline-Patienten (Population B) gegenüber Adalimumab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beschlossen [90].

Guselkumab ist im Rahmen des §130 Abs. 1 SGB V bundesweit als Praxisbesonderheit anerkannt.

Risankizumab ist zugelassen zur Behandlung der Psoriasis vulgaris beim Erwachsenen. Die Gabe erfolgt im 12. Wochen-Intervall. In den Zulassungsstudien wurden Patienten mit positivem Quantiferon®-Test nicht ausgeschlossen oder behandelt. Unter Therapie kam es zu keinem einzigen Fall von Tuberkulose. [91].

Der Wirkstoff befindet sich derzeit im AMNOG-Verfahren

Tildrakizumab ist zugelassen für Psoriasis vulgaris beim Erwachsenen. Es wird in der Langzeitgabe alle 12 Wochen appliziert. Es ist das langsamste und schwächste der drei IL23 Antikörper-Präparate. Wie bei den anderen beiden IL23 Antikörpern, war die Nebenwirkungsrate ebenfalls auf Placeboniveau [92,93].

Im AMNOG-Verfahren wurde durch den G-BA für die Indikation Psoriasis gegenüber therapienaiven Patienten (Population A, ZVT Adalimumab, Secukinumab, Ixekizumab und Guselkumab!) und Secondline-Patienten (Population B, ZVT wie Population A plus Infliximab und Ustekinumab) kein Zusatznutzen beschlossen [94]. Die Verhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und GKV-Spitzenverband sind noch nicht abgeschlossen. Die Frist endet am 15. November 2019.

### p40

Ustekinumab ist für Psoriasis vulgaris ab dem 12. Lebensjahr (siehe Kap. 5, Tab. 9) und PsA, sowie MC als Secondline-Option zugelassen. Die Dosierung für MC unterscheidet

sich deutlich. Durch die Verfügbarkeit von zwei Dosierungen (45 und 90 mg) – zum gleichen Preis – ergeben sich Vorteile beim stark übergewichtigen Patienten [1,95,96]. Ustekinumab weist sehr gute Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (keine erhöhten Malignitäts- oder Mortalitätsraten nach fünf Jahren), auch im Hinblick auf die Therapieverweildauer (87% nach fünf Jahren) auf [97,98]. Es ist in der Wirksamkeit der IL17-Inhibition und den IL23 Antikörpern (außer Tildrakizumab) unterlegen [99-101].

Ein eigenes AMNOG-Verfahren wurde historisch bedingt nicht durchlaufen.

### 4.4 Biosimilars – ähnlich, aber nicht gleich

Als Biosimilar bezeichnet man ein Nachahmerprodukt eines patentfreien Biopharmazeutikums. Die Aminosäuresequenz von Biosimilars ist zwar identisch zum Original, abhängig vom Herstellungsprozess (exprimierende Organismen, Abtrennungs- und Reinigungsverfahren) kann es jedoch Unterschiede z.B. im Glykosylierungsmuster geben, die sich auf Tertiär- und Quartärstruktur auswirken und Unterschiede in der Pharmakokinetik bedingen können. Wenn das Original- oder Referenzprodukt in mehreren Indikationen zugelassen ist, erfolgt die Zulassung des Biosimilars mit der so genannten Indikationsextrapolation: nach Äquivalenz- und Vergleichsstudien in der Indikation A und einer Patientenpopulation, in der am wahrscheinlichsten klinische Unterschiede zwischen Referenzprodukt und Biosimilar nachweisbar sind, erfolgt die Zulassung in dieser Indikation/Population. Danach darf die Zulassung auf die anderen Indikationen/Populationen des Originators extrapoliert werden.

Für die Indikation Psoriasis sind seit 2013 Biosimilars von Infliximab verfügbar, das erste Biosimilar von

Tab. 7: Mindestanforderungen an Biosimilars (mod. nach [103])

- Vor Zulassung: valide Daten zur Produktqualität und vergleichende Studien
- Nach Zulassung: valide Langzeitdaten durch Patientenregister
- Umfassende Fachinformation zu den Produkten mit Übersicht über die Anwendungsgebiete, die durch klinische Studien belegt sind, und Abgrenzung der Indikationen, die ohne eigene Daten (per Extrapolation) vom Biopharmazeutikum des Originalherstellers abgeleitet wurden.
- Eindeutige Identifizierbarkeit von Biosimilars durch eigene Wirkstoffbezeichnungen (INN) und/oder einen eigenen Markennamen
- Produktgenaue Dokumentation in den Krankenakten und bei Meldungen von Verdachtsfällen UAWs
- Keine Substitution in Apotheken, kein Produktwechsel ohne Kenntnis des verordnenden Arztes
- Individuelle ärztliche Entscheidungen haben Vorrang vor Quoten für Biosimilars in der Arzneimittelversorgung.

