

# **Untersuchungen zum Einfluss von Barrieren und juristischen Gesichtspunkten auf die leitliniengerechte Verordnung von Biologika in dermatologischen Praxen in Deutschland**

Daniela Carolin Weiß

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen  
Universität München zur Erlangung einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Alexander Zink
2. apl. Prof. Dr. Helmuth Adelsberger

Die Dissertation wurde am 09.02.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.05.2024 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Publikationsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>9</b>
2.1 <i>Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen</i> .....	9
2.1.1 Definition.....	9
2.1.2 Atopische Dermatitis .....	9
2.1.3 Psoriasis vulgaris .....	11
2.1.4 Urtikaria .....	13
2.2 <i>Biologika in der Dermatologie</i> .....	14
2.2.1 Allgemeines .....	14
2.2.2 Medizinische Grundlagen.....	15
2.2.3 Wirkstoffklassen .....	16
2.2.4 Leitlinien .....	19
2.3 <i>Rechtliche Grundlagen für die Verordnung von Arzneimitteln</i> .....	20
2.3.1 Arzneimittel-Richtlinie.....	20
2.3.2 Wirtschaftlichkeitsgebot .....	21
2.3.3 Wirtschaftlichkeitsprüfung und Regress .....	22
<b>3 Fragestellungen und Zielsetzungen der Arbeit</b> .....	<b>23</b>
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
4.1 <i>Publikation 1: Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States</i> .....	25
4.1.1 Studiendesign.....	25
4.1.2 Fragebogen und Datenerhebung.....	25
4.1.3 Statistische Auswertung.....	27
4.2 <i>Publikation 2: Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany</i> .....	28
4.2.1 Studiendesign.....	28
4.2.2 Fragebogen und Datenerhebung.....	28
4.2.3 Statistische Auswertung.....	29
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
5.1 <i>Publikation 1: “Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States”</i> .....	31
5.1.1 Studienteilnehmer .....	31
5.1.2 Berufserfahrung.....	31
5.1.3 Leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit Biologika .....	31
5.1.4 Barrieren für die leitliniengerechte Anwendung von Biologika .....	32
5.1.5 Prädiktoren für die Verschreibung von modernen Systemtherapien mit Biologika .....	33

5.2	<i>Publikation 2: "Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany"</i> .....	34
5.2.1	Studienteilnehmer .....	34
5.2.2	Verwendung von Biologika und anderen systemischen Therapien .....	35
5.2.3	Medizinrechtliche Aspekte und Seminare.....	35
5.2.4	Wirtschaftlichkeitsprüfungen .....	36
5.2.5	Regressforderungen.....	36
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>38</b>
6.1	<i>Thematischer Zusammenhang zwischen den Publikationen P1 und P2</i> .....	38
6.2	<i>Studienpopulationen</i> .....	38
6.3	<i>Behandlung von Patienten mit Hauterkrankungen</i> .....	39
6.4	<i>Rechtliche und wirtschaftliche Aspekte als „starke“ Barrieren mit hoher Prävalenz als Schnittstelle der beiden Studien</i> .....	41
6.5	<i>Weitere Barrieren für die leitliniengerechte Verschreibung von Biologika</i> .....	42
6.6	<i>Juristische Kompetenz bei niedergelassenen Dermatologen</i> .....	43
6.7	<i>Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen im deutschen Gesundheitssystem</i> .....	44
6.8	<i>Kosten von Biologika</i> .....	46
6.9	<i>Barrieren im internationalen Vergleich</i> .....	47
6.10	<i>COVID-19 als mögliche neue Barriere für die Verschreibung von Biologika</i> .....	48
6.11	<i>Limitationen</i> .....	49
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>51</b>
7.1	<i>Publikation 1: Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States</i> .....	51
7.2	<i>Publikation 2: Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany</i> .....	53
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>62</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>63</b>
<b>11</b>	<b>Autorenerklärungen</b> .....	<b>65</b>
<b>12</b>	<b>Erklärungen der Verlage</b> .....	<b>70</b>
<b>Anlage 1</b> .....		<b>73</b>
<b>Anlage 2</b> .....		<b>83</b>

## Vorbemerkung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich nach § 6 Abs. 2 der TUM-Promotionsordnung um eine **publikationsbasierte Dissertation**. Aus dem Promotionsprojekt sind zwei Veröffentlichungen mit einer Erstautorenschaft (Originalarbeit in einem englischsprachigen, international verbreiteten Publikationsorgan, peer reviewed) der Doktorandin hervorgegangen. Somit handelt es sich bei dieser Arbeit um eine Zweitveröffentlichung. Die Erstveröffentlichungen (Weiss et al., 2021; Weiss et al., 2022) sind im Literaturverzeichnis zitiert und in den Anlagen 1 und 2 eingebunden. Diese Veröffentlichungen wurden federführend von der Doktorandin abgefasst. Der Betreuer (PD Dr. Dr. med. Alexander Zink, MPH) hat sein schriftliches Einverständnis zur Verfassung einer publikationsbasierten Dissertation erteilt. Im Folgenden sind ein Einleitungs-, Methoden- und Ergebnisteil des Promotionsprojekts sowie ein themenübergreifender Diskussionsteil mit Reflexion zur bestehenden Literatur zu finden. Eine detaillierte Erläuterung der Methodik sowie die entsprechenden Ergebnisse sind den beiden im Anhang eingebundenen Originalarbeiten zu entnehmen. Die jeweilige Zusammenfassung beinhaltet die relevantesten methodischen Aspekte und zugehörigen Resultate der beiden Originalarbeiten.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung, wie z.B. PatientInnen verzichtet. Im vorliegenden Text wird durchgängig die männliche Form benutzt. Im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes sind diese Bezeichnungen als nicht geschlechtsspezifisch zu betrachten, sondern schließen beide Formen gleichermaßen mit ein.

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
aOR	Adjustierte Odds Ratio
CD3	Cluster of Differentiation 3
cDNA	Komplementäre DNA
CSU	Chronisch spontane Urtikaria
CYP27A1	Cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1
EASI	Eczema Area and Severity Index
Fab-Fragment	Antigenbindende Region eines Immunglobulin-Moleküls
Fc-Abschnitt	Konstante Region eines Immunglobulin-Moleküls
ICAM1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
IFN	Interferon
IGA	Investigator Global Assessment scale
IgE	Immunglobulin Typ E
IgG	Immunglobulin Typ G
IL	Interleukin
IL-R	Interleukin-Rezeptor
KI	Konfidenzintervall
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayern
KVN	Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen
LFA-1	Lymphocyte Function-associated Antigen 1
mRNA	Boten-RNA
NF-κ-B	Nuclear Factor Kappa-B
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE4	Phosphodiesterase 4
SASSAD	Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score
SCORAD	SCOring Atopic Dermatitis
SGB	Sozialgesetzbuch
TC1	Zytotoxische T-Zelle Typ 1
TH1	T-Helferzelle Typ 1
TH17	T-Helferzelle Typ 17
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
UAS	Urtikaria Aktivitäts-Score
UCT	Urtikaria-Kontrolltest
VDEK	Verband der Ersatzkassen

# Publikationsverzeichnis

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden durch die Autorin in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

## Publikationen

- **Publikation 1**

**Titel:** *Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States*

**Autor(en):** Daniela Weiß, Imke Nordhorn, Linda Tizek, Thomas Werfel, Alexander Zink, Tilo Biedermann, Stephan Traidl, Maximilian C. Schielein

**Name des Journals:** Acta Dermato-Venereologica

**Erscheinungsdetails:** 2021 Aug 24; 101: adv00560

**DOI:** 10.2340/00015555-3901

**Pubmed ID:** 34427313

- **Publikation 2**

**Titel:** *Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany*

**Autor(en):** Daniela Weiß, Linda Tizek, Georg Adler, Nadja Baumgart, Roland Vogel, Dirk Maaßen, Alexander Zink, Maximilian C. Schielein

**Name des Journals:** European Journal of Dermatology

**Erscheinungsdetails:** 2022 July-Aug; 32(4): 471-9

**DOI:** 10.1684/ejd.2022.4265

**Pubmed ID:** 36301747

# 1 Einleitung

***„To develop magic bullets, chemicals and later antibodies which, by their complementarity to cells or substances would specifically anchor and thereby exert a specific influence there and only there.“*** (Ehrlich, 1960)

Bereits im Jahr 1907 entwickelte der Nobelpreisträger Paul Ehrlich ein Konzept von Medikamenten, die zielgerichtet an zelluläre Strukturen binden und auf diese Weise eine spezifische pharmakologische Wirkung entfalten sollten. Er bezeichnete diese damals noch hypothetischen Medikamente und deren Wirkung als sogenanntes „Prinzip der Zauberkugel“. Schon kurz darauf führte die Suche nach der „Zauberkugel“ zu einem Durchbruch auf dem Gebiet der modernen Chemotherapeutika, als mit der Substanz Arsphenamin ein Wirkstoff entdeckt wurde, der die Grundlage für die Entwicklung des Medikaments Salvarsan zur gezielten Behandlung der Syphilis war (Williams, 2009). Ein weiterer bedeutender Meilenstein bei der Suche nach der „Zauberkugel“ war die Herstellung monoklonaler Antikörper mittels der Hybridomtechnologie durch Georges Köhler und César Milstein im Jahr 1975 (Köhler & Milstein, 1975), die durch die Verleihung des Nobelpreises an die beiden Wissenschaftler belohnt wurde.

Monoklonale Antikörper besitzen einen einheitlichen molekularen Aufbau. Daher sind sie in der Lage, eine einzige Zielstruktur zu erkennen und mit großer Spezifität in physiologische Prozesse einzugreifen. Die Entdeckung der monoklonalen Antikörper stellte daher eine maßgebliche Grundlage für die Entwicklung von hochmolekularen biologischen Wirkstoffen dar. Diese Wirkstoffe können durch gentechnologische Methoden in lebenden Zellen hergestellt werden und werden als Biologika bezeichnet.

Der weltweit erste für therapeutische Anwendungen zugelassene monoklonale Antikörper war Muromonab-CD3, ein muriner Antikörper, der gegen den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen gerichtet ist und zur Immunsuppression bei einer akuten Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen eingesetzt wird (Chatenoud & Bluestone, 2007). Die heute für therapeutische Anwendungen verwendeten Antikörper sind in der Regel humanisierte oder humane monoklonale Antikörper, die weitgehend oder vollständig aus humanen Proteinsequenzen aufgebaut sind und daher bei Verabreichung an menschliche Patienten meist keine unerwünschten Immunreaktionen hervorrufen.

Neben monoklonalen Antikörpern gibt es auch andere Klassen von Biologika, beispielsweise Fusionsproteine, Zytokine und Peptidhormone sowie Nukleinsäuren. Gerade Nukleinsäurebasierte Vektor- und mRNA-Impfstoffe haben in jüngster Zeit einen enormen Beitrag bei der Bekämpfung der COVID-19-Pandemie geleistet.

Der Einsatz von Biologika hat zu großen Fortschritten in der Medizin geführt. Auch für die Behandlung von chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen stehen mittlerweile zahlreiche Biologika als therapeutische Optionen zur Verfügung (Gautam & Shukla, 2021). Atopische Dermatitis, Psoriasis und chronisch spontane Urtikaria gehören zu den am häufigsten auftretenden chronisch entzündlichen Hauterkrankungen mit einer weltweit ansteigenden Prävalenz (Nutten, 2015; Parisi et al., 2013; Stefaniak & Zuberbier, 2006). Sie sind mit unterschiedlichen Symptomen und Komorbiditäten vergesellschaftet und können zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen (Eichenfield et al., 2014; Schielein et al., 2021; Schuster et al., 2021; Wagner & Staubach, 2021; Yamazaki, 2021). Außerdem sind chronisch entzündliche Hauterkrankungen mit erheblichen Kosten behaftet, nicht nur als Out-of-Pocket Kosten für den Patienten selbst, sondern auch als Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft insgesamt (Eckert et al., 2018; Launois et al., 2019; Zink, 2019; Zink et al., 2019).

Die Verwendung von Biologika wird in den aktuellen therapeutischen Leitlinien für die Behandlung von Psoriasis (Nast et al., 2021b), mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis (Werfel et al., 2021) und chronisch spontaner Urtikaria (Bauer et al., 2021; Zuberbier et al., 2018) empfohlen. Andererseits beschränken nationale Vorschriften in Deutschland zur Wirtschaftlichkeit bzw. deren Auslegung durch zuständige Kontrollorgane die Verschreibung von hochpreisigen Medikamenten wie Biologika. Bei Nichtbeachtung können Ärzte einer Wirtschaftlichkeitsprüfung unterzogen und im Falle von Beanstandungen sogar mit einer Regressforderung konfrontiert werden.

Von mehreren Arbeitsgruppen wurde beobachtet, dass die Verschreibungsraten für Biologika gering sind und dass in mehreren europäischen Staaten und sogar innerhalb Deutschlands erhebliche regionale Unterschiede auftreten (Grellmann et al., 2021; Nast et al., 2013; Radtke et al., 2010). Niedergelassene Dermatologen aus Bayern identifizierten in einer Studie aus dem Jahr 2017 regulatorische Gesichtspunkte, hohe Behandlungskosten und unzureichende Rückerstattung als Barrieren für die Verschreibung von Biologika (Schielein et al., 2018).

Es wäre wünschenswert, aktuelle und überregionale Erkenntnisse zur Anwendung von Biologika bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen in Deutschland und zu möglichen Barrieren für deren Verschreibung zu gewinnen. Dadurch können Lösungsmöglichkeiten aufgezeigt werden, die zur adäquaten medizinischen Versorgung von dermatologischen Patienten beitragen.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen**

#### **2.1.1 Definition**

Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen werden durch Entzündungsreaktionen in einer oder mehreren Hautschichten hervorgerufen. Ihr Erscheinungsbild resultiert aus einer Schädigung der Haut durch endogene oder exogene Einflüsse und der dadurch ausgelösten physiologischen Abwehrreaktion. Je nach spezifischer Reaktionsweise treten vielfältige histologische Grundmuster auf, die zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Oftmals werden eine entzündliche Rötung, eine Schuppung oder eine Blasenbildung beobachtet (Sticherling, 2018).

Prominente Vertreter der chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen sind Ekzeme, wie die Atopische Dermatitis sowie Psoriasis vulgaris und chronisch spontane Urtikaria.

#### **2.1.2 Atopische Dermatitis**

Bei der Atopischen Dermatitis (im Folgenden „AD“) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, nicht kontagiöse Hauterkrankung, die oft mit schwerer Symptomatik assoziiert ist. Betroffen sind Patienten aller Altersklassen, die Krankheit manifestiert sich jedoch meist schon im frühen Kindesalter und bildet sich oft im Laufe der Pubertät wieder zurück. Neben allergischer Rhinitis, Conjunctivitis allergica und Asthma bronchiale zählt die AD zu den Manifestationsformen der sogenannten atopischen Diathese. Hierbei handelt es sich um eine polygen vererbte Anlagebereitschaft zur Entwicklung der oben genannten Erkrankungen, die häufig mit einer polyklonalen IgE-Überproduktion, Eosinophilie und einer gesteigerten Histaminausschüttung vergesellschaftet ist (Böcker et al., 2006; Wüthrich, 1999).

Klinisch imponiert die AD mit einem obligaten, starken Pruritus, einer Xerosis cutis sowie einem Ekzem, das je nach Lebensalter und Erkrankungsstadium unterschiedlich ausgeprägt ist. Anfangs erscheint das Ekzem eher nässend und exsudativ, später steht v.a. die Trockenheit im Vordergrund. Obwohl eine Spontanheilung grundsätzlich möglich ist, verläuft die Erkrankung meist chronisch bzw. chronisch-rezidivierend.

Häufig können mit der AD verschiedene Komorbiditäten assoziiert sein. Dazu zählen insbesondere andere Manifestationen des atopischen Formenkreises wie Lebensmittelallergien, Conjunctivitis allergica und Erkrankungen des respiratorischen Systems wie Asthma bronchiale und allergische Rhinitis (Eichenfield et al., 2014). Bei letzteren wurde eine Prävalenz von 40-60% beobachtet, sodass sie eine große Rolle für die Lebensqualität der Patienten spielen (Wüthrich, 1999). Weiterhin können auch

psychosomatische bzw. psychiatrische Erkrankungen einschließlich Schlafstörungen, Depressionen und ADHS im Zusammenhang mit AD auftreten (Eichenfield et al., 2014).

Die Diagnose der AD erfolgt rein klinisch. Dabei orientiert man sich am Diagnosekonzept nach Hanifin und Rajka aus dem Jahr 1980 (Hanifin, 1980), das zur Diagnose die Erfüllung von drei der vier Hauptkriterien Pruritus, Ekzem, chronischer Verlauf und positive Eigen- oder Familienanamnese auf Atopie sowie von drei aus insgesamt 23 Nebenkriterien voraussetzt.

Derzeit gibt es keine zuverlässigen Biomarker, die eine Abgrenzung der AD von anderen atopischen Erkrankungen erlauben. In etwa 80% der betroffenen Patienten liegt ein erhöhter Gesamt- und/oder allergenspezifischer IgE-Spiegel im Serum vor. Dies ist jedoch nicht spezifisch für die AD, da erhöhte allergenspezifische IgE-Spiegel bei bis zu 55% der Gesamtbevölkerung in den USA gefunden wurden (Eichenfield et al., 2014). Als Prognosemarker für einen schweren und langwierigen Krankheitsverlauf dienen hohe Gesamt-IgE-Spiegel und Null-Mutationen des Filaggrin-Gens, das für ein Protein in Keratinozyten der Epidermis kodiert (Eichenfield et al., 2014).

Zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Skalen. Am häufigsten werden der SCORAD-Index, der EASI-Index, die IGA-Methode und die SASSAD-Methode verwendet (Rehal & Armstrong, 2011), die jeweils auf unterschiedlichen Bewertungskriterien beruhen. Der EASI-Index basiert ausschließlich auf einer objektiven Bewertung von Ausmaß und Schwere der Erkrankung durch den Arzt, während der SCORAD-Index sowohl die objektive Einschätzung des Arztes als auch die subjektive Einschätzung des Patienten umfasst. Der SCORAD-Index erlaubt eine standardisierte Beurteilung des Hautzustandes und des Ausprägungsgrades der AD, wobei die Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmaß und subjektive Parameter wie Schlaflosigkeit und Juckreiz erhoben werden (Charman et al., 2005).

Die Pathophysiologie der AD ist sehr komplex und auf multiple Faktoren zurückzuführen. Erste Schritte bei der Ausbildung von AD umfassen Störungen in der Hautbarriere und im Immunsystem, wobei die Aktivierung einer Typ II-Immunreaktion zur Schwächung der epidermalen Barriere führt. Weiterhin sind genetische Faktoren von Bedeutung. So sind, wie bereits erwähnt, Mutationen des Filaggrin-Gens, insbesondere homozygote Mutationen, mit einem erhöhten Risiko schwerer Verläufe assoziiert. Polymorphismen verschiedener, mit der Funktion des Immunsystems assoziierter Gene können ebenfalls ein erhöhtes Krankheitsrisiko bewirken. So führt beispielsweise eine Hochregulation von Interleukin-4 und Interleukin-13 zu einer Verringerung der Expression des Filaggrin-Gens. Auch funktionelle Polymorphismen bei den Typ II-Zytokin-Rezeptoren IL-4R und IL-13R werden mit der Pathogenese von AD in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus können bestimmte Polymorphismen des Vitamin D-Rezeptorgens und Varianten des CYP27A1-Gens mit AD assoziiert sein. Schließlich

können neuroimmunologische Mechanismen und Umweltfaktoren an der Pathogenese von AD beteiligt sein. In Patienten mit schweren Formen der Erkrankung wurde auch ein erhöhtes Auftreten von *Staphylococcus aureus* im Mikrobiom beobachtet (J. Kim et al., 2019).

AD ist eine der am häufigsten auftretenden entzündlichen Hauterkrankungen. Die Prävalenz liegt bei Kindern im Bereich von etwa 15-20% und bei Erwachsenen bei etwa 1-3%, wobei die Inzidenz in den Industrieländern über die letzten Jahrzehnte zwei- bis dreifach zugenommen hat. Insbesondere bei jüngeren Kindern und in Ländern mit niedrigen Einkommen, wie etwa Lateinamerika oder Südostasien, wurde in den letzten Jahren eine starke Zunahme der Prävalenz beobachtet. Dabei gibt es starke regionale Unterschiede. In der Altersgruppe der 6- bis 7-Jährigen variierte die Prävalenz von 0,9% in Indien bis 22,5% in Ecuador und bei 13- bis 14-Jährigen von 0,2% in China bis 24,6% in Kolumbien (Nuttin, 2015).

### **2.1.3 Psoriasis vulgaris**

Die Psoriasis vulgaris (im Folgenden „Psoriasis“) zählt zu den chronischen entzündlich-proliferativen systemischen Erkrankungen mit typischer Hautmanifestation. Betroffen sind Patienten aller Altersklassen, wobei sich die Erkrankung bis ins hohe Erwachsenenalter manifestieren kann.

Das klinische Bild der Psoriasis ist geprägt durch kreisrunde, scharf begrenzte, erythematosquamöse Plaques oft mit silbrig-weißer grob-lamellöser Schuppung. Dabei sind die Plaques häufig symmetrisch verteilt. Ihre Lokalisation ist meist an den Streckseiten der Extremitäten und am Kapillitium. Die Psoriasis unterliegt insgesamt einem dynamischen Verlauf mit Schüben. Im Verlauf der Erkrankung treten bei bis zu 50% der Patienten charakteristische psoriatische Nagelveränderungen auf, die auf dem Psoriasis-Befall der Nagelmatrix und des Nagelbetts beruhen. Bei etwa 20% der Psoriasis-Patienten tritt zudem eine Psoriasis-Arthritis auf, bei der Gelenke, beispielsweise Finger- und Zehengelenke, aber auch Iliosakralgelenke und die Wirbelsäule betroffen sein können (Böcker et al., 2006).

Mit der Psoriasis können verschiedene Komorbiditäten assoziiert sein, die vor allem durch die systemische Entzündungsreaktion im Körper bedingt sind. Dazu zählen Erkrankungen des Bewegungsapparats wie Arthritis, Metabolisches Syndrom, Adipositas, Typ II-Diabetes, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Nichtalkoholische Fettleber und Koronare Herzkrankheit. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis haben eine um etwa sechs Jahre verkürzte Lebenserwartung gegenüber gesunden Individuen. Es wird angenommen, dass dies zumindest teilweise auf die kardiovaskulären Komorbiditäten zurückzuführen ist (Yamazaki, 2021). Darüber hinaus leiden Psoriasis-Patienten häufig an psychosomatischen Erkrankungen wie Depression (Schuster et al., 2021) und Suchterkrankungen (Schielein et al., 2021).

Die Diagnose erfolgt in erster Linie klinisch. Dabei wird zwischen unterschiedlichen Ausprägungstypen unterschieden, von denen der häufigste die chronische Plaque-Psoriasis ist, von der 80-90% aller Patienten betroffen sind. Seltener vorkommende Varianten beinhalten Psoriasis inversa, Psoriasis pustulata und Psoriasis guttata (W. B. Kim et al., 2017).

Zur Bestimmung des Schweregrades einer Psoriasis-Erkrankung und zur Evaluation des Therapieerfolgs wird häufig der PASI-Score verwendet. Die Abkürzung PASI steht für „Psoriasis Area and Severity Index“, der die Ausdehnung und den Schweregrad der Erkrankung anhand der Rötung sowie der Dicke der Plaques und Schuppung beschreibt. Der maximale PASI-Score kann bei sehr schweren Erkrankungen 72 Punkte erreichen. Es werden Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Erkrankung unterschieden, wobei keine einheitlichen Kriterien vorliegen, die eine Abgrenzung zwischen mittelschwer und schwer erlauben. Eine mittelschwere bis schwere Erkrankung liegt vor, wenn der PASI mindestens 10 Punkte beträgt. Der Schweregrad der Schuppenflechte kann auch allein über die betroffene Körperoberfläche definiert werden. Dabei gilt als mittelschwere bis schwere Erkrankung, wenn über zehn Prozent der Körperoberfläche betroffen sind. Der PeakPASI eines Patienten stellt den jeweils maximal höchsten jemals dokumentierten Wert des PASI in der Krankheitsgeschichte des Patienten dar und soll eine Einschätzung der maximalen individuellen Krankheitslast erlauben (Tizek et al., 2021).

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine erbliche Dispositionskrankheit, wobei man eine polygene und multifaktorielle Vererbung annimmt. Außer der Disposition ist auch der Typ der Psoriasis genetisch determiniert, während die Lokalisation der Hauterscheinungen und der Verlauf weitgehend durch andere Faktoren beeinflusst werden. Hier sind insbesondere Umwelteinflüsse, z.B. mechanische, infektiöse und psychosomatische Faktoren als Auslöser zu nennen. Die für die Psoriasis prädisponierenden Gene bedingen, dass eine Fehlregulation des Immunsystems entsteht. Dabei kommt es zur Aktivierung myeloider dendritischer Hautzellen, die mittels Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-17 und IL-23 bestimmte Gruppen von T-Zellen (TH17- und TH1-Zellen) stimulieren. Dies bewirkt wiederum eine Stimulation von Keratinozyten, die als Hautverdickung und Schuppenbildung sichtbar wird. Parallel dazu induzieren die dendritischen Hautzellen die IL-12/IFN- $\gamma$  Zytokinachse, die für eine starke Typ II IFN-Transkriptomsignatur und das häufige Vorkommen von TH1- und TH17-Zellen in psoriatischen Plaques und dem peripheren Blut von Patienten verantwortlich sind (Gisoni et al., 2020).

Die Psoriasis zählt zu den häufigsten Dermatosen in Deutschland. Weltweit liegt die Prävalenz in Kindern bei bis zu 2 % und in Erwachsenen bei 1-8,5%. Sie variiert jedoch regional, wobei sie mit dem Abstand vom Äquator zunimmt (Parisi et al., 2013).

### **2.1.4 Urtikaria**

Die Hauterkrankung Urtikaria ist durch das Erscheinungsbild der Quaddel definiert. Diese Quaddel ist wiederum durch eine zentrale Schwellung mit umgebender Reflexrötung, Juckreiz und einer zeitlich begrenzten Ausprägung von maximal einigen Stunden charakterisiert. Histologisch stellt sich die Quaddel als Ödem der Epidermis und der oberen Dermis dar. Häufig bestehen neben der Quaddel auch Schwellungen tieferer Hautschichten, sogenannte Angioödeme. Man unterscheidet verschiedene Ausprägungen der Urtikaria je nach Verlauf und möglichen Ursachen. Zunächst lässt sich eine spontane (ohne erkennbare Auslöser) von einer induzierbaren Form (u.a. induzierbar durch physikalische Reize) abgrenzen. Wenn die Erkrankung dann über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten persistiert, spricht man von einer chronischen Verlaufsform, sonst von einer akuten. Auslöser der akuten spontanen Urtikaria sind meist infektiöser Natur, ggf. durch Medikamente getriggert. Die in der vorliegenden Studie behandelte Form der Urtikaria ist die chronisch spontane Urtikaria (im Folgenden „CSU“). Hier können Auslöser v.a. chronisch-persistierende Infekte, Autoreaktivität oder pseudoallergische Reaktionen sein (Henz et al., 2013).

Die chronische Urtikaria kann mit verschiedenen Komorbiditäten assoziiert sein. Hierzu gehören Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiden, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Vitiligo und Typ-I-Diabetes, sowie Magen-Darm-Erkrankungen, bakterielle Infektionen und psychische Erkrankungen (Wagner & Staubach, 2021).

Die Diagnose der Urtikaria erfolgt zunächst anhand des typischen klinischen Erscheinungsbildes. Bei der chronischen Verlaufsform werden üblicherweise eine ausführliche Anamnese zur Identifizierung möglicher Auslöser, spezifische physikalische Testungen und allergologische Untersuchungen durchgeführt (Zuberbier et al., 2018).

Zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung und der Krankheitskontrolle werden oft der „Urtikaria Aktivitäts-Score“ (UAS) und der „Urtikaria-Kontrolltest“ (UCT) verwendet. Ziel des UAS ist es, die Krankheitsaktivität zu quantifizieren. Er basiert auf der Beurteilung der charakteristischen Symptome „Quaddeln“ und „Juckreiz“, die jeweils mit einem Punktesystem von null bis drei Punkten in aufsteigender Schwere quantifiziert und zu einem Wert von null bis sechs addiert werden. Der UAS7, d.h. die Summe der Scores der letzten sieben aufeinanderfolgenden Tage, ist in der klinischen Praxis zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolges bei Patienten mit spontaner Urtikaria geeignet. Der UCT dient der retrospektiven Evaluation der Krankheitskontrolle über die letzten vier Wochen. Der Test umfasst dabei vier Fragen bezogen auf Symptome, Lebensqualität und Behandlung des Krankheitsverlaufs der letzten vier Wochen. Dabei wird jede Frage mit einem Punktesystem von null bis vier Punkten bewertet, wobei von null (starke Symptome und starke Beeinträchtigung) bis vier (keine Beschwerden) Punkten eine absteigende Krankheitsaktivität klassifiziert wird. Anschließend werden die jeweiligen Punkte addiert und es ergibt sich ein

Gesamtscore von null bis maximal 16 Punkten. Bei einem Score von unter 12 Punkten spricht man von einer schlecht kontrollierten, ab 12 Punkten von einer gut kontrollierten Urtikaria (Khoshkhui et al., 2021; Zuberbier et al., 2018).

Die Entstehung einer Urtikaria kann sowohl immunologisch als auch nicht-immunologisch bedingt sein. Als gemeinsame Endstrecke der Pathogenese wird eine Mediatorfreisetzung (Histamin, Eikosanoide, Zytokine) durch Degranulierung von Mastzellen angenommen, die dann zur Weitstellung und erhöhten Permeabilität der dermalen Gefäße führt. Immunologisch kann diese Freisetzung sowohl IgE-mediert (Typ-I-Urtikaria) als auch immunkomplexassoziiert (Typ-III-Urtikaria) erfolgen. Darüber hinaus spielt besonders bei der chronisch spontanen Form eine autoimmunologische Komponente eine große Rolle, bei der Autoantikörper gegen spezifische, die chronische Degranulation unterhaltende Rezeptoren auf den Mastzellen gebildet werden. Nicht-immunologische Auslöser sind u.a. die mechanische bzw. physikalische Reizung der Haut sowie chemisch-toxische Irritationen (Böcker et al., 2006).

Die Erkrankung ist in der Bevölkerung weit verbreitet und kommt weltweit in allen ethnischen Gruppen sowie Alters- und Berufskategorien vor. Rund 15-25% der weltweiten Bevölkerung haben im Leben statistisch zumindest einmal eine akute spontane Urtikaria, in 50% der Fälle ist die Erkrankung mit einem Angioödem, einer akuten Schwellung von Dermis, Subcutis und/oder Submucosa ohne wesentliches Erythem, vergesellschaftet. Die Prävalenz der CSU wird weltweit auf 0,05-3% geschätzt (Stefaniak & Zuberbier, 2006).

## **2.2 Biologika in der Dermatologie**

### **2.2.1 Allgemeines**

Biologika sind hochmolekulare medizinische Wirkstoffe, die unter Verwendung von biologischen Verfahren in lebenden Organismen hergestellt werden. Im Gegensatz dazu werden die klassischen niedermolekularen medizinischen Wirkstoffe durch chemische Synthese gewonnen oder aus Pflanzen oder Pilzen extrahiert. Strukturell handelt es sich bei den Biologika meist um Proteine, Glykoproteine und Nukleinsäuren. Sie umfassen Impfstoffe, Blutprodukte, Zytokine und Proteohormone, monoklonale Antikörper, Fusionsproteine und therapeutische Nukleinsäuren.

Im heutigen Sprachgebrauch wird der Begriff Biologika in erster Linie für Produkte verwendet, die mit gentechnologischen Methoden hergestellt werden. Hierzu wird eine für das Biologikum kodierende komplementäre DNA (cDNA) in einen Wirtsorganismus, beispielsweise in eine Bakterien-, Hefe- oder Säugetierzelle, eingebracht. Der Wirtorganismus wird dann unter

Bedingungen kultiviert, bei denen die cDNA transkribiert wird, wobei eine Boten-RNA (mRNA) gebildet wird. Diese kann entweder selbst das Biologikum sein, z.B. im Falle von mRNA-Impfstoffen, oder sie dient als Matrize für die Translation, wobei ein Protein synthetisiert wird, welches dann das Biologikum ist. Anschließend kann je nach verwendetem Wirtsorganismus eine komplexe co- oder posttranslationale Modifizierung des Biologikums, z.B. durch Glykosylierung, Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung und/oder Sulfatierung erfolgen (Freissmuth, 2020).