Etanercept ist seit Ende März 2016 auf dem Markt, Biosimilars von Adalimumab seit Oktober 2018. Die Autorengruppe bekennt sich weiterhin zu den Anforderungen an den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars gemäß der EMA-Leitlinien [102] und den von Radtke und Augustin formulierten Mindestanforderungen an Biosimilars (Tab. 7) [103]. Die Autoren stimmen auch deren Ansicht zu, dass der sachgerechte, zweifelsfreie Nachweis von Bioäquivalenz, Qualität und Sicherheit jedes Biosimilars immer Priorität vor einem ökonomischen Nutzen einer Umstellung hat. Der Austausch eines Biosimilars je nach Rabattvertrag des Kostenträgers erscheint sehr problematisch. Die „Aut idem“ Substitution ist bei Biologika auch nur für diejenigen Biopharmazeutika erlaubt, die aus derselben Produktionsanlage kommen – sogenannte Bioidenticals. Aufgrund des erheblichen Sparpotentials der Biosimilars sind in den meisten Kassenärztlichen Vereinigungen Mindestquoten an Biosimilars für TNF $\alpha$ -Antagonisten in einer Höhe vereinbart worden, die auch eine Umstellung von langjährig stabilen Patienten erfordern, wenn eine Quotenerreichung angestrebt wird. Dies ist allerdings mit erheblichem

Aufwand für Arzt und Patient verbunden, psychologisch nicht immer leicht vermittelbar und wird deshalb grundsätzlich kritisch gesehen. Etwasige Unverträglichkeiten und/oder Wirkverluste im Rahmen eines Biosimilar-Switch müssen dokumentiert werden – am besten im Rahmen des PsoBest-Registers – und der Patient sollte mit dem Originator reexponiert

werden. Ein erneuter Switch oder gar ein mehrfacher Wechsel – je nach ökonomischer Marktentwicklung – ist wissenschaftlich nicht untersucht und wird von der Autorengruppe strikt abgelehnt. Um diese Preis- und Quotendiskussionen in den Praxen zu beenden, wäre eine Festbetragsregelung für diese Substanzklasse zu begrüßen.

## 5. Kinder und Jugendliche

Psoriasis kommt bei Patienten unter 18 Jahren mit einer Prävalenz von 0,71% deutlich seltener als im Erwachsenenalter vor, dennoch ist es immer noch jeder dritte Psoriasis-Patient. Da die Hautveränderungen oft nicht so charakteristisch ausgeprägt sind wie bei Erwachsenen, können diese leicht mit anderen Dermatosen, z.B. Mykosen und verschiedenen Ekzemen, besonders einer Neurodermitis, verwechselt werden (Tab. 8) [2]. Dies kann zu einer falschen Diag-

Tab. 8: Differentialdiagnosen zur Psoriasis im Kindesalter [modifiziert nach 2]

<b>Plaque Psoriasis</b>	seborrhoisches Ekzem, atopisches Ekzem, nummuläres Ekzem, Ptyriasis rubra pilaris, Lichen ruber planus, Tinea corporis
<b>Psoriasis guttata</b>	nummuläres Ekzem, id-Reaktion, Ptyriasis rosea, Ptyriasis rubra pilaris, Ptyriasis lichenoides chronica, Lichen ruber planus, Tinea corporis
<b>Psoriasis inversa</b>	Intertrigo, allergisches Kontaktekzem, Candidose, Tinea corporis, Erythrasma
<b>Psoriasis der Kopfhaut</b>	Tinea corporis, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem
<b>Psoriasis der Genitoanalregion</b>	allergisches Kontaktekzem, Lichen ruber planus, Lichen ruber sclerosus, Lichen simplex, Zinkmangeldermatitis, Candidose
<b>Psoriasis der Windelregion</b>	Windeldermatitis, Zinkmangeldermatitis, atopisches Ekzem
<b>Psoriasis der Nägel</b>	Onychomykose, Ekzeme, Alopecia areata, Lichen ruber planus
<b>Psoriasis pustulosa</b>	Akute generalisierte exanthemat. Pustulose, superinfizierte Ekzeme, Tinea corporis, (Sweet Syndrom)

nosestellung und Therapie führen. Zudem treten bei Kindern vor den Hauterscheinungen oft erst Entzündungen an den Gelenken auf, was die Psoriasis-Diagnose verzögern kann.

Doch nicht nur die frühzeitige korrekte Diagnose ist eine Herausforderung für niedergelassene Dermatologen. Gleiches gilt für die Therapie, die nach Ansicht der Autoren in Übereinstimmung mit den nationalen Versorgungszielen [10] aufgrund der hohen Prävalenz metabolischer und entzündlicher Begleiterkrankungen möglichst früh eingeleitet werden sollte. Es gibt allerdings nur wenige zugelassene Präparate und die Datenlage für die angewendeten Therapien ist in der Regel begrenzt. Die jetzt publizierte S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugend-

lichen [2] gibt dazu interdisziplinär konsentrierte Empfehlungen zur Therapie unter Berücksichtigung des besonderen Stoffwechsels und des Wachstums in den verschiedenen Entwicklungsphasen der Säuglinge (0-1 Jahr), der Klein- und Vorschulkindern (2-6 Jahre), der Schulkinder (7-11 Jahre) und der Jugendlichen (12-18 Jahre). Eine Übersicht zu den Therapieoptionen bei Patienten im Kindes- und Jugendalter, basierend auf der S2k-Leitlinie, gibt Tab. 9. Zudem ist der Aspekt einer frühzeitigen, langfristigen bzw. lebenslangen Systemtherapie kritisch, aber vor dem Hintergrund der Chronizität und oftmals bedeutsamen Auswirkung auf die Lebensqualität und Gesamtentwicklung (nicht nur von Komorbidität) wohlwollend abzuwägen. Weiterhin bleibt die Forderung nach einer Schulung (wie bei

Neurodermitis) für pädiatrischen Psoriasis-Patienten und ihrer Angehörigen bestehen, um den Umgang mit der Erkrankung und ihre Therapie zu erlernen.