Das erste mit gentechnologischen Methoden hergestellte Biologikum war Humaninsulin, das in Deutschland im Jahr 1982 zugelassen wurde. Mittlerweile sind Biologika der am schnellsten wachsende Sektor der Arzneimittelindustrie und haben eine enorme wirtschaftliche Bedeutung gewonnen (Freissmuth, 2020).

Nach Ablauf des Patentschutzes oder der Datenexklusivität für ein innovatives Biologikum, d.h. ein Originator-Produkt, können Nachahmerprodukte, sogenannte Biosimilars, auf den Markt gebracht werden. Anders als bei niedermolekularen Wirkstoffen sind die Biosimilars aufgrund von wirtszellspezifischen Modifikationen nicht unbedingt identisch mit den Originator-Produkten. Für eine Marktzulassung von Biosimilars ist daher der Nachweis therapeutischer Äquivalenz im Rahmen eines umfangreichen Prüfprogramms erforderlich (Freissmuth, 2020).

### **2.2.2 Medizinische Grundlagen**

Biologika werden auf dem Gebiet der Dermatologie seit mehr als fünfzehn Jahren verwendet. Im Jahr 2004 erhielt das Produkt Etanercept die Zulassung für die Behandlung der Plaque-Psoriasis durch die Europäische Arzneimittelagentur. Mittlerweile sind bereits mehr als 10 Biologika zur Behandlung von Psoriasis, AD oder CSU zugelassen und viele weitere befinden sich in klinischen Studien. Darüber hinaus werden Biologika auch für die Behandlung anderer dermatologischer Erkrankungen wie etwa Pityriasis rubra pilaris, Hidradenitis suppurativa, Pyoderma gangrenosum, Lupus erythematoses, Kawasaki-Syndrom, Pemphigus vulgaris und Alopecia areata bei adulten und mittlerweile sogar teilweise bei pädiatrischen Patienten verwendet (Gautam & Shukla, 2021). Auch zur Behandlung von dermatologischen Tumorerkrankungen wie bestimmten Formen des Malignen Melanoms werden Biologika eingesetzt (Jilaveanu et al., 2009).

Biologika sind Systemtherapeutika, die gezielt in frühe Stadien der Krankheitsentstehung eingreifen. Dadurch unterscheiden sie sich von herkömmlichen Therapieoptionen. Meist werden sie durch subkutane Injektion verabreicht. Dies kann auch durch den Patienten selbst erfolgen.

Ein großer Vorteil der Biologika ist eine hohe Spezifität für ihre Zielstrukturen, z.B. Zytokine oder deren Rezeptoren. Im Einzelnen können die Biologika unterschiedliche Wirkprinzipien

verfolgen. Eines davon ist die gezielte Hemmung oder Zerstörung von T-Zell-aktivierenden Zytokinen in der Haut und im Blut, die eine Inflammation auslösen oder unterhalten. Ein anderes ist die spezifische frühe Blockierung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation ohne deren Zerstörung. Darüber hinaus kann die Migration von T-Zellen aus den Blutgefäßen in die Haut blockiert werden. Schließlich kann auch eine selektive Zerstörung der für die Erkrankung verantwortlichen spezifischen T-Zellen erfolgen. Dies führt zu einer Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichts zwischen pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Faktoren (Moll, 2016).

Der Einsatz von Biologika hat zu erheblichen Fortschritten bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen und zu einem enormen Nutzen für die Patienten geführt (Armstrong et al., 2020; Au et al., 2013; D'Angiolella et al., 2018; Gutknecht et al., 2019; Puig, 2019). Als Nebenwirkungen wurden ein erhöhtes Risiko des Auftretens schwerer Infektionen einschließlich einer Reaktivierung von Tuberkulose und eine Verringerung der Immunantwort bei einer Impfung mit Lebendvakzinen beobachtet (Boyman et al., 2014). Das Nebenwirkungsprofil von Biologika wird im Vergleich zur chronischen systemischen Gabe von Corticosteroiden signifikant günstiger beurteilt (Aranez & Ambrus, 2020).

### **2.2.3 Wirkstoffklassen**

Die ersten in der Dermatologie verwendeten Biologika kamen aus der Klasse der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Inhibitoren. TNF- $\alpha$  wird in mehreren Typen von Hautzellen produziert und als lösliches Zytokin freigesetzt. Er bindet an zwei unterschiedliche Rezeptoren, TNF-Rezeptor 1 (TNFR1) und 2 (TNFR2). Dies führt zu der Aktivierung von NF- $\kappa$ -B, wodurch inflammatorische Prozesse und/oder die Zellapoptose gefördert werden. TNF- $\alpha$  Inhibitoren blockieren die Bindung an den Rezeptor und unterbrechen nachfolgende Signalwege und inflammatorische Prozesse. Die im Folgenden näher erläuterten Vertreter der TNF- $\alpha$  Inhibitoren sind auf dem dermatologischen Gebiet insbesondere zur Behandlung von Plaque-Psoriasis zugelassen.

Ein erster wichtiger Vertreter der TNF- $\alpha$  Inhibitoren ist Etanercept, ein Fusionsprotein bestehend aus der extrazellulären Domäne des TNFR2 und dem Fc-Abschnitt von humanem IgG1. Es bindet an löslichen TNF- $\alpha$  und verhindert damit dessen Bindung an den Rezeptor. Auf diese Weise wird das Zytokinmuster von Typ 1 zu Typ 2 verschoben, d.h. von der Dominanz der TH1-Zellen zu TH2-Zellen.

Ein weiterer TNF- $\alpha$  Inhibitor ist Infliximab, ein chimärer Antikörper bestehend aus einer murinen variablen Fab-Region und einer humanen konstanten Fc-Region. Infliximab bindet schnell und irreversibel an löslichen und membranständigen TNF- $\alpha$ , der auf diese Weise neutralisiert wird. Weiterhin kann Infliximab Komplement fixieren und die Apoptose von Zellen

herbeiführen. Es wird im Gegensatz zu den meisten anderen Biologika durch intravenöse Infusion verabreicht.

Adalimumab ist der erste vollständig humane monoklonale anti-TNF- $\alpha$  Antikörper und ein hochspezifischer TNF- $\alpha$  Inhibitor. Seine pharmakologische Wirkung beruht auf einer Bindung an löslichen TNF- $\alpha$ , wodurch dessen Wechselwirkung mit TNFR1 und TNFR2 verhindert wird. Golimumab ist ein weiterer humaner monoklonaler anti-TNF- $\alpha$  Antikörper, während Certalizumab ein mit Polyethylenglykol-Gruppen modifiziertes Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen anti-TNF- $\alpha$  Antikörpers ist. Certalizumab unterscheidet sich von anderen TNF- $\alpha$  Inhibitoren durch das Fehlen des Fc-Abschnitts des Antikörpers und das Vorhandensein von Polyethylenglykol-Gruppen. Dies führt zu einer verringerten Immunogenität und einer höheren Halbwertszeit. Ein großer Vorteil von Golimumab besteht darin, dass die Verabreichung nur einmal pro Monat erfolgt (Sehgal et al., 2014).

Die TNF- $\alpha$  Inhibitoren sind zur Behandlung von Psoriasis und anderen entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zugelassen.

Weitere in der Dermatologie eingesetzte Biologika sind gegen Interleukine (IL) bzw. Interleukin-Rezeptoren gerichtet.

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1- $\kappa$  Antikörper, der spezifisch an die p40-Untereinheit der Interleukine IL-12 und IL-23 bindet. Dadurch wird deren Interaktion mit dem Rezeptor IL-12R $\beta$ 1 verhindert, der auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird. Dies führt zu einer Hemmung der durch IL-12 und IL-23 im Rahmen einer Immunantwort vermittelten Aktivierung von Natürlichen Killerzellen und der CD4+-T-Zelldifferenzierung. Ferner wird die durch IL-12 induzierte Differenzierung hin zu einer TH1-Immunreaktion, die durch IL-23 bewirkte Differenzierung hin zu einem TH17-Phänotyp und die Induzierung der IL-17-Expression blockiert. Dies führt zu einer anti-inflammatorischen Wirkung. Ustekinumab ist zur Behandlung von Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen (Sehgal et al., 2014).

Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab sind humane bzw. humanisierte monoklonale IgG1 Antikörper, die spezifisch an die p19-Untereinheit von IL-23 binden und somit selektive IL-23 Inhibitoren sind. Auch diese Antikörper werden in der Dermatologie v.a. zur Behandlung der Psoriasis vulgaris verordnet. Gegenüber Ustekinumab haben diese Antikörper zusätzliche Vorteile, da keine Hemmung von IL-12 vermittelten Signalkaskaden erfolgt. Diese beinhalten eine Verringerung von IL-17A produzierenden T-Zellen in der Haut und die Förderung einer anti-inflammatorischen Wirkung durch die Ausschüttung von IFN- $\gamma$  und IL-10 (Machado & Torres, 2018).

Secukinumab ist humaner monoklonaler IgG1- $\kappa$  Antikörper, der spezifisch gegen IL-17A gerichtet ist und dessen Interaktion mit dem IL-17 Rezeptor blockiert. Die IL-17 Zytokinfamilie besteht aus sechs Mitgliedern (IL-17A bis einschließlich IL-17F). Secukinumab bewirkt eine

vollständige Neutralisierung von IL-17A ohne jedoch IL-17F zu neutralisieren bzw. ohne andere TH17 Funktionen oder die TH1-Immunreaktion zu beeinträchtigen. Die biologischen Funktionen der IL-17 Zytokine werden durch Bindung an ihren jeweiligen IL-17 Rezeptor (IL-17R) vermittelt, ein Heterodimer, das aus fünf verschiedenen Untereinheiten aufgebaut ist. IL-17A Rezeptoren werden auf der Oberfläche von Keratinozyten exprimiert. Durch Bindung von IL-17A an den Rezeptor erfolgen eine verstärkte Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen und eine Stimulierung des angeborenen Immunsystems. Diese Interaktion führt schließlich zur epidermalen Hyperproliferation und Schädigungen der Hautbarriere, bei denen es sich um wichtige Faktoren für die Pathogenese von Psoriasis handelt. In der Dermatologie ist Secukinumab zur Behandlung von Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen und Kindern zugelassen (Frieder et al., 2018).

Weitere Vertreter von Biologika, die eine IL-17 Hemmung bewirken und eine Zulassung zur Behandlung von Plaque-Psoriasis haben, sind Ixekizumab und Brodalumab. Ixekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4 Antikörper, der selektiv an IL-17A bindet und dessen Neutralisierung bewirkt. Brodalumab ist ein humaner monoklonaler IgG2 Antikörper, der selektiv an die Untereinheit A des IL-17 Rezeptors bindet und dadurch die Aktivität von IL-17A, IL-17F, IL-17A/F Heterodimer und IL-25 blockiert und somit den Entzündungsprozess hemmt (Bilal et al., 2018).

Zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Werkes waren bereits zwei Biologika zur Behandlung von Atopischer Dermatitis in Deutschland zugelassen. Dupilumab ist ein humaner monoklonaler IgG4 Antikörper, der gegen die  $\alpha$ -Kette des IL-4 Rezeptors gerichtet ist und dessen Interaktion mit den Zytokinen IL-4 und IL-13 blockiert, sodass durch diese Zytokine vermittelte pro-inflammatorische Prozesse im Rahmen der Pathogenese der AD gehemmt werden (Simpson et al., 2016). Tralokinumab ist ein humaner monoklonaler IgG4 Antikörper, der gegen IL-13 gerichtet ist und dessen Interaktion mit den Rezeptoren IL-13R $\alpha$ 1 und IL-13R $\alpha$ 2 blockiert, wodurch eine Hemmung der IL-13 Signalgebung und damit nachgelagerter pro-inflammatorischer Prozesse bewirkt wird (Wollenberg et al., 2021).

Eine weitere Klasse von Wirkstoffen sind Antikörper, die gegen IgE gerichtet sind. Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der den hochaffinen Fc Rezeptor von IgE blockiert. Dadurch wird der Serumspiegel von IgE verringert und die Bindung von IgE an Mastzellen und andere Immunzellen gehemmt, sodass die durch IgE vermittelten inflammatorischen Prozesse gehemmt werden (Sehgal et al., 2014). Omalizumab ist zur Behandlung von CSU zugelassen.

Efalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen CD11a, die  $\alpha$ -Untereinheit des T-Zell-Markers LFA-1 gerichtet ist, wodurch die Bindung von LFA-1 an das

Interzelluläre Adhäsionsmolekül 1 (ICAM1) verhindert wird. Auf diese Weise werden mehrere LFA-1 vermittelte T-Zell-Interaktionen gehemmt, die für die Pathogenese der Psoriasis und die Erhaltung von psoriatischen Plaques wesentlich sind. Efalizumab war zur Behandlung von Psoriasis zugelassen, musste aber wegen des Auftretens von Progressiver Multifokaler Leukenzephalopathie als schwerer Nebenwirkung vom Markt genommen werden (Sehgal et al., 2014).

#### **2.2.4 Leitlinien**

Die Verschreibung von Biologika bei Hauterkrankungen wird in Deutschland durch die Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) geregelt. Diese stellen keine verbindlichen Rechtsvorschriften dar, sondern dienen dem Arzt lediglich als Anhaltspunkt für seine Tätigkeit. Die Leitlinien werden in die Entwicklungsstufen S1, S2e, S2k und S3 klassifiziert, wobei S1 die Empfehlung einer Expertengruppe, S2k eine konsensbasierte, S2e eine evidenzbasierte und S3 eine evidenz- und konsensbasierte Leitlinie darstellt (Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie, 2021).

Für die Behandlung der Psoriasis liegt in Deutschland eine aktuelle Leitlinie der Entwicklungsstufe S3 vor (Nast et al., 2021a). Darin wird bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris die Einleitung einer systemischen Therapie empfohlen. In der Regel wird entsprechend des Wirtschaftlichkeitsgebotes zunächst die Einleitung einer „konventionellen Systemtherapie“ angeraten. Hierbei stehen als therapeutische Optionen Fototherapie, Acitretin, Ciclosporin, Fumarate oder Methotrexat zur Verfügung. Wenn diese konventionelle Therapie keinen ausreichenden Erfolg gezeigt hat oder unverträglich bzw. kontraindiziert ist, wird die Einleitung einer Behandlung mittels Biologika empfohlen. Hierfür stehen die TNF- $\alpha$  Antagonisten Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Etanercept und Infliximab, die IL-17 Antagonisten Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab und Bimekizumab, der IL-12/23 Antagonist Ustekinumab und die IL-23 Antagonisten Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab zur Verfügung (siehe Abschnitt 2.2.3). Alternativ bei Präferenz für eine orale Einnahme kann der PDE4 Antagonist Apremilast, ein chemisch synthetisierter Wirkstoff, verwendet werden.

Bei der AD wird die Verabreichung von Biologika durch die „Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis“, Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020, der Entwicklungsstufe S2k geregelt. Demnach besteht bei moderater und/oder schwerer AD, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, die Indikation für eine Systemtherapie. Für diese Systemtherapie sind orale Glucocorticosteroide, Ciclosporin A und

als Biologikum der Antikörper Dupilumab zugelassen. Glucocorticosteroide werden nur für eine Kurzzeittherapie empfohlen. Der Einsatz von Ciclosporin A kann für eine kurz- oder mittelfristige Therapie einer chronischen schweren atopischen Dermatitis erwogen werden, wobei das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken individuell geprüft werden muss. Dupilumab wird zur Behandlung der chronischen, moderaten bis schweren atopischen Dermatitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen (Werfel et al., 2021). Daraus geht hervor, dass Dupilumab als einzige systemische Therapie ohne Einschränkung empfohlen wird.

Mittlerweile wurde durch 29 Experten aus 12 europäischen Ländern eine europäische evidenz- und konsensbasierte Leitlinie EuroGuiDerm zur Behandlung von AD entwickelt. Darin werden Kriterien zur Auswahl von Patienten vorgestellt, die mit einer systemischen Therapie behandelt werden sollen. Als Therapieoptionen werden neben konventionellen immunsuppressiven Wirkstoffen auch Biologika wie Dupilumab, Lebrikizumab, Nemolizumab, Omalizumab und Tralokinumab sowie Janus-Kinase Inhibitoren wie Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib empfohlen (Wollenberg et al., 2022).

Gemäß einer internationalen Leitlinie (Zuberbier et al., 2018) und einem aktualisierten Expertenkonsensus zu praxisrelevanten Aspekten bei der Behandlung der CSU (Bauer et al., 2021) besteht der Therapieansatz aus (i) der Eliminierung und Vermeidung relevanter Auslöser und (ii) einer symptomatischen medikamentösen Therapie. Therapie der ersten Wahl ist ein nicht-sedierendes H1-Antihistaminikum der zweiten Generation. Führt diese Therapie selbst bei einer Höherdosierung des Medikaments nach 2-4 Wochen nicht zu einer ausreichenden Besserung, soll zusätzlich eine Behandlung mit anti-IgE Antikörpern wie Omalizumab erfolgen.