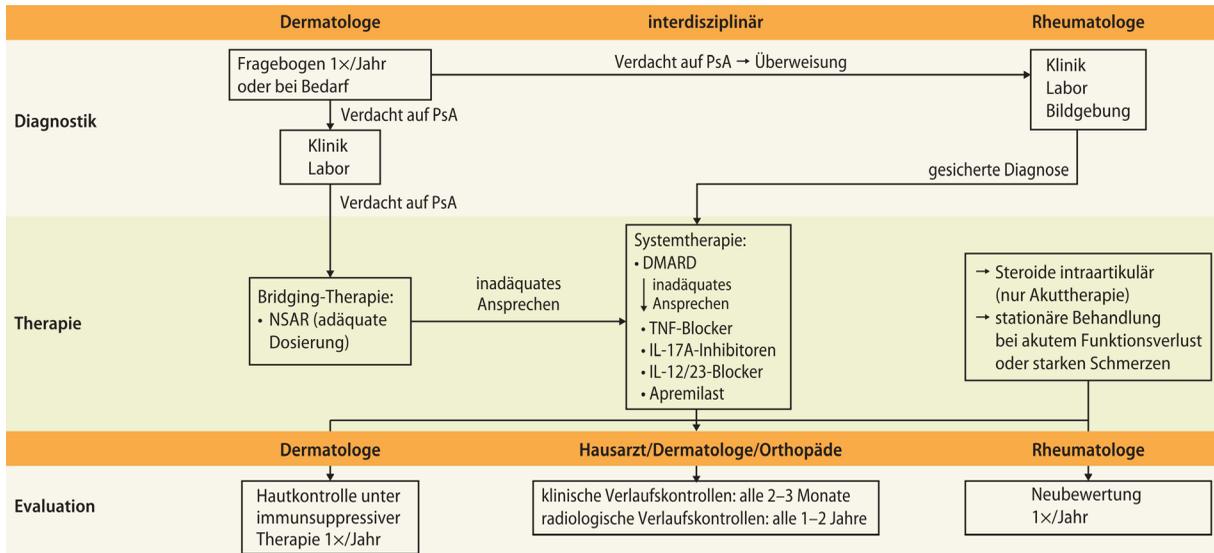
## 6. Psoriasis-Arthritis

Die PsA stellt die häufigste und sicherlich wichtigste Komorbidität der Psoriasis vulgaris dar. Eine Gelenkentzündung bei Psoriasis vulgaris ohne den Nachweis von Rheumafaktoren wird derzeit in die Gruppe der seronegativen Spondyloarthropathien eingeordnet. Sie unterscheidet sich grundlegend von den seropositiven Spondylarthropathien, respektive der RA. Eine pathophysiologische Verwandtschaft besteht vor allem zur Krankheitsentität der axialen Spondyloarthritis.

**Tab. 9:** Therapieoptionen im Kindes- und Jugendalter [modifiziert nach 2]

Therapie	Säugling 0 - 1 Jahr	Vorschulkind 2 - 6 Jahre	Schulkind 7 - 11 Jahre	Jugendliche 12 - 18 Jahre
Basispflege	X Cave: Salicylsäure	X	X	X
Calcipotriol	nein	ab 6 J.	X	X
Dithranol	nein	X, aber Off-Label Cave: Fläche, Salicylsäure	X, aber Off-Label Cave: Fläche, Salicylsäure	X, aber Off-Label Cave: Fläche, Salicylsäure
TCS Kl. 1	X	X	X	X
TCS Kl. 2	nein	Prednicarbat + Betamethason Lsg. (ab 1 J)	X	X
TCS Kl. 3	nein	Momentason Fettcreme (Salbe ab 6 J.)	nein	X
TCS Kl. 4	nein	nein	nein	X
Tacalcitol	nein	nein	nein	X
TCI	nein	X, aber Off-Label	X, aber Off-Label	X, aber Off-Label
UVB 311	nein	nein	strenge Abwägung	X (Einzelfälle)
Konventionelle Therapien	nein	nein, aber MTX bei JIA (ab 3 J.)	nein, aber MTX bei JIA (ab 3 J.) FSE Studie ab 10 J (?)	nein, aber MTX bei JIA (ab 3 J.) FSE Studie ab 10 J (?)
PDE4	nein	nein	nein	nein
Biologika	nein	Adalimumab ab 4 J. Etanercept ab 6 J.	Adalimumab Etanercept	Adalimumab Etanercept Ustekinumab

MTX Methotrexat TCS topische Cortikosteroide TCI Topische Calcineurin-Inhibitoren

**Abb. 6:** Algorithmus zum Patientenmanagement bei Psoriasis-Arthritis in der dermatologischen Praxis\*

NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika, PsA = Psoriasis-Arthritis, TNF $\alpha$  = Tumornekrosefaktor  
DMARD = Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, IL = Interleukin \* mod. nach [18]

Für eine PsA ist das Nebeneinander von Knochenerosion und -abbau, Knorpeldestruktion und Knochenanbau, welches in bildgebenden Verfahren sichtbar gemacht werden kann, eine pathophysiologische Besonderheit. Bei fast 50% der PsA-Patienten treten Knochenerosionen bereits nach zwei Jahren auf, was letztlich die Wichtigkeit der Früherkennung unterstreicht.

Bei der Frühdiagnose spielt der Nachweis von entzündlichen Läsionen am Knochen im Bereich der Sehnen- und Bandansätze, der Enthesitis, eine besonders wichtige und PsA-spezifische Rolle, zumal sie meist auch für die Frühsymptome verantwortlich zeichnet. Von den vielen möglichen Lokalisationen ist hier der Bereich der Achillessehne, also der Fersenschmerz, von besonderer Bedeutung, wie in der prospektiven „Toronto-Kohorten-Studie“ aus 2006 in Bezug auf Prädiktoren einer Früh-Arthritis dargestellt wurde [104].

Bei Verdacht auf Vorliegen einer PsA wird auf den durch die Autorengruppe 2013 publizierten Leit-

faden zu deren Diagnostik und Therapie [18] und die Nationalen Versorgungsziele [10] verwiesen. Einen ersten Überblick zum interdisziplinären Patientenmanagement bei PsA gibt Abb. 6.

Die Behandlung der PsA sollte den aktuellen Empfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR) und der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) folgen. Bei der Therapieauswahl sind regelhaft alle beteiligten Domänen zu erfassen und zu berücksichtigen [105,106].

Auf besondere Dosierungsregime einzelner Wirkstoffe im Gegensatz zur Anwendung bei Psoriasis vulgaris wird im Folgenden kurz hingewiesen:

Generell gilt, dass bei der Indikation PsA MTX als Kombinationsbehandlung fortgeführt werden sollte, eine Ausnahme davon stellt natürlich die MTX-Unverträglichkeit oder Kontraindikation dar.

Adalimumab wird bei PsA ohne Startdosis und gleich alle zwei Wochen gegeben, also keine Injektion in Woche 1.

Secukinumab wird bei PsA ohne Psoriasis der Haut oder nur leichter Ausprägung (PASI<10) der Psoriasis und keiner Vorbehandlung mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor mit einer Dosis von 150 mg gegeben, die Intervalle sind gleich. In allen anderen Fällen beträgt die Dosis 300 mg. Auch hier ist das Intervall zu beachten: in der Erhaltungsphase monatlich (!) und nicht alle vier Wochen.

Ixekizumab wird bei PsA-Patienten mit nur leichter Psoriasis oder ohne Hautbeteiligung mit 160 mg (2x 80 mg Injektionen) in Woche 0 gestartet, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Nur bei gleichzeitiger mittelschwer/schwerer Psoriasis erfolgen nach der Startdosis Injektionen (80 mg) alle zwei Wochen bis zur Woche 12.

## 7. Herausforderungen meistern

### 7.1 Schübe

Bei deutlicher Verschlechterung der Therapieziele des kontrollierten Pa-

tienten (siehe Abb. 3) ist nach möglichen Ursachen (Infekte, Medikamente, Operationen, psychischen Faktoren, etc.) zu forschen und ggfs. zu intervenieren.

Therapeutisch besteht einerseits die Möglichkeit einer additiven topischen Therapie. Andererseits stellen Dosissteigerung und Intervallverkürzung erfolgreiche Modifikationen einer Therapie dar, welche im Rahmen von Off-Label Verordnungen nach Antrag oder in Sonderverträgen eine Option darstellen (außerhalb dieser Verträge ohne Genehmigung = ggfs. Regressrisiko). Zugelassen sind bei z.B. wöchentliche Applikationen bei Adalimumab (aber erst ab Woche 16) oder Infusions-Intervallverkürzung von acht auf sechs Wochen bei Infliximab. Eine Ustekinumab-Dosissteigerung von 45 auf 90 mg bei Patienten unter 100 kg KG kann effektiv sein und ist kostenneutral, wird aber sozialrechtlich kontrovers diskutiert.

Einige Biologika können mit einem konventionellen Systemtherapeutikum, vor allem MTX, kombiniert werden, um die Wirksamkeit zu verbessern, das Nutzen-Risiko-Profil zu optimieren und/oder die Immunogenität zu reduzieren. Breitere Anwendungserfahrungen gibt es hier vor allem in der Kombination von TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX. Die konventionelle Systemtherapie sollte beginnend mit der niedrigsten empfohlenen Dosis hinzugefügt und bei inadäquatem Ansprechen in der Dosis angepasst werden. Therapiewechsel wegen eines anders nicht beherrschbaren Schubes stellen weiterhin eine sekundäre Option dar, z.B. mit rasch wirksamen Therapieoptionen wie Brodalumab, Ixekizumab, Infliximab oder auch CSA.

## 7.2 Therapieunterbrechung

Medizinisch induzierte Therapieunterbrechungen, wie z.B. schwere Infektionen, Operationen, Impfungen,

Traumata oder Nebenwirkungen, sind zeitlich durch das Ereignis definiert. Nach Wegfall des Unterbrechungsgrundes empfehlen wir die einfache Fortführung der Therapie.

Bei allen anderen Unterbrechungen – auch längerfristigen und patientenindividuellen Gründen – entscheiden vorrangig die medizinischen Faktoren über die Frage Fortführung versus Neueinleitung.

## 7.3 Therapieumstellungen

Im Fall eines mangelnden Therapieerfolgs oder bei Nebenwirkungen der konventionellen System-, PDE4- bzw. Biologika-Therapien kann die Umstellung ohne Auswaschphase zum nächsten Applikationstermin, ggf. auch mit zeitlicher Überlappung erfolgen.

Bei Umstellung wegen Unverträglichkeiten kann ein behandlungsfreies Intervall bis zur Normalisierung/Stabilisierung des betreffenden Parameters erwogen werden.

Bei primärer Unwirksamkeit eines Biologikums ist die Umstellung innerhalb der gleichen Substanzklasse kritisch abzuwägen, bei sekundärem Wirkverlust eines Biologikums ist ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse möglich und oft auch zielführend.