## **2.3 Rechtliche Grundlagen für die Verordnung von Arzneimitteln**

### **2.3.1 Arzneimittel-Richtlinie**

Die rechtliche Grundlage für die Verordnung von Arzneimitteln in Deutschland findet sich in § 31 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V). Demnach haben Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich einen Anspruch auf die Versorgung mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln, soweit diese nicht durch § 34 oder durch die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) nach § 92 Abs.1 Satz 2. Nr. 6 SGB V ausgeschlossen sind. Dabei betrifft § 34 Regelungen zu nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln.

Die AM-RL wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss, einem aus Vertretern der Krankenkassen und der Ärzte- und Zahnärzteschaft gebildeten Gremium, ausgearbeitet und in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Sie besteht aus 4 Teilen. Im Allgemeinen Teil I werden grundsätzliche Fragen beantwortet, wie beispielsweise die Zweckbestimmung, der Regelungs- und Geltungsbereich, die gesetzlichen Grundlagen zum Umfang und die Grenzen des Leistungsanspruchs der Versicherten, die Voraussetzungen für die Arzneimittelverordnung und die Dokumentation von Therapieentscheidungen. Im Besonderen Teil II enthält die AM-RL Bestimmungen zu Verordnungsausschlüssen und Versorgungseinschränkungen von Arzneimitteln, Therapiehinweise zur wirtschaftlichen Arzneimittelauswahl und Regelungen zur Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use und im Rahmen klinischer Studien. Teil III enthält Bestimmungen zur Anpassung und Aktualisierung der Richtlinie und Teil IV ein Verzeichnis der Anlagen.

Nach § 17 AM-RL kann die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten eingeschränkt werden, wobei entsprechende Therapiehinweise vom behandelnden Arzt zu beachten sind. In diesen Hinweisen werden Arzneimittel hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens im Vergleich zu anderen Therapien und im Verhältnis zu ihrer Wirtschaftlichkeit sowie hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit bewertet.

Anlage III der AM-RL ist eine Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Hier finden sich keine Hinweise auf Einschränkungen hinsichtlich der Verordnung von in den Abschnitten 2.2.3 und 2.2.4 aufgelisteten Biologika bei der Behandlung von Hauterkrankungen.

Therapiehinweise sind in Anlage IV der AM-RL aufgelistet. Auch hier werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Verordnung von in den Abschnitten 2.2.3 und 2.2.4 aufgelisteten Biologika bei der Behandlung von Hauterkrankungen genannt. Zwar bestehen Einschränkungen für die Verordnung von Omalizumab, diese betreffen aber lediglich die Indikation Asthma bronchiale. Das Indikationsgebiet der CSU ist ausdrücklich von diesen Einschränkungen ausgenommen.

In Anlage VIIa sind Biologika aufgelistet, zu denen bereits zugelassene Biosimilars existieren. Von in den Abschnitten 2.2.3 und 2.2.4 aufgelisteten Biologika werden Adalimumab, Etanercept und Infliximab genannt.

### **2.3.2 Wirtschaftlichkeitsgebot**

Nach § 12 Abs. 1 SGB V ist bei der Verschreibung von Arzneimitteln das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten:

*„Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“*

Aufgrund dieser Rechtsvorschrift ist ein Vertragsarzt verpflichtet, notwendige, ausreichende und zweckmäßige Leistungen für den Versicherten zu erbringen, aber dabei einen möglichst geringen Aufwand an Kosten zu verursachen. Stehen dem Arzt bei einer bestimmten Indikation für eine als notwendig erkannte Therapie mehrere gleich wirksame und dem Patienten zuträgliche Alternativen zur Verfügung, soll der Vertragsarzt die kostengünstigste Möglichkeit wählen (Voß, 1999).

### **2.3.3 Wirtschaftlichkeitsprüfung und Regress**

Nach § 106 Abs. 1 SGB V wird die Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebots überwacht:

*„Die Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen überwachen die Wirtschaftlichkeit der vertragsärztlichen Versorgung durch Beratungen und Prüfungen.“*

Die Wirtschaftlichkeit der Versorgung wird geprüft durch arztbezogene Prüfungen ärztlicher Leistungen und ärztlich verordneter Leistungen, d.h. durch Wirtschaftlichkeitsprüfungen. Nach § 106 (b) SGB V wird seit dem 1. Januar 2017 die Wirtschaftlichkeit ärztlich verordneter Leistungen anhand von Vereinbarungen geprüft, die von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen mit den Kassenärztlichen Vereinigungen getroffen worden sind. Somit werden Wirtschaftlichkeitsprüfungen seit dem 1. Januar 2017 individuell auf Ebene der Bundesländer geregelt, es gibt keine bundeseinheitliche Bestimmung.

Wenn sich im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsprüfung ergibt, dass der geprüfte Arzt gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot verstoßen hat, können Regressforderungen gegen den Arzt erhoben werden.

### 3 Fragestellungen und Zielsetzungen der Arbeit

Moderne Systemtherapien mit Biologika werden in aktuellen therapeutischen Leitlinien für die Behandlung chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen empfohlen (Nast et al., 2021b) (Bauer et al., 2021; Werfel et al., 2021; Zuberbier et al., 2018). Andererseits unterliegt die Verschreibung von hochpreisigen Medikamenten wie Biologika rechtlichen und wirtschaftlichen Regularien. Bei deren Nichtbeachtung können Ärzte mit Regressforderungen konfrontiert werden.

Aufgrund der beobachteten geringen Verschreibungsraten in Deutschland (Grellmann et al., 2021; Nast et al., 2013; Radtke et al., 2010) ergibt sich die Vermutung, dass Systemtherapien mit Biologika nicht immer leitliniengerecht angewendet werden. In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurden regulatorische Gesichtspunkte, hohe Behandlungskosten und unzureichende Rückerstattung als Barrieren für die Verschreibung von Biologika identifiziert (Schielein et al., 2018).

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Gewinnung von aktuellen und überregionalen Erkenntnissen über Ursachen für die mangelnde leitliniengerechte Anwendung von Biologika bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Dieser Fragestellung wurde im Rahmen von zwei Studien nachgegangen. In einer ersten Studie wurden Barrieren für die leitliniengerechte Verschreibung von Biologika durch niedergelassene Dermatologen in zwei deutschen Bundesländern evaluiert. Dabei wurden insbesondere die folgenden Fragestellungen untersucht:

- i) Wie häufig werden Biologika bei Patienten mit AD, Psoriasis und CSU durch niedergelassene Dermatologen in Bayern und Niedersachsen leitliniengerecht eingesetzt?
- ii) Gibt es Faktoren, die die leitliniengerechte Verschreibung von Biologika bei den unterschiedlichen Indikationen beeinflussen?
- iii) Was sind mögliche Barrieren für die leitliniengerechte Verschreibung von Biologika?
- iv) Gibt es einen Unterschied in der leitliniengerechten Versorgung von Patienten in Bayern im Vergleich zu Niedersachsen?

In einer zweiten Studie wurde nach juristischen Kenntnissen bei niedergelassenen Dermatologen, insbesondere auf dem Gebiet von Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressen gefragt. Dabei wurden insbesondere die folgenden Fragestellungen untersucht:

- i) Welche Aspekte des Medizinrechts sind für niedergelassene Dermatologen in Süd-West-Deutschland von Interesse?
- ii) In welchem Umfang treten Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen bei niedergelassenen Dermatologen auf?
- iii) Besteht ein Zusammenhang zwischen Rechtsfragen und der Verwendung moderner Systemtherapien in Süd-West-Deutschland auf dem Gebiet der Dermatologie?

Die im Rahmen beider Studien gewonnenen Erkenntnisse sollen der Förderung einer adäquaten leitliniengerechten medizinischen Versorgung von Patienten mit schweren Hauterkrankungen dienen und somit zu einer flächendeckenden Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten führen.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Publikation 1: Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States**

Dieses Kapitel zur Beschreibung von Material und Methoden wurde bereits in einem Artikel veröffentlicht (Weiss et al., 2021).

#### **4.1.1 *Studiendesign***

Es wurde eine nicht-interventionelle Querschnittsstudie im Rahmen einer Kooperation zwischen der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München und der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines anonymisierten Fragebogens im Zeitraum von Juli bis August 2020.

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um niedergelassene Dermatologen mit Praxen in den deutschen Bundesländern Bayern und Niedersachsen, die am 1. Juni 2020 als Mitglieder der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern (KVB) (n=608) und der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen (KVN) (n=350) registriert waren. Die Studienteilnehmer wurden postalisch kontaktiert und eingeladen, nach schriftlicher Abgabe einer Zustimmungserklärung den beigefügten anonymisierten Studienfragebogen auszufüllen und anschließend zurückzusenden. Weiterhin erhielten sie detaillierte Informationen zur Studie und einen frankierten Rücksendeumschlag. Zur Erhöhung der Rücklaufquote wurde eine Woche später ein Erinnerungsschreiben an die Teilnehmer versandt (Scott et al., 2011).

Die Studie wurde entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und den Leitlinien zur Good Clinical Practice und nach Genehmigung der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der TU München (Referenz 361/20 S) und der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (Referenz 9123\_BO\_K020) durchgeführt.

#### **4.1.2 *Fragebogen und Datenerhebung***

Der zur Datenerhebung eingesetzte Fragebogen wurde konzipiert, um Barrieren für die Verschreibung von Biologika bei einer Behandlung der chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen Psoriasis, AD und CSU zu identifizieren und bewerten sowie um einen Überblick über die Entwicklung der Verschreibung von Biologika während der sogenannten „ersten Welle“ der COVID-19-Pandemie zu erhalten.

Das Design basierte grundsätzlich auf einem Konzept, das bereits in früheren Studien verwendet worden war (Eissing et al., 2016; Schielein et al., 2018). Dieses Konzept wurde von einem Team bestehend aus zwei Klinikärzten, einem Assistenzarzt, einem Epidemiologen und zwei Medizinstudentinnen aktualisiert und um eine Vielzahl weiterer spezifischer Fragen vor allem im Bezug zur derzeitigen COVID-19-Pandemie erweitert. Im Anschluss wurde eine erste Version des Fragebogens von jeweils fünf Assistenzärzten aus beiden an der Studie beteiligten dermatologischen Kliniken in München und Hannover ausgefüllt und deren Feedback berücksichtigt.

Im Studienfragebogen waren unterschiedliche Fragetypen vorhanden, die entweder eine Beantwortung durch Zahlenangaben oder durch Ankreuzen einer von mehreren vorgegebenen Optionen (Multiple Choice) erforderten.

Der Fragebogen war in drei Abschnitte untergliedert. Im ersten Abschnitt wurden allgemeine Fragen zum persönlichen und beruflichen Status der Studienteilnehmer wie zu deren Geschlecht, Alter, Arbeitsplatz und Berufserfahrung gestellt. Der zweite Abschnitt betraf Fragen zur Verschreibung von Biologika vor Beginn der COVID-19-Pandemie und enthielt wiederum zwei Teile.

Im ersten Teil wurden allgemeine Fragen zur Behandlung von Patienten mit Biologika gestellt, wie beispielsweise zur Kooperation mit Krankenhäusern, zur Anzahl der jährlich behandelten Patienten mit einer der chronischen Hauterkrankungen Psoriasis, AD und CSU sowie zum Anteil dieser Patienten, denen sie Biologika verschrieben hatten. Im zweiten Teil wurden die Ärzte nach einer individuellen Beurteilung von insgesamt 18 Barrieren für die Verschreibung von Biologika gefragt. Diese Barrieren waren wiederum in die vier Kategorien „Bedenken seitens des Arztes“, „Bedenken seitens des Patienten“, „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“ und „Externe Faktoren“ eingeteilt. Die Intensität der einzelnen Barrieren sollte dabei als „Starke Barriere“, „Mäßige Barriere“ oder „Keine Barriere“ beurteilt werden. Wenn eine der genannten Barriere keine Rolle spielte, konnte dies mit „Trifft nicht zu“ beantwortet werden. Die Auswertung der ersten beiden Abschnitte des Fragebogens ist Gegenstand der vorliegenden Studie.

Der dritte Abschnitt des Fragebogens betraf Fragen zur Verabreichung von Biologika während der COVID-Pandemie, die Auswertung dieses Abschnitts erfolgte in einer anderen Publikation (Nordhorn et al., 2022). Nach Fertigstellung wurde der Fragebogen von beiden dermatologischen Kliniken an die Studienteilnehmer innerhalb des jeweiligen Bundeslandes versandt. Auf diese Weise konnten sowohl regionale Unterschiede als auch Einflüsse von COVID-19 untersucht und ein Vergleich zu bereits im Jahr 2017 erhobenen Daten (Schielein et al., 2018) geschaffen werden.

### **4.1.3 Statistische Auswertung**

Die Digitalisierung der rückgesandten Fragebögen erfolgte unter Verwendung des Programms REDcap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA). Zur Vermeidung von Fehlern wurden alle Daten zweimal unabhängig eingegeben. Eventuelle Diskrepanzen wurden identifiziert und berichtigt. Die Aufbereitung und Auswertung der Daten für die Analysen erfolgte durch das Programm IBM SPSS Statistics (Version 26, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). P-Werte  $< 0.05$  wurden als signifikant erachtet.

Die Analyse von Grundcharakteristika der teilnehmenden Ärzte aus dem ersten Abschnitt des Fragebogens erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Hierbei wurden die Daten anhand von relativen und absoluten Häufigkeiten und Mittelwerten dargestellt. Diese Methodik ermöglichte einerseits eine Beurteilung der Gesamtpopulation der Teilnehmer und andererseits eine separate Beurteilung der Teilnehmer aus Bayern und Niedersachsen.

Neben der deskriptiven Statistik wurde eine vergleichende Analyse der einzelnen erhobenen Variablen für die beiden Bundesländer Bayern und Niedersachsen vorgenommen. Der Vergleich von Mittelwerten voneinander unabhängiger und normalverteilter Variablen wie Alter oder Berufserfahrung erfolgte durch den ungepaarten t-Test. Kategoriale Variablen, darunter Geschlecht oder Arbeitsplatz, wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Auf entsprechende Weise wurde mit der Auswertung der Ergebnisse für die Patientenbehandlung verfahren. So konnte die Anzahl der für jeweils eine der untersuchten Hauterkrankungen jährlich behandelten Patienten quantitativ erfasst und auf Ebene der Bundesländer verglichen werden. Weiterhin wurden die Studienteilnehmer bezüglich des Parameters „Anteil von Patienten, die mit Biologika behandelt wurden“ stratifiziert. Dies erfolgte durch jeweils separate Mediansplits bei den drei untersuchten Erkrankungen, sodass zwei numerisch gleich große Kategorien von Dermatologen bezeichnet als „Hohe Verschreibung“ und „Geringe Verschreibung“ entstanden. Für mittelschwere bis schwere Psoriasis lag der Mediansplit bei einem Anteil der mit Biologika behandelten Patienten von 20.0%, für CSU bei einem Anteil von 8.0% und für AD bei einem Anteil von 4.0%.

Zur Identifizierung von assoziierten Variablen als mögliche Prädiktoren für die Verschreibung von Biologika wurden univariate Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Parameter „Geschlecht“, „Berufserfahrung“, „Bundesland“, „Anzahl von Patienten, die wegen der jeweiligen Erkrankung behandelt wurden“ und alle 18 Barrieren als unabhängige Variablen behandelt. Außerdem wurden multivariate Regressionsanalysen einschließlich einer Rückwärtselimination durchgeführt, bei denen die Parameter „Geschlecht“, „Bundesland“ und „Berufserfahrung“ als feste Variablen angenommen wurden. Alle der abgefragten Barrieren wurden in diese Analysen einbezogen und dann schrittweise eliminiert. Univariate und multivariate Regressionsanalysen erfolgten jeweils separat für Psoriasis, CSU und AD.

## **4.2 Publikation 2: Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany**

Dieses Kapitel zur Beschreibung von Material und Methoden wurde bereits in einem Artikel veröffentlicht (Weiss et al., 2022).

### **4.2.1 *Studiendesign***

Es wurde eine nicht-interventionelle Querschnittsstudie im Rahmen einer Kooperation zwischen der Technischen Universität München, der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Institut für Untersuchungen zur psychischen Gesundheit (ISPG) Mannheim durchgeführt. Die Daten wurden mittels digitaler anonymisierter Fragebögen erhoben.

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Mitglieder des „Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.“, einer Vereinigung von 222 niedergelassenen Dermatologen aus Bundesländern im Süd-Westen Deutschlands, insbesondere Bayern, Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz und Hessen. Zunächst erfolgte eine Anfrage bei den Studienteilnehmern, ob allgemeines Interesse an der Teilnahme bei einer internetbasierten Studie zu Fragen des Medizinrechts besteht. Anschließend wurde ein digitaler Studienfragebogen durch eine Expertengruppe bestehend aus zwei Dermatologen, zwei Psychiatern und einem auf Medizinrecht spezialisierten Rechtsanwalt konzipiert. Dieser Fragebogen war in zwei Teile untergliedert, die im Rahmen von zwei separaten Umfragen Q1 und Q2 digital bearbeitet werden sollten. Die Umfrage Q1 betraf allgemeine Fragen zu rechtlichen Aspekten in der Medizin und wurde von November 2016 bis Dezember 2016 durchgeführt. Die Umfrage Q2 betraf hingegen spezielle medizinrechtliche Fragen, insbesondere im Zusammenhang mit Regressansprüchen, und wurde von Februar bis März 2017 durchgeführt.

### **4.2.2 *Fragebogen und Datenerhebung***

Gegenstand der ersten digitalen Umfrage Q1 war der Einfluss medizinrechtlicher Fragestellungen auf die ärztliche Tätigkeit in einer dermatologischen Facharztpraxis sowie deren Auswirkungen auf die Patientenversorgung.

Ein erster Fragenkomplex enthielt allgemeine Fragen zum persönlichen und beruflichen Status der Studienteilnehmer. So wurde zu Angaben über das Bundesland der Praxis, die Berufserfahrung, die Praxisgröße (Anzahl von Ärzten bzw. Anzahl von Arzthelfern), und die Anzahl von Patienten pro Quartal gefragt. Weiterhin wurde um Auskunft gebeten, ob und wie viele Patienten mit Biologika behandelt und ob auch andere kostenintensive Therapien verordnet wurden.

Ein weiterer Fragenkomplex betraf Seminare zum Medizinrecht. Konkret sollten dabei die Fragen „Welche Seminare zum Medizinrecht haben Sie innerhalb der letzten 12 Monate besucht?“, „Mit welchen rechtlichen Gesichtspunkten haben Sie sich innerhalb der letzten 12 Monate beschäftigt?“ und „Haben Sie offene Fragen zum Medizinrecht?“ beantwortet werden. Auf diese Fragen sollten die Teilnehmer bis zu drei Antworten geben, wobei aber auch mehr als drei Antworten berücksichtigt wurden.

Schließlich wurden die Teilnehmer gefragt, ob Fragen des Medizinrechts ihre tägliche Routine als Arzt beeinflussen, und ob sie bereits mit einer Wirtschaftlichkeitsprüfung konfrontiert waren.

Erste Ergebnisse bei der Auswertung von Q1 wurden zur Konzeption der zweiten digitalen Umfrage Q2 verwendet, die lediglich an die Teilnehmer von Q1 adressiert wurde. Dort wurde zunächst gefragt, ob die Teilnehmer bereits mit einem Regressanspruch konfrontiert waren.

Weiterhin wurde gefragt, inwieweit sie sich kompetent hinsichtlich medizinrechtlicher Fragestellungen fühlten (Ja-Nein Entscheidungsfragen bzw. 5-Punkt-Likert-Skala), wie oft die Angst vor einem möglichen Regressanspruch ihr Verschreibungsverhalten beeinflusste (Oft-Nie Entscheidungsfrage bzw. 4-Punkt-Likert-Skala) und ob sie ihr Verschreibungsverhalten aufgrund eines Regressanspruchs geändert hatten (Ja-Nein Entscheidungsfrage). Die Teilnehmerzahl bei der Umfrage Q2 war geringer als bei Q1, da nicht alle bei Q1 mitwirkenden Dermatologen auch an Q2 teilnahmen.

#### **4.2.3 Statistische Auswertung**

Die in digitaler Form rückgesandten Fragebögen wurden für alle Analysen mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 25, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) aufbereitet und ausgewertet. P-Werte  $< 0.05$  wurden als signifikant erachtet.

Mittels deskriptiver Statistik erfolgte zunächst eine Analyse von Grundcharakteristika der teilnehmenden Ärzte. Hierbei wurden die Daten anhand von relativen und absoluten Häufigkeiten und Mittelwerten dargestellt. Diese Methodik ermöglichte eine Beurteilung der Gesamtpopulationen der Teilnehmer von Q1 und Q2. Um ein Bias hinsichtlich möglicher Drop-outs zwischen den beiden Umfragen auszuschließen, wurde eine Drop-out-Analyse mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Exakt-Test nach Fisher durchgeführt.

Die Teilnehmer von Q2 wurden hinsichtlich der Frage stratifiziert, ob sie bereits mit früheren Regressforderungen konfrontiert waren. Dann erfolgte eine vergleichende Auswertung der einzelnen erhobenen Variablen hinsichtlich der beiden Subpopulationen mit Hilfe des ungepaarten t-Tests, des Chi-Quadrat-Tests bzw. des Exakt-Tests nach Fisher.

Zur Visualisierung der Ergebnisse aus Q1 nach in den vergangenen 12 Monaten besuchten Seminaren, in den vergangenen 12 Monaten aufgetretenen rechtlichen Fragestellungen und offenen medizinrechtlichen Fragen wurden Word-Clouds erstellt. Hierzu wurden die

numerischen Häufigkeiten einzelner Freitextantworten quantitativ über ihre Schriftgröße dargestellt. Die Schriftgröße der entsprechenden Antworten war proportional zur Quadratwurzel ihrer Häufigkeit.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 **Publikation 1: “Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States”**

Dieses Kapitel zur Beschreibung der Ergebnisse wurde bereits in einem Artikel veröffentlicht (Weiss et al., 2021).

#### 5.1.1 **Studienteilnehmer**

Die Gesamtzahl der teilnehmenden Dermatologen betrug 195 (49,2% männlich und 50,3% weiblich; Durchschnittsalter  $52,8 \pm 9,1$  Jahre) entsprechend einer Rücklaufquote von 20,6% (195/958). 115 Teilnehmer (53,9% männlich und 46,1% weiblich) stammten aus Bayern und 80 (42,5% männlich und 56,3% weiblich) aus Niedersachsen. Die Mehrzahl der Teilnehmer war 55 Jahre alt oder jünger ( $n=114$ ; 58,5%). Der Anteil der männlichen Teilnehmer aus Bayern ( $n=62$ ; 53,9%) war höher als in Niedersachsen ( $n=34$ ; 42,5%), wobei der Unterschied allerdings nicht signifikant ( $p=0,137$ ) war. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1 (Table I in Anhang 1) gezeigt.

#### 5.1.2 **Berufserfahrung**

Die Studienteilnehmer hatten eine durchschnittliche Berufserfahrung von  $16,7 \pm 9,0$  Jahren als Niedergelassene. Dabei hatten 39,0% ( $n=76$ ) eine Berufserfahrung von 15 Jahren oder weniger, 46,7% ( $n=91$ ) zwischen 16 und 29 Jahren und 9,2% ( $n=18$ ) 30 Jahre oder mehr. Die Anteile von in einer Einzelpraxis ( $n=93$ ; 47,7%) und in einer Gemeinschaftspraxis ( $n=91$ ; 46,7%) arbeitenden Dermatologen waren ähnlich, wohingegen nur wenige Teilnehmer ( $n=11$ ; 5,6%) in einem Medizinischen Versorgungszentrum arbeiteten. Die Berufserfahrung der Teilnehmer aus Bayern und aus Niedersachsen war vergleichbar ( $p=0,974$ ). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1 (Table I in Anhang 1) dargestellt.

#### 5.1.3 **Leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit Biologika**

Mehr als die Hälfte der befragten Dermatologen ( $n=111$ ; 56,9%) gab an, zumindest gelegentlich Patienten in ein Krankenhaus zu überweisen, um dort eine Behandlung mit Biologika einzuleiten. Ein überwiegender Anteil ( $n=177$ ; 90,7%) war auch bereit, Patienten aufzunehmen, die eine Behandlung mit Biologika anderswo begonnen hatten. Nur eine geringe Minderheit ( $n=17$ ; 8,7%) war hierzu nicht bereit. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1 (Table I in Anhang 1) dargestellt.

Die durchschnittliche jährliche Anzahl an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis betrug bei den befragten Dermatologen  $104 \pm 139$ , wobei  $29,4 \pm 25,0\%$  davon mit Biologika behandelt wurden. Die durchschnittliche jährliche Anzahl an Patienten mit CSU betrug  $40 \pm 53$ , wobei  $15,0 \pm 20,5\%$  davon mit Biologika behandelt wurden. Die durchschnittliche jährliche Anzahl an Patienten mit AD betrug  $94 \pm 141$ , wobei  $11,1 \pm 17,0\%$  davon mit Biologika behandelt wurden. Eine Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 2 (Table II in Anhang 2).

#### **5.1.4 Barrieren für die leitliniengerechte Anwendung von Biologika**

Als „starke Barrieren“ für die leitliniengerechte Verschreibung von Biologika wurden von jeweils mehr als 10% der befragten Dermatologen die einzelnen Barrieren „Unzureichende Rückerstattung“, „Angst vor Regressforderungen“ und „Hohe Behandlungskosten“ identifiziert. Alle diese Barrieren stammten aus der Kategorie „Externe Faktoren“. Ähnliche hohe Prävalenzen hatten die einzelnen Barrieren „Zeitmangel für die Einstellung der Behandlung“ und „Komplexität der medizinischen Voruntersuchung“ aus der Kategorie „Bedenken seitens des Arztes“ und „Ausreichender Behandlungserfolg mit konventioneller Therapie“ aus der Kategorie „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“. In der Kategorie „Bedenken seitens des Patienten“ wurde keine der abgefragten einzelnen Barrieren von mehr als 10% der Teilnehmer als „starke Barriere“ identifiziert. Tabelle 3 (Table III in Anhang 1) zeigt die Häufigkeiten und Intensitäten der einzelnen Barrieren.

Zu den einzelnen Barrieren „Mangelnde Befürwortung durch Vorgesetzte“ und „Bisherige Regressforderungen“ gaben jeweils mehr als 80% der Teilnehmer die Antwort „Trifft nicht zu“. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer bisher noch nicht mit Regressforderungen konfrontiert war, und dass niedergelassene Ärzte in Einzelpraxen und gleichberechtigte Partner in Gemeinschaftspraxen keine Vorgesetzten haben. Daraufhin wurden diese Barrieren in einer logischen *ad hoc* Entscheidung für die weiterfolgende Bewertung von Durchschnittswerten innerhalb der jeweiligen Barrierenkategorie nicht mehr berücksichtigt.

Die durchschnittliche Prävalenz von Barrierenkategorien wurde durch Addition der Prozentwerte der Antworten für alle in die Berechnung einbezogenen einzelnen Barrieren und Division des Gesamtwerts durch die Anzahl der einbezogenen einzelnen Barrieren innerhalb der jeweiligen Kategorie berechnet. Nach dieser Methode ergab sich in der Kategorie „Externe Faktoren“ eine durchschnittliche Prävalenz von „starken Barrieren“ bei 25,2% der Teilnehmer. Im Gegensatz dazu wurden „starke Barrieren“ in allen anderen Kategorien von weniger als 7% der Teilnehmer wahrgenommen. Dies bedeutet eine vier- bis sechsfach erhöhte Prävalenz von „starken Barrieren“ in der Kategorie „Externe Faktoren“ gegenüber den anderen Barrierenkategorien.

„Mäßige Barrieren“ wurden von den Studienteilnehmern insbesondere in den Kategorien „Bedenken seitens des Patienten“ (36,7%) und „Externe Faktoren“ (25,9%) angegeben. Das relative Verhältnis von „starken“ zu „mäßigen“ Barrieren war etwa 1:1 (25,2% vs. 25,9%) in der Kategorie „Externe Faktoren“. Dies war deutlich höher als in den anderen Kategorien, bei denen ein relatives Verhältnis von 1:2 (6,6% vs. 14,1%) in der Kategorie „Bedenken seitens des Arztes“, 1:2,5 (4,1% vs. 9,8%) in der Kategorie „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“ und 1:6 (5,9% vs. 36,7%) in der Kategorie „Bedenken seitens des Patienten“ beobachtet wurde. In den Kategorien „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“ und „Bedenken seitens des Arztes“ wurden die Antworten „Trifft nicht zu“ und „Keine Barriere“ von 86,1% bzw. 79,5% der Teilnehmer angegeben. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 1 (Fig. 1 in Anhang 1) dargestellt.

Für einzelne Barrieren und die vier Barrierenkategorien wurde die Prävalenz von kombinierten „starken/mäßigen Barrieren“ ermittelt. Dies erfolgte durch Addition der Prävalenzen für eine „starke“ und eine „mäßige Barriere“. Die höchste Prävalenz von kombinierten „starken/mäßigen Barrieren“ wurde in den Kategorien „Externe Faktoren“ (durchschnittlich 51,1%) und „Bedenken seitens des Patienten“ (durchschnittlich 42,5%) festgestellt. Besonders hervortretende kombinierte „starke/mäßige Barrieren“ waren „Hohe Behandlungskosten“ (54,6%), „Angst vor Regressforderungen“ (50,0%) und „Unzureichende Rückerstattung“ (48,4%) in der Kategorie „Externe Faktoren“. In dieser Kategorie wurde die einzelne Barriere „Bisherige Regressforderungen“ nur von wenigen Studienteilnehmern (7,2%) genannt und daher bei der Berechnung des Durchschnittswerts für die gesamte Barrierenkategorie ausgeschlossen. In der Kategorie „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“ wurde „Unzureichende Wirksamkeit“ nur mit sehr geringer Prävalenz von weniger als 10% der Teilnehmer als kombinierte „starke/mäßige Barriere“ angesehen. Dagegen hatten Barrieren betreffend „Bedenken hinsichtlich der Sicherheit“ (21,6%) und „Ausreichender Behandlungserfolg mit konventioneller Therapie“ (32,5%) eine erheblich höhere Prävalenz. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 2 (Fig. 2 in Anhang 1) gezeigt. Wie in Tabelle S1 (Table SI in Anhang 1) dargestellt, wurden keine signifikanten Unterschiede in der Intensität von kombinierten „starken/mäßigen Barrieren“ zwischen Bayern und Niedersachsen identifiziert.

### **5.1.5 Prädiktoren für die Verschreibung von modernen Systemtherapien mit Biologika**

Eine weitere untersuchte Fragestellung war eine mögliche Assoziation der abgefragten Grundcharakteristika und Barrieren mit der Verschreibung von Biologika. Hierzu wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen jeweils separat für die Behandlung von Psoriasis, CSU und AD vorgenommen. Durch univariate Regressionsanalysen wurden 11 der 18 Barrieren bei Psoriasis, 9 bei CSU und 8 bei AD als

negativ mit dem Verschreibungsverhalten von Biologika assoziierte Prädiktoren identifiziert, da sie eine adjustierte Odds Ratio (aOR) einschließlich 95 %igem Konfidenzintervall (KI) von weniger als 1,0 aufwiesen. Bei Psoriasis wurden als stärkste negative Prädiktoren die Barrieren „Keine Erfahrung mit Biologika“ (aOR=0,13; KI=0,05-0,30), „Komplexität der medizinischen Voruntersuchung“ (aOR=0,21; KI=0,11-0,43), „Zeitmangel für die Einstellung der Behandlung“ (aOR=0,24; KI=0,12-0,50) und „Mangelnde Kenntnisse über eine Behandlung mit Biologika“ (aOR=0,24; KI=0,10-0,55) identifiziert. Bei CSU wurden als stärkste negative Prädiktoren die Barrieren „Unzureichende Wirksamkeit von Biologika“ (aOR=0,09; KI=0,01-0,73), „Ungünstiges Risiko-Nutzen-Profil“ (aOR=0,22; KI=0,06-0,82) und „Keine Erfahrung mit Biologika“ (aOR=0,22; KI=0,10-0,45) festgestellt. Bei AD wurden als stärkste negative Prädiktoren die Barrieren „Mangelnde Wirksamkeit“ (aOR=0,09; KI=0,01-0,70), „Ungünstiges Risiko-Nutzen-Profil“ (aOR=0,13; KI=0,03-0,58), „Unsicherheit bezüglich der Einhaltung von Leitlinien“ (aOR=0,19; KI=0,08-0,48) und „Keine Erfahrung mit Biologika“ (aOR=0,20; KI=0,10-0,42) gefunden. Außerdem ergab sich, dass Biologika für die Behandlung von CSU häufiger von männlichen als von weiblichen Ärzten und für die Behandlung von AD häufiger in Niedersachsen als in Bayern verschrieben wurden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle S2 (Table SII in Anhang 1) dargestellt.