Bei Umstellung wegen Nebenwirkungen sollte das Wirkprinzip der Therapie gewechselt werden.

Bei adäquatem Ansprechen eines Biologikums sollte die Therapie primär kontinuierlich weitergeführt werden, Erfahrungen mit Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen liegen bisher nur begrenzt vor. Auch hier wird der Regressschutz im Rahmen von Sonderverträgen das Sammeln von Erfahrungen erleichtern. Die Ergebnisse laufender Studien zu einigen Biologika zu dieser Problematik bleiben abzuwarten.

Je nach Therapeutikum und Gesamtkonstellation wird von der

Autorengruppe die Option eines Auslassversuchs nach einem Jahr Erscheinungsfreiheit gesehen.

## 7.4 Praxis- und Versorgungsmanagement

Die Behandlung der Psoriasis vulgaris/Plaque-Psoriasis erfordert eine standardisierte Dokumentation und insbesondere bei systemischen Therapien eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Hausarzt und je nach Komorbidität des Patienten mit den beteiligten Fachgruppen (siehe Tab. 1). Seit April 2018 bietet die Gründung einer ASV Rheuma (Ambulante Spezialärztliche Versorgung) für Patienten mit u.a. PsA eine neue Struktur zur interdisziplinären Versorgung. Das sogenannte Kernteam besteht obligatorisch aus Rheumatologen und u.a. auch aus Dermatologen. Neben der Etablierung enger interdisziplinärer Versorgung bietet die ASV eine extrabudgetäre Vergütung ohne Mengengrenzung, jedoch ist das Antragsverfahren sehr aufwendig. Modernes Praxismanagement ist für die Versorgung der vielen Psoriasis-Patienten hilfreich, spezifische Arbeitsblätter für Praxis, Patienten und Zuweiser vereinfachen die Prozesse, ermöglichen die Integration wichtiger patientenrelevanter Endpunkte in die Praxisroutine und erlauben ein effektives Qualitätsmanagement.

Um die Prozesse zu optimieren, ist eine EDV-Implementierung und der Einsatz moderner Kommunikationstechnik anzustreben. Die Entwicklung der Bedeutung der Telemedizin bei der Versorgung von Psoriasis-Patienten ist derzeit noch nicht beurteilbar. In Anbetracht der weiterhin bestehenden Unterversorgung sollten telemedizinische Möglichkeiten aber erwogen und wo sinnvoll einsetzbar evaluiert werden.

In der Versorgung von Patienten mit mittelschwer/schwerer Psoriasis sind viele Hautärzte zum not-

wendigen, auch interdisziplinären Erfahrungsaustausch in regionalen Behandler-Netzwerken organisiert [107]. Diese Organisationsstrukturen erlauben die breite Implementierung qualitätssichernder Maßnahmen, wozu auch das Deutsche Psoriasis-Register PsoBest gehört, das Daten von Patienten mit Psoriasis und PsA erfasst, die ein konventionelles Systemtherapeutikum, PDE4 oder ein Biologikum verordnet bekommen [108]. Mit Stand Drucklegung sind bereits knapp 11000 Patienten von mehr als 900 Zentren gemeldet worden, der Anteil der Meldungen durch niedergelassene Dermatologen liegt bei 81% [108]. Somit stellt PsoBest wichtige Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Versorgungssituation der systemischen Psoriasis- und PsA-Therapie zur Verfügung.

### 7.5 Kodierung der Psoriasis

Die Abkürzung ICD-10-GM steht für die International Classification of Diseases – German Modification. Darunter versteht man die deutsche Version dieses internationalen Klassifikationssystems, das seine Ursprünge Mitte des 19. Jahrhunderts hat. Mit der Gründung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übernimmt diese die Fortentwicklung dieses Klassifikationssystems mit unregelmäßigen Revisionskonferenzen, die aktuelle Fassung, ICD-10, geht auf die 10. Revisionskonferenz im Jahr 1989 zurück, mittlerweile wurde als Ergebnis der 11. Konferenz im Juni 2018 der ICD-11 veröffentlicht, der ab 2022 gelten soll. Die German Modification wird durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) herausgegeben. Mit dem ICD-10 werden Diagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen) in der ambulanten und stationären

**Tab. 10:** ICD-10-Kodierung der Psoriasis (Auswahl) [109]

L40.0 Psoriasis vulgaris	Seit dem Jahr 2019 ist bei einer systemischen Psoriasis-Therapie die L40.0 unbedingt auch noch mit Schweregradangabe zu kodieren:
L40.1 Generalisierte Psoriasis pustulosa, Typ Zumbusch	L40.70! Mittelschwer/schwere Psoriasis
L40.2 Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	... wenn Body Surface Area (BSA) >10 und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) >10 und Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI) >10
L40.3 Psoriasis pustulosa palmoplantaris	L40.9 Psoriasis, nicht näher bezeichnet
L40.4 Psoriasis guttata	... sollte nach Ansicht der Autorengruppe überhaupt nicht verwendet werden, da diese Kodierung nicht den fachärztlichen Standard darstellt!
L40.8 Psoriasis capitis und/oder Psoriasis unguium	
L40.5† Psoriasis-Arthropathie Bei Vorliegen einer PsA immer Doppelverschlüsselung mit mindestens dem rheumatologischen ICD, z.B. M07.39 Psoriasis arthropathica. Der Interdisziplinären Leitfaden gibt eine spezifische Kodierungsempfehlung für PsA [14].	