Im Rahmen multivariater logistischer Regressionsanalysen mit Rückwärtselimination für die Verschreibung von Biologika wurden bei Psoriasis die Barrieren „Keine Erfahrung bei der Behandlung mit Biologika“ (aOR=0,11; KI=0,04-0,33), „Komplexität der medizinischen Voruntersuchung“ (aOR=0,30; KI=0,12-0,74) und „Hohe Behandlungskosten“ (aOR=0,40; KI=0,20-0,81) als negative Prädiktoren, assoziiert mit einer geringen Verschreibungsrate, identifiziert. Die Barriere „Keine Erfahrung bei der Behandlung mit Biologika“ wurde für die Verschreibung von Biologika sowohl bei CSU (aOR=0,23; KI=0,10-0,50) als auch bei AD (aOR=0,19; KI=0,09-0,44) als einziger negativer Prädiktor identifiziert, wie in den Abbildungen 3A, 3B und 3C (Fig. 3A, B und 3C in Anhang 1) dargestellt.

## **5.2 Publikation 2: “Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany”**

Dieses Kapitel wurde bereits in einem Artikel veröffentlicht (Weiss et al., 2022).

### **5.2.1 *Studienteilnehmer***

76 der 222 kontaktierten Mitglieder des „Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.“ entsprechend einer Rücklaufquote von 34,2% beteiligten sich an der ersten digitalen Umfrage Q1 und

wurden zur Teilnahme an der zweiten Umfrage Q2 eingeladen, an der sich insgesamt 66 Dermatologen beteiligten. Dies entsprach einer Rücklaufquote von 29,7% (n=66/222) bezüglich aller Mitglieder des „Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.“ und 86,8% (n=66/76) bezüglich der Teilnehmer an Q1. Der Studienaufbau ist in Abbildung 1 (Fig. 1 in Anhang 2) dargestellt.

Im Rahmen einer Drop-out Analyse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern von Q1 und Q2 gefunden. Fast alle der befragten Dermatologen hatten ihren Praxissitz in einem der Bundesländer Baden-Württemberg (Q1: 36,8%; Q2: 37,9%), Bayern (Q1: 22,4%; Q2: 22,7%), Hessen (Q1: 14,5%; Q2: 15,2%) und Rheinland-Pfalz (Q1: 23,7%; Q2: 22,7%). Die meisten Teilnehmer hatten mehr als 10 Jahre Berufserfahrung (Q1: 82,9%; Q2: 81,8%). Die Praxisgrößen reichten von Einzelpraxen (Q1: 28,9%; Q2: 30,3%) über Praxen mit 2-3 Ärzten (Q1: 40,8%; Q2: 37,9%) bis zu Praxen mit 4 oder mehr Ärzten (Q1: 30,3%; Q2: 31,8%). Knapp die Hälfte der Dermatologen (Q1: 43,4%; Q2: 45,5%) gab an, mehr als 3000 Patienten pro Quartal zu behandeln. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1 (Table 1 in Anhang 2) gezeigt.

### **5.2.2 Verwendung von *Biologika* und anderen *systemischen Therapien***

Insgesamt gaben mehr als 90% der Teilnehmer von Q1 (n=69/76) an, Patienten mit Biologika zu behandeln. Eine Analyse der Patientenzahl pro Quartal zeigte, dass 27,6% der Dermatologen 1-5 Patienten und 30,3% 6-15 Patienten mit Biologika behandelten. Außerdem gaben 9,2% der Teilnehmer an, mehr als 100 Patienten pro Quartal mit Biologika zu behandeln. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 2 (Fig. 2 in Anhang 2) dargestellt. Fast alle Studienteilnehmer hatten auch Erfahrung mit anderen kostenintensiven Therapien, insbesondere mit konventionellen anti-psoriatischen systemischen Therapien (98,7%), spezifischer Hyposensibilisierung (98,7%) und Toctino (94,7%), wie in Abbildung S1 (Fig. S1 in Anhang 2) gezeigt.

### **5.2.3 Medizinrechtliche Aspekte und Seminare**

Insgesamt berichteten 63,1% (n=48/76) der Teilnehmer von Q1 und 60,6% (n=40/66) der Teilnehmer von Q2, dass medizinrechtliche Fragen andauernd oder häufig ihren Praxisalltag als Ärzte beeinflussten ( $p=0,154$ ). Nur für 2,6% (n=2/76) bzw. 1,5% (n=1/66) der Dermatologen hatten medizinrechtliche Fragen keinerlei Einfluss.

Darüber hinaus nannten die befragten Ärzte die Patientenaufklärung, das Antikorruptionsgesetz im Gesundheitswesen, Regresse und sowie Haftungsfragen als die relevantesten rechtlichen Aspekte, mit denen sie in den letzten 12 Monaten konfrontiert waren. Die meisten offenen Fragen betrafen die Aspekte der Patientenaufklärung sowie der Regresse und Wirtschaftlichkeitsprüfungen. Von allen Teilnehmern aus Q1 hatten 27,6 % (n=21/76) ein

medizinrechtliches Seminar innerhalb der vergangenen 12 Monate besucht. Die meisten davon hatten an Seminaren über das deutsche Antikorruptionsgesetz im Gesundheitswesen, über Hygienerichtlinien und über Regressansprüche teilgenommen. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 3A, 3B und 3C (Fig. 3A, 3B und 3C in Anhang 2) sowie in Tabelle S1 (Table S1 in Anhang 2) dargestellt.

#### **5.2.4 Wirtschaftlichkeitsprüfungen**

Insgesamt waren 42,1% (n=32/76) der Studienteilnehmer von Q1 in der Vergangenheit mit Wirtschaftlichkeitsprüfungen konfrontiert, jedoch in den einzelnen Bundesländern mit unterschiedlicher Häufigkeit. Über das häufigste Auftreten von Wirtschaftlichkeitsprüfungen berichteten Ärzte aus Bayern, wo eine relative Mehrheit (58,8%; n=10/17) der Teilnehmer in Q1 bereits einer Wirtschaftlichkeitsprüfung unterzogen worden war. Aus Baden-Württemberg waren 46,4% (n=13/28) und in Hessen 45,5% (n=5/11) der Teilnehmer betroffen, während in Rheinland-Pfalz der Anteil mit nur 22,2% (n=4/18) am geringsten war. Daraus ergab sich für teilnehmende Dermatologen aus Bayern eine fast dreifach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Wirtschaftlichkeitsprüfung als für Dermatologen in Rheinland-Pfalz.

Auch die Praxisgröße hatte offenbar einen Einfluss auf die Häufigkeit von Wirtschaftlichkeitsprüfungen. So war eine Mehrheit der Studienteilnehmer aus Praxen mit 4 oder mehr Ärzten (60,9%; n=14/23) betroffen. Dermatologen aus kleineren Praxen berichteten hingegen über weniger Wirtschaftlichkeitsprüfungen, nämlich 40,9% (n=9/22) aus Einzelpraxen und 29,0% (n=9/31) aus Praxen mit 2-3 Ärzten. Daher war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wirtschaftlichkeitsprüfungen für Dermatologen aus größeren Praxen mit 4 oder mehr Ärzten wesentlich höher als für solche aus kleineren Praxen. Darüber hinaus bestand auch eine positive Korrelation beim Auftreten von Wirtschaftlichkeitsprüfungen mit der Anzahl der behandelten Patienten. Bei Ärzten, die angaben, mehr als 3000 Patienten pro Quartal zu behandeln, bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit für Wirtschaftlichkeitsprüfungen als bei Ärzten, die weniger Patienten behandelten. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 4A-4D (Fig. 4A-4D in Anhang 2) dargestellt.

#### **5.2.5 Regressforderungen**

Die Studienteilnehmer von Q2 (n=66) wurden danach stratifiziert, ob sie eine Regressforderung erfahren hatten oder nicht. Insgesamt berichteten 28,8% (n=19) von einer solchen und 71,2% (n=47) nicht. Das häufigste Auftreten von Regressforderungen berichteten Teilnehmer aus Bayern mit 46,7% (n=7/15) gefolgt von denjenigen aus Hessen mit 40,0% (n=4/10). Dermatologen aus anderen Bundesländern nannten deutlich weniger Regressforderungen, nämlich 24,0% (n=6/25) aus Baden-Württemberg und 13,3% (n=2/15)

aus Rheinland-Pfalz. 12 der von Regressforderungen betroffenen Ärzte gaben an, juristische Hilfe in Anspruch genommen zu haben, dies war in 9 Fällen erfolgreich.

Die Dauer der Berufserfahrung hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Häufigkeit von Regressforderungen. So berichteten 33,3% (n=4/12) der Ärzte mit einer Berufserfahrung von bis zu 10 Jahren und 27,8% (n=15/54) der Ärzte mit einer Berufserfahrung von mehr als 10 Jahren von Regressforderungen.

Dagegen hatte die Praxisgröße einen Einfluss auf die Häufigkeit von Regressforderungen. Bei Dermatologen, die in größeren Praxen mit 4 oder mehr Ärzten arbeiteten, lag deren Häufigkeit bei 42,9% (n=9/21) und somit höher als bei Ärzten, die alleine (20,0%; n=4/20) oder in Praxen mit 2-3 Ärzten (24,0%; n=6/25) arbeiteten. In Praxen mit weniger als 5 Fachangestellten erfuhren 19,0% (n=4/21) Regressforderungen, während dies in Praxen mit 5 oder mehr Fachangestellten bei 33,3% (n=15/45) der Fall war. Bei Ärzten, die mehr als 3000 Patienten pro Quartal behandelten, betrug die Häufigkeit 40,0% (n=12/30).

Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer um Einschätzung ihrer Kompetenz in medizinrechtlichen Fragen gebeten. Dabei gaben 26,3% (n=5/19) der Ärzte, die bereits einer Regressforderung ausgesetzt waren, und 17,0% (n=8/47) derjenigen, bei denen dies nicht der Fall war, an, dass sie sich „kompetent“ oder „ziemlich kompetent“ in medizinrechtlichen Fragen fühlten. Dagegen berichteten 36,8% (n=7/19) der Teilnehmer, die bereits einer Regressforderung ausgesetzt waren, und 42,6% (n=20/47) derjenigen, bei denen dies nicht der Fall war, dass sie sich „nicht kompetent“ oder „wenig kompetent“ fühlten.

Die Angst vor möglichen zukünftigen Regressforderungen hatte einen erheblichen Einfluss auf das Verschreibungsverhalten der Studienteilnehmer, obgleich die Anzahl der fehlenden Antworten bei dieser Frage ziemlich hoch war, insbesondere bei denjenigen, die bisher noch keine Regressforderungen erfahren hatten (48,9%; n=23/47). Die Angst vor möglichen Regressforderungen hatte auch einen erheblichen Einfluss auf das Verschreibungsverhalten der Studienteilnehmer in Q2. Bemerkenswert war hierbei, dass ein geringerer Anteil von Ärzten, die bereits Regressforderungen erfahren hatten (50,0%; n=8/16), angab, dass diese Angst ihr Verschreibungsverhalten „oft“ oder „gelegentlich“ beeinflusste, als der Anteil derjenigen ohne vorherige Regressforderungen (89,2%; n=19/24).

Schließlich berichteten 73,7% (n=14/19) der von einer vorherigen Regressforderung betroffenen Dermatologen, dass sie deshalb ihr Verschreibungsverhalten verändert hatten. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 (Table 2 in Anhang 2) dargestellt.

## **6 Diskussion**

### **6.1 Thematischer Zusammenhang zwischen den Publikationen P1 und P2**

Ein Ziel beider der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien war die Evaluierung von Ursachen für die zurückhaltende Verschreibung von Biologika in niedergelassenen dermatologischen Praxen in Deutschland, um daraus Vorschläge für eine Verbesserung der Patientenversorgung zu entwickeln. Eine wichtige Gemeinsamkeit beider Studien besteht darin, dass sie auf überregional durchgeführten Befragungen niedergelassener Dermatologen aus mehreren deutschen Bundesländern beruhen, obwohl sie sich hinsichtlich der konkreten Studienpopulationen und der methodischen Durchführung unterscheiden. Schwerpunkt der in der Publikation 1 beschriebenen Studie (im Folgenden „S1“) war eine Evaluierung der Prävalenz von Barrieren für den Einsatz von Biologika bei der Behandlung von 3 prominenten chronischen Hauterkrankungen Psoriasis, AD und CSU. Dabei wurden Barrieren mit der höchsten Prävalenz vor allem in der Kategorie „Externe Faktoren“, d.h. auf rechtlichem und wirtschaftlichem Gebiet, identifiziert. Gerade der Einfluss von rechtlichen und wirtschaftlichen Aspekten wie Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen auf das Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Dermatologen war auch ein thematischer Schwerpunkt der in der Publikation 2 beschriebenen Studie (im Folgenden „S2“). Somit besteht zwischen beiden Studien ein enger thematischer Zusammenhang, der eine gemeinsame Diskussion von Ergebnissen erlaubt.

### **6.2 Studienpopulationen**

An der Studie S1 nahmen niedergelassene Dermatologen mit kassenärztlicher Zulassung aus den deutschen Bundesländern Bayern und Niedersachsen teil. Ein direkter Vergleich zwischen diesen beiden flächen- und bevölkerungsmäßig großen Bundesländern aus dem Süden bzw. Norden Deutschlands ist schon aufgrund ihrer geografischen Lage und den unterschiedlichen länderspezifischen Bestimmungen in deren Gesundheitssystemen von erheblichem Interesse.

Die Grundcharakteristika der teilnehmenden Dermatologen aus Bayern und Niedersachsen hinsichtlich Geschlechtes, Alter, Berufserfahrung und Arbeitsplatz waren vergleichbar. Auch in der Prävalenz „starker“ und „mäßiger Barrieren“ für eine Verschreibung von Biologika wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ärzten aus beiden Bundesländern

gefunden. Dies lässt vermuten, dass die Verbreitung solcher Barrieren nicht regional auf einzelne Bundesländer innerhalb Deutschlands beschränkt ist, obgleich die Leitlinien für die dermatologische Versorgung einschließlich der Verschreibung von Biologika aufgrund des föderalen deutschen Gesundheitssystems in den einzelnen deutschen Bundesländern durch unterschiedliche Institutionen reguliert werden.

Die Teilnehmer an der Studie S2 waren ebenfalls niedergelassene Dermatologen aus mehreren deutschen Bundesländern. Sie wurden aus Mitgliedern des „Psoriasis Praxisnetz Süd-West e.V.“ rekrutiert und stammten aus den süd- und südwestdeutschen Bundesländern Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz und Hessen. Teilnehmer aus allen dieser Bundesländer berichteten, dass rechtliche und wirtschaftliche Bedenken ihr Verschreibungsverhalten maßgeblich beeinflussten. Folglich ergaben sich auch im Rahmen der Studie S2 Hinweise auf das Vorhandensein überregionaler Barrieren für die Verschreibung von Medikamenten durch niedergelassene Dermatologen.

Die Teilnehmer beider Studien hatten ein breites Spektrum hinsichtlich ihrer Berufserfahrung einschließlich einer hohen Anzahl von Dermatologen mit langjähriger Praxis. So waren in S1 55,9% der Teilnehmer mehr als 15 Jahre als niedergelassene Ärzte tätig, während in S2 über 80% der Teilnehmer eine mehr als 10-jährige Berufserfahrung hatte. Grundsätzlich ist daher wohl von vergleichbaren Studienpopulationen in S1 und S2 auszugehen.

Allerdings wurde in Bezug auf die Praxisgrößen gefunden, dass die Anzahl der Dermatologen in einer Einzelpraxis bei S1 deutlich höher war als bei S2. Bemerkenswert war ferner, dass der Anteil der Studienteilnehmer, der bereits Regressforderungen ausgesetzt war, in S2 viermal höher als in S1 war. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Teilnehmer an S2 im Vorfeld gezielt auf ihr Interesse an medizinrechtlichen Fragen angesprochen wurden, sodass in dieser Studie möglicherweise Dermatologen überrepräsentiert waren, die bereits mit früheren Regressforderungen konfrontiert waren.

### **6.3 Behandlung von Patienten mit Hauterkrankungen**

Die Anzahl der von den Teilnehmern beider Studien pro Zeiteinheit (Quartal bzw. Jahr) behandelten Patienten mit Hauterkrankungen erstreckte sich über einen breiten Bereich, wobei nur eine verschwindend geringe Anzahl der Teilnehmer in S1 und S2 angab, überhaupt keine Biologika zu verschreiben. Dies könnte einen weiteren Hinweis auf die Vergleichbarkeit beider Studienpopulationen darstellen. Zwar beziehen sich diese Zahlen in S1 nur auf die drei Erkrankungen Psoriasis, CSU und AD, wobei die durchschnittlichen jährlichen Patientenzahlen für mittelschwere bis schwere Psoriasis und AD mehr als doppelt so hoch wie die für CSU waren. Im Gegensatz dazu wurde in S2 nicht nach spezifischen Hauterkrankungen

gefragt. Allerdings gehören Psoriasis, CSU und AD zu den am häufigsten mit Biologika behandelten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen (Jahn et al., 2021), sodass die in S1 angegebene Prävalenz der Verwendung von Biologika als repräsentativ für Hauterkrankungen im Allgemeinen angesehen werden kann. Insofern kann man annehmen, dass sich die beiden Studienpopulationen nicht wesentlich im Hinblick auf den Einsatz von Biologika bei der Behandlung von Hauterkrankungen unterscheiden.

Bemerkenswert ist der in beiden Studienpopulationen sehr hohe Anteil an Dermatologen, die angaben, Biologika an ihre Patienten zu verschreiben. Hier scheint ein Widerspruch mit Zahlen der GKV zu bestehen, wonach 100% der innovativen Medikamente von nur 35% der Dermatologen verordnet werden (Augustin, 2020). Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass sich Dermatologen, die regelmäßig Biologika verschreiben, von den in den Studien angesprochenen Fragen besonders betroffen fühlten und daher in den Studien S1 und S2 überrepräsentiert waren.

Der Anteil von mit Biologika behandelten Patienten war bei Psoriasis etwa doppelt so hoch wie bei CSU und etwa dreimal so hoch wie bei AD. Dies kann möglicherweise durch die bei Psoriasis vorliegenden besonders schweren Krankheitssymptome, Verläufe und rheumatologischen und internistischen Komorbiditäten bedingt sein (Takeshita et al., 2017; Wedi & Traidl, 2021). Außerdem treten bei diesem Krankheitsbild besonders psychische Komorbiditäten und Stigmatisierungen auf, was eine adäquate und aggressivere Behandlung notwendig macht (Lakuta et al., 2017). Ein weiterer Grund für den höheren Einsatz von Biologika bei Psoriasis könnte darin bestehen, dass aufgrund der rheumatologischen Komorbidität Psoriasis-Arthritis oftmals eine interdisziplinäre Betreuung mit einem Rheumatologen stattfindet und sich in diesem Fachgebiet die Verwendung von Biologika schon seit längerem etabliert hat (Velez et al., 2012). Dementsprechend werden Biologika zur Behandlung von Psoriasis bereits seit über 15 Jahren eingesetzt (Brownstone et al., 2021).

Die niedrigere Verschreibungsrate von Biologika für CSU und AD kann auch durch eine geringere Erfahrung und Verfügbarkeit von Biologika erklärt werden. So war zum Zeitpunkt der Studie S1 im Juli/August 2020 der Antikörper Dupilumab als einziges Biologikum zur Behandlung von AD seit September 2017 zugelassen (Honstein & Werfel, 2020; Seegraber et al., 2018).

Der Anteil der von den Studienteilnehmern mit Biologika behandelten Patienten mit Psoriasis scheint mit etwa 40% erheblich höher zu sein als nach dem durchschnittlichen Verschreibungsverhalten bei Psoriasis-Patienten in Deutschland zu erwarten war. So erhielten laut dem Psoriasisreport der Techniker Krankenkasse im Jahr 2019 nur 4,1 % der Versicherten mindestens eine Verordnung über ein Biologikum (M. Augustin, G. Glaeske, et al., 2022). Unter der Annahme, dass 25 % aller Psoriasis-Patienten in Deutschland an einer mittelschweren bis schweren Form der Erkrankung leiden (Augustin et al., 2016), ist dies ein

klarer Hinweis, dass die an der Studie teilnehmenden Dermatologen eine weit überdurchschnittliche Tendenz zur Verschreibung von Biologika zeigten.

#### **6.4 Rechtliche und wirtschaftliche Aspekte als „starke“ Barrieren mit hoher Prävalenz als Schnittstelle der beiden Studien**

Im Rahmen der Studie S1 wurden „starke“ Barrieren für die Verschreibung von Biologika mit der höchsten Prävalenz in der Kategorie „Externe Faktoren“ identifiziert. Dabei handelte es sich um „Hohe Behandlungskosten“, „Unzureichende Rückerstattung“ und „Angst vor Regressforderungen“. Bemerkenswert ist, dass diese Barrieren weder in Verbindung mit Bedenken des Arztes noch mit Bedenken des Patienten zur Wirkung von Biologika oder möglichen bei ihrer Anwendung auftretenden Nebenwirkungen stehen. Stattdessen betreffen sie für den niedergelassenen Dermatologen relevante wirtschaftliche und rechtliche Aspekte, insbesondere im Zusammenhang mit ärztlicher Vergütung und möglichen Regressforderungen. Dieser Befund steht im Einklang mit Ergebnissen einer früheren, im Jahr 2017 durchgeführten Studie (Schielein et al., 2018), wonach Dermatologen aus Bayern hohe Behandlungskosten, unzureichende Kostenrückerstattungen und Angst vor möglichen Regressen als Barrieren für eine leitliniengerechte Verschreibung bei Psoriasis und Urtikaria berichtet hatten. Offensichtlich konnten die in der früheren Studie in Bayern identifizierten Barrieren auf wirtschaftlichem und rechtlichem Gebiet nicht beseitigt werden, da sie auch 3 Jahre später nicht nur in Bayern, sondern auch in Niedersachsen, einem anderen Bundesland, als sehr prävalent identifiziert wurden.

Die Befunde der Studie S1 stehen im Einklang mit den Ergebnissen von S2. Auch dort wurde gefunden, dass rechtliche und wirtschaftliche Aspekte, insbesondere die Angst vor Regressforderungen, einen „starken“ oder „ziemlich starken“ Einfluss auf das Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Dermatologen aus mehreren süd- und südwestdeutschen Bundesländern hatten. Scheinbar stellen das Instrument der Regressforderungen und die damit verbundenen rechtlichen und wirtschaftlichen Unsicherheiten eine überregionale Barriere für die Verschreibung von Biologika dar. Diese Unsicherheiten bestehen offensichtlich nicht nur bei den niedergelassenen Dermatologen, sondern auch bei den Kontrollinstitutionen, da etwa die Hälfte der Regressforderungen nach Angaben der Studienteilnehmer von S2 einer rechtlichen Überprüfung nicht standhielt. Dies zeigt, dass eine Beurteilung der Verschreibung von hochpreisigen Medikamenten wie Biologika anhand der bestehenden Leitlinien eine „rechtliche Grauzone“ darstellt, die eine adäquate medizinische Versorgung der Patienten beeinträchtigt.

Aufgrund der erwiesenen hohen Wirksamkeit und Kosteneffizienz von Biologika bei der Behandlung chronischer Hauterkrankungen (D'Angiolella et al., 2018; Gutknecht et al., 2019; Puig, 2019) stellt sich die Frage, auf welche Weise die Verschreibungsrate von Biologika zum Nutzen der Patienten vergrößert werden kann. Eine Möglichkeit könnte darin bestehen, die aktuellen Leitlinien zur Verschreibung von Biologika und die Regeln zu deren Anwendung zu präzisieren, sodass die derzeit offenkundig bestehenden Unsicherheiten reduziert werden können. Hierzu wäre ein koordiniertes Zusammenwirken aller deutschen Bundesländer hilfreich. Dies dürfte allerdings aufgrund der föderalen Struktur des deutschen Gesundheitssystems und seinen zahlreichen Institutionen nur schwer zu verwirklichen zu sein.

## **6.5 Weitere Barrieren für die leitliniengerechte Verschreibung von Biologika**

In der Kategorie „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“ wurden „starke Barrieren“ nur von sehr wenigen Studienteilnehmern genannt. Auch kombinierte „starke/mäßige Barrieren“ wurden hier jeweils nur von einer Minderheit der befragten Dermatologen identifiziert. Gerade die äußerst geringe Prävalenz der Barrieren „Unzureichende Wirksamkeit“, „Ungünstiges Risiko-Nutzen-Profil“ und „Unzureichender Nachweis von Wirksamkeit und Qualität“ zeigt, dass die überwiegende Mehrzahl der befragten Dermatologen grundsätzlich vom medizinischen Nutzen einer Verabreichung von Biologika überzeugt war. Ebenfalls recht gering war die Prävalenz für „Bedenken hinsichtlich der Sicherheit“ als kombinierte „starke/mäßige Barriere“. Folglich hielt die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer die Nebenwirkungen einer Biologikatherapie in der Regel für vertretbar. Dies steht im Einklang mit der Literatur, wonach Nebenwirkungen von Biologika durch gründliche Untersuchung des Patienten vor Therapiebeginn und Monitoring während der Therapie weitgehend unter Kontrolle gehalten werden können (Silfvast-Kaiser & Menter, 2020). Etwa von einem Drittel der Studienteilnehmer und damit am meisten in dieser Kategorie genannt wurde „Ausreichender Behandlungserfolg mit konventioneller Therapie“ als kombinierte „starke/mäßige“ Barriere“. Eine große Mehrzahl der Studienteilnehmer vertrat somit die auch mittlerweile durch eine umfangreiche Studie in den USA mit mehr als 500.000 Teilnehmern bestätigte Auffassung (Armstrong et al., 2018), dass eine Behandlung von Psoriasis-Patienten mit Biologika zu einem größeren Behandlungserfolg gegenüber einer Behandlung mit konventionellen systemischen Therapien führt. Lediglich eine Minderheit der Studienteilnehmer war nicht von der Überlegenheit moderner Biologika überzeugt. Ebenfalls eine äußerst geringe Prävalenz „starker Barrieren“ wurde in den Kategorien „Bedenken seitens des Arztes“ und „Bedenken seitens des Patienten“ beobachtet, sodass

diese Kategorien nicht hauptverantwortlich für den in der Literatur beobachteten (Grellmann et al., 2021; Nast et al., 2013) zurückhaltenden Einsatz von Biologika sein können. In der Kategorie „Bedenken seitens des Patienten“ nannten die befragten Dermatologen allerdings eine relativ hohe Prävalenz von kombinierten „starken/mäßigen Barrieren“, wobei die betreffenden Barrieren überwiegend als „mäßig“ eingestuft wurden. Möglicherweise ist diese Einstufung so zu verstehen, dass sie oftmals im Rahmen der Patientenaufklärung überwunden werden können.

## **6.6 Juristische Kompetenz bei niedergelassenen Dermatologen**

Im Rahmen der Studie S2 gab eine Mehrzahl der Befragten an, dass medizinrechtliche Fragen die tägliche Arbeit in ihrer Praxis „ständig“ oder „häufig“ beeinflussten. Dennoch hatte nur ein Viertel von ihnen in den vergangenen 12 Monaten an einem rechtlichen Seminar teilgenommen. Dies ist eine erstaunliche Diskrepanz, insbesondere weil viele der befragten Ärzte ihre Kompetenz in rechtlichen Fragen als recht gering einschätzten. Mögliche Erklärungen sind ein zu geringes Angebot an hochwertigen Seminaren in relevanten Rechtsgebieten oder einfach eine Überforderung mit rechtlichen Aspekten.

Am häufigsten wurden rechtliche Seminare zum Antikorruptionsrecht besucht, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass in Deutschland ein neues Antikorruptionsgesetz kurz vor Durchführung der Studie im Jahr 2016/2017 in Kraft getreten war. Dementsprechend hatten die Studienteilnehmer auch kaum offene Fragen auf diesem Gebiet. Dagegen bestanden viele offene Fragen auf dem Gebiet der Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressansprüche. Folglich besteht ein erheblicher Bedarf, die Fortbildung von niedergelassenen Dermatologen auf diesem und anderen Rechtsgebieten von Interesse zu intensivieren.

Da nach der Studie S1 die Angst vor Regressforderungen eine der Barrieren mit der höchsten Prävalenz für die Verschreibung von Biologika darstellt, könnte eine Verbesserung der rechtlichen Kompetenz von Dermatologen auf diesem Gebiet zu deren Beseitigung beitragen. Die große Bedeutung einer intensiven rechtlichen Ausbildung für Ärzte wurde bereits in einer Pilotstudie beschrieben (Evans & Refrow-Rutala, 2010). Im Übrigen praktizieren Länder des anglo-amerikanischen Kulturkreises wie Australien oder die USA bereits eine rechtliche Ausbildung während des Medizinstudiums (Koehler & McMenamin, 2012).

## **6.7 Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen im deutschen Gesundheitssystem**

In Deutschland können Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten auftreten, die Mitglieder einer gesetzlichen Krankenkasse sind. Dies sind nach Daten des Verbands der Ersatzkassen (Daten zum Gesundheitswesen: Versicherte; Stand: 31.01.2022) ca. 88% der Versicherten entsprechend 73 Millionen Einwohner Deutschlands. Die gesetzlichen Krankenkassen schließen mit den Kassenärztlichen Vereinigungen Vereinbarungen ab, welche die Rückerstattung von Behandlungskosten durch niedergelassene Ärzte regeln. Falls das im Rahmen solcher Vereinbarungen ausgehandelte Kostenbudget von einem niedergelassenen Arzt überschritten wird, z.B. durch zu viele Verschreibungen von hochpreisigen Medikamenten wie Biologika, kann eine Wirtschaftlichkeitsprüfung vorgenommen werden. Je nach deren Ergebnis können Regressforderungen gegen den Arzt erhoben werden.

Von 2004 bis 2016 wurden diese Wirtschaftlichkeitsprüfungen nach bundeseinheitlichen Kriterien in Form einer Richtgrößenjahresprüfung der verordneten Arzneimittel auf ihre Wirtschaftlichkeit durchgeführt. Diese einheitliche Richtgrößenjahresprüfung wurde ab dem 1. Januar 2017 durch regional unterschiedliche Prüfungen ersetzt, die eigenständig von jeder Kassenärztlichen Vereinigung ausgestaltet werden können. Somit gibt es derzeit in Deutschland eine Vielzahl unterschiedlicher Arten von Wirtschaftlichkeitsprüfungen, die zum Teil nicht miteinander vergleichbar sind.

Etwa 40% der Teilnehmer aus S2 waren bereits mit einer Wirtschaftlichkeitsprüfung konfrontiert gewesen. Da die erste Umfrage in S2 Ende 2016 durchgeführt wurde, bezogen sich die Antworten der Studienteilnehmer auf die damals noch gültige bundeseinheitliche Richtgrößenjahresprüfung. Dennoch war die Häufigkeit von Wirtschaftlichkeitsprüfungen in der Gruppe der Studienteilnehmer nicht gleichmäßig über einzelne Bundesländer verteilt. In Bayern war die relative Häufigkeit von Wirtschaftlichkeitsprüfungen mehr als dreimal so hoch wie in Rheinland-Pfalz. Somit ist die Vermutung naheliegend, dass die Überprüfung der Einhaltung von Kostenvereinbarungen für Dermatologen in einzelnen deutschen Bundesländern unterschiedlich gehandhabt wird.

Aus einer kürzlichen publizierten Studie auf Basis von Daten der Versicherten der Techniker Krankenkasse in 2019 geht hervor, dass erhebliche regionale Disparitäten in der Verschreibung von Biologika bei der Behandlung von Psoriasis und AD durch niedergelassenen Dermatologen bestanden (M. Augustin, C. Garbe, et al., 2022). So wurden Biologika regional unterschiedlich und insgesamt häufiger in östlichen und nördlichen Bundesländern verschrieben. Die Spanne der Verschreibungen von Biologika reichte bei Psoriasis von 3,7% in Baden-Württemberg bis 7,1% in Hamburg und bei AD von 1,7% in

Baden-Württemberg bis 7,4% in Mecklenburg-Vorpommern. Diese bestehenden regionalen Disparitäten könnten durch unterschiedliche Handhabung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen in einzelnen Bundesländern noch verstärkt werden. Somit besteht ein Bedarf nach weiteren vergleichenden Studien zur Verschreibung von Biologika durch niedergelassene Dermatologen in unterschiedlichen Regionen Deutschlands. Dabei wäre es interessant herauszufinden, ob ein unmittelbarer regionaler Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verschreibung von Biologika und der Handhabung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressforderungen besteht. Eventuell könnten solche Studien auch noch weitere regionale Unterschiede identifizieren, die durch Bevölkerungsfaktoren, Umweltfaktoren und regionale Versorgungsstrukturen bedingt sein könnten (J. Augustin et al., 2022). Regionale Disparitäten in der Verschreibung von Biologika bei der Behandlung von Psoriasis wurden im Übrigen auch aus Schweden berichtet (Calara et al., 2017).