Versorgung einheitlich verschlüsselt. Sie dienen insbesondere der Kommunikation mit den Kassenärztlichen Vereinigungen und den Kostenträgern und stellen abrechnungs- und verordnungsbegründende Daten dar.

Die Diagnoseverschlüsselung ist alphanumerisch aufgebaut, der Anfangsbuchstabe steht für das Kapitel, L = Dermatologie, gefolgt von einem zweistelligen Zahlencode (00-99) für Krankheitsgruppen. Desweiteren gibt es Sonderzeichen, um Krankheiten nach Ätiologie und Manifestation genauer klassifizieren zu können. Codes mit einem „†“ klassifizieren nach Ätiologie und dürfen als Primärcodes auch alleine stehen oder kombiniert werden: zum einen mit Sternschlüsselcodes mit einem „\*“ für die Manifestation, zum anderen mit Ausrufezeichenschlüsselnummern. Diese sogenannten Sekundärcodes, die optional einen Primärcode spezifizieren können, dürfen nicht alleine stehen [109].

Psoriasis wird unter „Papulosquamöse Hauterkrankungen - L40-L45“ kodiert (siehe Tab. 10). Die ebenfalls wichtige Kodierung etwaiger Komorbidität ist in Tab. 1 aufgeführt.

### 7.6 Vertrag zur besonderen Versorgung

In §140a SGB V heißt es wörtlich: „Die Krankenkassen können Verträge mit den in Absatz 3 genannten Leistungserbringern (3.1: Vertragsärzte) über eine besondere Versorgung der Versicherten abschließen. Sie ermöglichen eine verschiedene Leistungssektoren übergreifende oder eine interdisziplinär fachübergreifende Versorgung (integrierte Versorgung) sowie unter Beteiligung vertragsärztlicher Leistungserbringer oder deren Gemeinschaften besondere ambulante ärztliche Versorgungsaufträge.“

Unter Mitwirkung der DermaMed eG und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD) wurde erstmalig in der Dermatolo-

## Wir über uns

Das bundesweite Netzwerk onkoderm e.V. wurde Ende 2009 von Dermato-Onkologen gegründet, zunächst mit dem Anspruch, neueste Erkenntnisse zum Thema Hautkrebs zu vermitteln und in die niedergelassene Praxis zu tragen. Übergreifendes Ziel von Onkoderm ist es aber auch, die Dermatologie als integralen Bestandteil der Gesamtmedizin zu stärken und somit das Image des Gesamtfaches Dermatologie durch hochwertige, nachhaltige und fachlich kompetente Qualität in der Versorgung zu optimieren. Folgerichtig hat sich das Netzwerk weiterentwickelt. Der anfängliche Fokus auf die Hautkrebs-Therapie hat sich verlagert hin zur Systemtherapie dermatologischer Erkrankungen und zur Entwicklung praxisnaher Werkzeuge zur Verbesserung der Versorgungssituation in Deutschland.

gie ein solcher bundesweit geltender 140a-Vertrag in der Indikation Psoriasis mit der Techniker Krankenkasse (TK) geschlossen, dem zum Zeitpunkt der Drucklegung bereits weitere Krankenkassen (DAK, HEK, KKH, Novitas BKK, pronova BKK und Viactiv) beigetreten sind. Damit profitieren derzeit knapp 20 Millionen GKV-Versicherte von diesem Vertrag; weitere Krankenkassen sind in Verhandlung. Dieses Vertragswerk soll die leitliniengerechte Versorgung von Betroffenen mit mittelschwer/schwerer und sehr schwerer Psoriasis verbessern und richtet sich speziell an Patienten, bei denen eine Behandlung mit einem Biologikum oder einem PDE-4-Hemmer angezeigt ist. Auf ärztlicher Seite steht der Vertrag Dermatologinnen und Dermatologen offen, die BVDD-Mitglied sind und spezielle Qualifikationen in der Psoriasis-Versorgung nachweisen: spezifische Fortbildung sowie Erfahrungen in der Systemtherapie. Vertragsbestandteil ist eine Vergütung nach einem Bonussystem, das gezielt Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung der Betroffenen fördert, etwa Folge- und Begleiterkrankungen der Psoriasis im Blick zu haben, psychosoziale Begleitung oder besondere

Betreuung in Phasen der Therapie-Ein- oder -Umstellung zu gewährleisten.

Eingeschlossen werden können deshalb Versicherte, die sich nach Diagnosestellung im Stadium der Neueinstellung auf ein Biologikum oder PDE-4-Hemmer befinden oder von einem auf ein anderes Biologikum oder PDE-4-Hemmer umgestellt werden – die Gründe hierfür sind z.B. nicht ausreichende Wirksamkeit, Unverträglichkeit, etc. – oder sich in einer Phase der Therapieeskalation bzw. -deeskalation befinden oder sich (bei z.B. anhaltender Remission) im Stadium einer Therapiepause befinden. Ein erstmals in dieser Form aufgelegtes Ampelsystem für Arzneimittel informiert die teilnehmenden Dermatologinnen und Dermatologen unkompliziert über den therapeutischen Nutzen sowie die Wirtschaftlichkeit der eingesetzten Arzneimittel. Innovativ ist hierbei, dass in dieser Systematik die Nutzenbewertung einer Substanz (Innovationsgrad, Leitlinie, Nutzen-Evidenz) der alleinigen Kostenbetrachtung voran gestellt wird. Außerdem sind zusätzliche Maßnahmen zur Regressprophylaxe implementiert.

Weitere Informationen sind über [www.bvdd.de](http://www.bvdd.de) oder [www.bestcare-solutions.de](http://www.bestcare-solutions.de) zu erhalten.

## 8. Fazit

Die Autorengruppe des bundesweiten Fachärzte-Netzwerkes onkoderm e.V. will mit diesem aktualisierten Behandlungsalgorithmus in der Zusammenschau von medizinischer Evidenz [1, 2], patientenindividuellen Profilen und Bedürfnissen sowie praxisregulatorischen Bedingungen eine Entscheidungshilfe für die Auswahl der mittlerweile zur Verfügung stehenden Substanzen geben und damit einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation von Psoriasis in Deutschland leisten.

Der 2016 eingeschlagene Weg einer differenzierteren Schweregradeinteilung und -beurteilung für die Therapiefestlegung wird fortgeführt und ergänzt durch einen neuen Vorschlag für moderne Therapieziele („Rule of 3“), adaptiert an die gestiegene Effizienz der Wirkstoffe. Gemäß Konsensuspapier von Psobest [108] wird einerseits der Versorgungsanspruch des Patienten berücksichtigt, andererseits auf die sich daraus ableitende adäquate Vergütung der Dermatologen hingewiesen.

Der neue Versorgungsvertrag nach §140a SGB V (siehe Kapitel 7.6) stellt einen Schritt in die richtige Richtung dar, grundsätzlich muss aber die Regelversorgung gestärkt werden. Im Hinblick auf die Heterogenität der Arzneimittel- und Prüfvereinbarung auf KV-Ebene kann jedoch auch dieser Behandlungspfad keine absolute Rechtssicherheit bieten.

Mit freundlicher Unterstützung durch:  
Celgene GmbH, München,  
Janssen-Cilag GmbH, Neuss,  
LEO Pharma GmbH, Neu-Isenburg,  
Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg,  
UCB Pharma GmbH, Monheim

## 9. Literatur

- Nast A et al. AWMF-S3-Leitlinie (013-001)
  - Nast A et al. AWMF-S2k-Leitlinie (013-094)
  - Augustin M. Plenarvortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Berlin 02.05.2019
  - von Kiedrowski R et al. Der Deutsche Dermatologe 2011; 9 (Suppl) 1-8
  - von Kiedrowski R et al. Der Deutsche Dermatologe 2016; 5 (Suppl) 1-16
  - Wallace AB Lancet 1951; 1: 501-4
  - Mrowietz U et al. Arch Dermatol Res 2011; 303: 1-10
  - Augustin M et al. Dermatology 2008; 216 (4): 366-72
  - Konsensusveranstaltungen der Autoren am 16.01.2019 und 27.03.2019 in Frankfurt a.M., 13.06.2019 in Mailand und Telefonkonferenzen am 23.07., 30.07. und 06.08.2019, deren Ergebnis der hier vorliegende neue Behandlungspfad ist
  - www.versorgungsziele.de
  - Wohlrab J et al. Arch Dermatol Res. 2013; 305: 91-98
  - Ganzetti G et al. World J Hepatol 2015; 7 (3): 315-26
  - Armstrong EJ et al. J AM Heart Association (2013) doi:10.1161/JAHA.11.000062
  - Gelfand JM et al. JAMA 296 (2006) 1735
  - Reich J Eur Acad Dermatol Venereol. 26 (2012) (Suppl) 2: 3
  - Elnabawi YA et al. Cardiovascular Research, DOI: 10.1093/cvr/cvz009
  - Radtko MA et al, JDDG (2015) DOI
  - von Kiedrowski R et al. Der Deutsche Dermatologe 2013; 3 (Suppl) 1-8
  - Körber A et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 May;17 (Suppl) 4: 3-14
  - Alamutawa F et al. Am J Clin Dermatol 2013; 14: 87-109
  - Mrowietz U et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28 (4): 438-53
  - Reich et al. JAAD 2017; 76: 418-431
  - Blauvelt A et al. Immhance-presented at Maui Derm for Dermatologists, Grand Wailea, Hawaii, Feb 2018
- ### Konventionelle Systemtherapien
- Chaidemenos GC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Oct;21(9): 1203-8. PubMed PMID: 17894706
  - Yoon HS et al. J Dermatolog Treat. 2007; 18 (5): 286-90. PubMed PMID: 17852632
  - Reich K et al. JDDG 2009; 7: 603-10
  - Walker F et al. Br J Dermatol 2014; 171 (5): 1197-1205
  - Mrowietz U et al. Br J Dermatol 2017; 176: 615-623
  - BAnz AT 05.04.2018 B6
  - Malaviya AN et al. Clin Rheumatol (2017) 36: 279-285
  - Warren R et al. Lancet 2017; 389: 528-37
- ### PDE4-Inhibition
- Paul C et al. Br J Dermatol 2015;173: 1387-99
  - Papp K et al. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 37-49
  - BAnz AT 12.10.2015 B2
  - Menter A et al. J Am Acad Dermatol 2008; 58:106-15
- ### TNF $\alpha$ -Inhibition
- Gordon KB et al. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 598-606
  - Reich K, et al. EADV 2017, P1973
  - Lebwohl M, et al. J Am Acad Dermatol 2018;79: 266-276. e5
  - Leonardi CL et al. N Engl J Med 2003;349: 2014-22
  - Papp KA et al. Br J Dermatol 2005;152: 1304-12
  - Lebwohl M et al. J Am Acad Dermatol 2006;54 (Suppl 1): AB218, Poster P2881
  - Chimenti S et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18 Suppl 1):31, WS11-3
  - Randazzo B et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18 (Suppl 1): 86, PS206
  - Reich K et al. Lancet 2005; 366: 1367-74
- ### IL17-Inhibition
- Lebwohl M et al. N Engl J Med. 2015; 373: 1318-28
  - Farahnik B et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2016; 6: 111-2422
  - Papp KA et al. Br J Dermatol. 2016; 175: 273-86
  - Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 77: 372-74
  - Masson Regnault M et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31: 1491-96
  - Lebwohl MG, et al. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 81-89 e5
  - Chiricozzi A et al. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15: 1653-59
  - Henschke C et al. Health Policy. 2013; 109:263-9
  - www.g-ba.de
  - BAnz AT 22.03.2018 B2
  - Sebastian M. Thieme Drug Report 2017 (17)
  - Griffiths CE et al. Lancet 2015; 8, 386: 541-51
  - Leonardi C et al. J Am Acad Dermatol. 2018; 79: 824-30 e2
  - Becher G et al. Br J Dermatol. 2018; 179: 811-12
  - Ryan C et al. Br J Dermatol. 2018; 179: 844-52
  - Reich K et al. J Dermatolog Treat. 2017; 28: 282-87
  - Menter A et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31: 1686-92
  - van de Kerkhof P et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31: 477-82
  - Dennehy EB et al. J Drugs Dermatol. 2016; 15: 958-61
  - Langley RG et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29: 1763-70
  - Feldman SR et al. J Drugs Dermatol. 2017; 16: 1246-52
  - BAnz AT 07.09.2017 B4
  - BAnz AT 03.09.2018 B3
  - Bissonnette R et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 1507-14
  - Paul C et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28: 1670-5
  - Bagel J et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 77: 667-74
  - Mrowietz U et al. J Am Acad

- Dermatol. 2019  
72. Reich K et al. Br J Dermatol. 2018  
73. Korber A et al. Drugs Aging. 2018; 35: 135-44  
74. Körber A et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 411-19  
75. Chioato A et al. Clin Vaccine Immunol. 2012; 19: 1597-60276  
76. von Stebut E et al. J Invest Dermatol. 2018  
77. Sticherling M et al. Br J Dermatol. 2017; 177: 1024-32  
78. BAnz AT 29.12.2015 B4  
79. BAnz AT 12.09.2017 B2  
80. BAnz AT 07.07.2016 B4

IL12/23 bzw. IL23-Inhibition

81. Gaffen SL et al. Nat Rev Immunol 2014; 14: 585-600  
82. Puig L. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 525-3  
83. Deodhar A et al. Lancet 2018 Jun 2; 391(10136): 2213-24  
84. Feagan BG et al. Lancet 2017 Apr 29; 389 (10080): 1699-1709  
85. Blauvelt A, et al. Br J Dermatol. 2018 Sep; 179 (3): 615-622  
86. Griffiths CE et al. J Drugs Dermatol. 2018 Aug 1; 17 (8): 826-832  
87. Reich K et al. J Am Acad Der-

- matol 2017; 76 (3): 418-31  
88. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76 (3): 405-17  
89. Sano S et al. J Dermatol. 2018 May; 45 (5): 529-539  
90. BAnz AT 04.07.2018 B2  
91. Gordon KB et al. Lancet 2018 Aug 25; 392 (10148): 650-661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6  
92. Reich K et al. Lancet 2017; 390: 276-88  
93. Reich K et al. Br J Dermatol 2019 Jun 19. Doi: 10.1111/bjd.18232 (Epub)  
94. BAnz AT 21.05.2019 B3  
95. Leonardi CL et al. Lancet 2008; 371: 1665-74  
96. Papp KA et al. Lancet 2008; 371: 1675-84  
97. No DJ et al. J Dermatolog Treat. 2018 Aug; 29 (5): 460-466. doi:10.1080/09546634.2017.1398393  
98. Papp KA et al. Br J Dermatol. 2013 Apr; 168(4): 844-54. doi: 10.1111/bjd.12214  
99. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan; 76 (1): 60-69. e9  
100. Reich K et al. Br J Dermatol. 2017 Oct; 177 (4): 1014-23  
101. Lebwohl M et al. N Engl J Med. 2015 Oct; 373 (14): 1318-28

Biosimilars

102.  
1. EMA: CHMP Guideline on Similar: Biological Medicinal Products (October 2005)  
2. EMA: CHMP Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins As Active Substance: Non-clinical And Clinical Issues (22 February 2006)  
3. EMA: CHMP Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues (30 May 2012)  
103. Radtke MA et al. JDDG 2014; 12: 306-12  
104. Eder L et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69(3): 622-9.  
105. Grossec L. et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510  
106. Coates LC et al. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-71  
107. www.psonet.de  
108. www.psobest.de  
109. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgmlm2019/block-l40-l45.htm>

# Wir sind mehr als unsere Haut!

Gemeinsam mehr erreichen

„Bitte berühren“, die Psoriasis-Kampagne des BVDD, wendet sich gegen weit verbreitete Vorurteile, informiert über moderne Therapien, zeigt Wege zur Hilfe und Selbsthilfe auf und stärkt so Betroffenen den Rücken. Empfehlen Sie Ihren Patienten den Besuch der Kampagnen-Webseite [www.bitteberuehren.de](http://www.bitteberuehren.de) und folgen Sie uns auf Facebook!

 **Bitte berühren**  
GEMEINSAM AKTIV GEGEN SCHUPPENFLECHTE