Bemerkenswert war die in der Studie S2 gefundene größere Häufigkeit von Wirtschaftlichkeitsprüfungen bei Dermatologen aus größeren Praxen und bei denjenigen mit einer hohen Patientenzahl. Dies könnte auf eine zunehmende Komplexität des Kostenmanagements bei diesen Gruppen von Dermatologen zurückzuführen sein, durch die mögliche Konflikte bei der Einhaltung von Kostenleitlinien leichter entstehen.

In der zweiten Umfrage der Studie S2 gaben etwa 30% der teilnehmenden Dermatologen an, dass sie bereits mit einer Regressforderung konfrontiert worden waren. Ebenso wie bei den Wirtschaftlichkeitsprüfungen wurden diese Regressforderungen nicht im gleichen Ausmaß aus allen Bundesländern berichtet. Das deutlich höhere Auftreten von Regressforderungen in Bayern und Hessen als in Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz ist ein weiterer Hinweis für eine mögliche regionale Disparität in der Umsetzung der Leitlinien für die Verschreibung von Biologika in Deutschland.

Die Angst vor Regressforderungen ist im Übrigen nicht auf dermatologische Praxen beschränkt. Dies zeigt beispielsweise eine deutschlandweite Studie mit niedergelassenen Allgemeinärzten und Orthopäden (Ribbat et al., 2021). Dort berichtete eine Mehrheit der Teilnehmer, dass sie mindestens einmal einer früheren Regressforderung ausgesetzt waren. Dies ist ein weiterer Beleg, dass Regressforderungen ein reales Problem für niedergelassene Ärzte in Deutschland über verschiedene Fachrichtungen hinweg sind. Da – wie aus der Studie S2 ersichtlich – die Angst vor Regressforderungen einen erheblichen Einfluss auf das Verschreibungsverhalten der befragten Ärzte hatte, stellen diese ein erhebliches Hindernis für eine leitliniengerechte Medikamentenversorgung von Patienten dar.

## 6.8 Kosten von Biologika

Nach den Ergebnissen der Studie S1 sind hohe Kosten eine Barriere mit erheblicher Prävalenz für die Verschreibung von Biologika. Eine solche Barriere besteht im Übrigen nicht nur in Deutschland, sondern auch in vielen anderen europäischen und außereuropäischen Ländern (Godman et al., 2018; Moorkens et al., 2016). Die aktuelle Kostenentwicklung bei der Verschreibung von Medikamenten dürfte nicht zu einer Überwindung dieser Barriere beitragen. Gemäß Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (VDEK-Basisdaten 2020) sind in Deutschland die Kosten für verordnete Arzneimittel in den Jahren von 2013 bis 2018 von 30,1 auf 38,7 Milliarden Euro gestiegen. Der Wert einer einzelnen Arzneimittelverordnung hat in diesem Zeitraum von 48,1 auf 64,8 Euro zugenommen, wobei die Zahl der Verordnungen im Wesentlichen konstant geblieben ist. Da es sich bei Biologika um hochpreisige Medikamente handelt, könnte das Bestreben, weitere Kostensteigerungen im Gesundheitssystem zu vermeiden, die Verschreibung von Biologika negativ beeinflussen.

Folglich befinden sich Biologika in einem Spannungsfeld zwischen Bedarf und wirtschaftlichen Möglichkeiten. Für den verstärkten Einsatz von Biologika sprechen die Ergebnisse von Studien, dass eine Behandlung von Patienten mit mittelschweren bis schweren chronischen Hauterkrankungen durch Biologika nicht nur wirksam, sondern langfristig auch kosteneffizient sein kann und daher eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz aufweist (D'Angiolella et al., 2018; Gutknecht et al., 2019; Puig, 2019). Bei der Erstellung einer solchen Kosten-Nutzen-Bilanz sollten neben den direkten Kosten für das Medikament auch indirekte Kosten für den Patienten selbst und die Gesellschaft berücksichtigt werden (Azzano et al., 2021). Als möglicher Nutzen könnte eine durch Verabreichung von Biologika erzielte Verbesserung des Gesundheitszustandes und der allgemeinen Lebensqualität des Patienten verbunden mit einer Reduzierung von Krankheitstagen sowie eine mögliche Verringerung von Out-of-Pocket-Kosten für den Patienten (Zink, 2019; Zink et al., 2019) in Betracht gezogen werden. Die Durchführung weiterer Studien in dieser Richtung wäre sicher interessant.

Es ist anzunehmen, dass zur Überwindung der Studie S1 identifizierte Barriere betreffend die hohen Kosten von Biologika eine Preisreduzierung hilfreich wäre. So wird die Preisgestaltung von Biologika von einigen Autoren kritisch und als sehr abträglich für ihre Akzeptanz bewertet (Lexchin, 2020). Einen wichtigen Beitrag für eine Verringerung des Medikamentenpreises könnte die Markteinführung von Biosimilars leisten (Nast et al., 2015). Allerdings versuchen Hersteller von Originator-Produkten mittels rechtlicher und regulatorischer Maßnahmen Barrieren gegen den Markteintritt von Biosimilars zu errichten (Shepherd, 2015). In diesem Zusammenhang besonders bemerkenswert ist die Preisentwicklung bei dem monoklonalen Antikörper Adalimumab, einem zur Behandlung von Psoriasis und anderen entzündlichen Erkrankungen zugelassenem Biologikum. Im Jahr 2018 erzielte das vom Originator, der Firma

AbbVie, vermarktete Produkt Humira®, alleine in den USA einen Umsatz von 20 Milliarden US \$ (Moorkens et al., 2020). Nach Ablauf der produktspezifischen Patente in Europa im Oktober 2018 schlossen der Originator AbbVie und 8 Wettbewerber eine Vereinbarung ab, die den Wettbewerbern einen Marktzugang in Europa und AbbVie weiterhin eine Marktexklusivität in den USA bis 2023 ermöglichte. Dies führte zu einem raschen Markteintritt von Biosimilar-Produkten in Europa verbunden mit einer drastischen Preisverringerung des Originator-Produkts in vielen europäischen Ländern (Moorkens et al., 2020), während in den USA der Preis von Humira® vom Zeitpunkt der Markteinführung in 2003 bis 2021 nochmals um das Sechsfache zunahm (Endpoints News, 2021). Demnach hatte dieser Preisanstieg offensichtlich nichts mit den Gestehungskosten des Medikaments zu tun, sondern diente hauptsächlich zur Erhöhung der Dividenden des Managements von AbbVie. Derartiges Verhalten trägt sicher nicht zur Überwindung von Barrieren für die Verschreibung von Biologika bei. Auch bei anderen Biologika führte die Markteinführung von Biosimilars zu einer erheblichen Preisverringerung. So wurden in Deutschland für Biosimilars von Etanercept und Infliximab Preisreduzierungen von 19% bzw. 25% im Vergleich zu den Originator-Produkten berichtet (Gerdes et al., 2018).

## **6.9 Barrieren im internationalen Vergleich**

Auch in anderen europäischen Ländern gibt es Barrieren für eine Verschreibung von Biologika. In Österreich sind Biologika gemäß dem Österreichischen Erstattungsindex als Zweitlinientherapie zur Behandlung von Patienten zugelassen, die bereits erfolglos mit einer konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden oder für die eine derartige Therapie kontraindiziert ist. Demnach ist der Zugang zu Biologika nur für bestimmte Patientengruppen möglich. Regressforderungen gegen niedergelassene Ärzte können in Österreich jedoch vermieden werden, da eine Kostenerstattung für eine Behandlung mit hochpreisigen Medikamenten bereits vor dem Behandlungsbeginn bewilligt werden muss. Diese Bewilligung erfolgt durch einen „chefärztlichen Dienst“ der Sozialversicherungsträger (Rabady, 2010). Folglich dürfte das Risiko von Regressforderungen gegen niedergelassene Ärzte aufgrund einer Verschreibung von hochpreisigen Medikamenten wie Biologika in Österreich erheblich geringer als in Deutschland sein. Allerdings ist zu erwarten, dass die Verschreibung solcher Medikamente restriktiv durch die Sozialversicherungsträger gehandhabt wird, da diese einen hohen Wert auf die Reduzierung von Kosten legen dürften.

Auch in der Schweiz können Biologika nur an Patienten verordnet werden, die erfolglos mit mindestens einer konventionellen systemischen Therapie behandelt wurden (Kolios et al., 2016). Ebenso wie in Deutschland können hier niedergelassene Ärzte einer

Wirtschaftlichkeitsprüfung durch Krankenversicherungsinstitutionen unterzogen werden. Im Falle von Kostenanomalien können Regressansprüche gegen den Arzt erhoben werden. Diese Praxis wird kritisch diskutiert und mit der Situation in Deutschland verglichen (Romanens & Warmuth, 2021). Es ist daher anzunehmen, dass die Angst vor Regressforderungen auch in der Schweiz eine prävalente Barriere für die Verschreibung von Biologika darstellt.

## **6.10 COVID-19 als mögliche neue Barriere für die Verschreibung von Biologika**

Im zweiten Teil der Studie S1 wurden niedergelassene Dermatologen aus Bayern und Niedersachsen zum Einfluss der ersten Welle der COVID-19 Pandemie auf die Verschreibung von Biologika bei der Behandlung von Psoriasis, AD und CSU befragt. Die Ergebnisse sind ausführlich an anderer Stelle beschrieben (Nordhorn et al., 2022). Die Studienteilnehmer berichteten über einen deutlichen Einfluss der Pandemie auf die systemische Therapie, der zu einer Beeinträchtigung der Patientenversorgung und -diagnose führte. Außerdem äußerten die Ärzte Bedenken wegen einer möglichen Erhöhung des Infektionsrisikos während einer Therapie mit Biologika. Dies zeigt, dass die COVID-19 Pandemie eine zusätzliche neue Barriere für die Verschreibung von Biologika darstellen kann.

In einem kürzlich erschienen Übersichtartikel (Zeng et al., 2021) sind aktuelle Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen der Behandlung von Psoriasis-Patienten mit Biologika und COVID-19 dargestellt. Demnach gibt es bisher keine Anhaltspunkte für eine negative Prognose bei einer Verabreichung von Biologika an Psoriasis-Patienten mit COVID-19, sodass das Absetzen von Biologika zur Vermeidung eines Infektionsrisikos nicht empfohlen wird. Bei vorliegender Infektion mit SARS-CoV-2 sollte über die Fortsetzung einer Therapie mit Biologika je nach den Umständen des Einzelfalles entschieden werden. Auch eine Vakzinierung gegen SARS-CoV-2 wird für Psoriasis-Patienten uneingeschränkt empfohlen. Erfolgreiche Studien zur Sicherheit von Biologika bei COVID-19 Patienten mit Psoriasis wurden bereits mit dem anti-IL-17 Antikörper Secukinumab (Galluzzo et al., 2020) und dem anti-IL-23 Antikörper Risankizumab (Hansel et al., 2021) durchgeführt.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die mit Dupilumab behandelt wurden, konnte sogar eine Verringerung von COVID-19 Symptomen beobachtet werden (Ungar et al., 2022).

Schließlich ergab eine Studie an Patienten mit CSU, dass die Verabreichung von Omalizumab nicht zu einer signifikanten Erhöhung des Infektionsrisikos mit SARS-CoV-2 führte (Bostan et al., 2021).

Bisher vorliegende Erkenntnisse lassen vermuten, dass die Verabreichung von Biologika an Patienten mit chronisch entzündlichen Hauterkrankungen auch im Zeitalter der COVID-19 Pandemie sicher ist. Dies zeigt, dass die im Rahmen der Studie S1 geäußerten Bedenken der befragten Dermatologen wegen einer möglichen Erhöhung des Infektionsrisikos mit SARS-CoV-2 offensichtlich nicht gerechtfertigt sind. Folglich sollte COVID-19 keine neue Barriere für die Verabreichung von Biologika bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Hauterkrankungen darstellen.

## 6.11 Limitationen

Dieses Kapitel zu den Limitationen der Studien wurde bereits in Artikeln veröffentlicht (Weiss et al., 2021; Weiss et al., 2022).

Studie S1: Für eine Beurteilung, ob die Ergebnisse der Studie verallgemeinert werden können und welche Limitationen bestehen, müssen mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Zunächst ist zu beachten, dass die Studie in zwei verschiedenen deutschen Bundesländern durchgeführt wurde. Dies ermöglicht zwar eine breitere Perspektive bezüglich der Situation in Deutschland, liefert aber keineswegs repräsentative Informationen für alle 16 Bundesländer, die aufgrund der föderalen Strukturen des deutschen Gesundheitssystems eigenständige Behörden und potentiell unterschiedliche Regelungen bei der Anwendung von Leitlinien haben. Eine Verallgemeinerung der vorliegenden Ergebnisse auf Deutschland als Ganzes ist daher nicht ohne weiteres möglich. Allerdings zeigen die Ergebnisse aus S2, dass rechtliche und wirtschaftliche Hindernisse für den Einsatz von Biologika zumindest in einigen anderen deutschen Bundesländern ebenfalls existieren.

Eine weitere Limitation der Studie könnte darin bestehen, dass ein Bias in der Studienpopulation hinsichtlich einer Teilnahme von Dermatologen besteht, die regelmäßig Biologika verschreiben, während solche ohne Interesse an der Verschreibung von Biologika nur mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit teilgenommen haben.

Auch wurde die Studie nur für die Verschreibung von Biologika bei drei spezifischen chronischen Hauterkrankungen, nämlich Psoriasis, AD und CSU durchgeführt. Dies dürfte jedoch einer Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht entgegenstehen, da der Einsatz von Biologika gerade bei diesen drei Hauterkrankungen besonders prävalent ist (Jahn et al., 2021). Darüber hinaus wurden die Bedenken seitens der Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit Biologika nicht direkt bei den Patienten selbst, sondern bei ihren Ärzten abgefragt. Somit stellen die Ergebnisse keine unmittelbar von den Betroffenen stammende Information dar.

Noch eine weitere potentielle Limitation der Studie könnte darauf zurückzuführen sein, dass während einer für niedergelassene Ärzte schwierigen Zeit im Sommer 2020 mitten in der COVID-19-Pandemie spezifisch nach Barrieren für die Zeit vor der Pandemie gefragt wurde. Die mit der COVID-19-Pandemie verbundenen Umstände könnten auch die Rücklaufquote von 20,4% erklären, die geringer als in einer früheren Studie (Schielein et al., 2018) ist, aber aufgrund der spezifischen Situation als adäquat angesehen werden sollte.

Aspekte, die für eine Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse sprechen, sind wiederum das Studiendesign mit seiner anonymisierten Auswertung, wodurch ein Bias hinsichtlich der sozialen Erwünschtheit geringgehalten werden kann, und das breite Spektrum der Teilnehmer in Bezug auf Alter, Praxisgröße und Berufserfahrung.

Studie S2: Eine potentielle Limitation der Studie könnte zunächst ein Selbstselektions-Bias sein. So wurden lediglich Mitglieder des Netzwerks „Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.“ zur Teilnahme eingeladen. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass besonders diejenigen Ärzte an der Studie teilnahmen, die bereits intensiv mit Rechtsfragen in ihrer Praxis konfrontiert worden waren.

Darüber hinaus war die Anzahl der Studienteilnehmer angesichts der mehr als 1000 in Bayern (Kassenärztliche Vereinigung Bayern, 2020) und Baden-Württemberg (Bundesärztekammer, 2019) praktizierenden Dermatologen relativ gering. Dies ist jedoch im vorliegenden Fall von geringerer Relevanz, weil Signifikanz und Verallgemeinerbarkeit nicht unbedingt als notwendig erachtet worden waren. Stattdessen war das Studienkonzept darauf ausgerichtet, erste explorative Erkenntnisse auf einem bisher noch nicht untersuchten Gebiet zu erhalten.

Obwohl die initiale Rücklaufquote für die erste Interessensbekundung mit 41,1% (n=92/222) gering war, wurden hohe Rücklaufquoten für die erste Umfrage Q1 (82,6%; n=76/92) und die zweite Umfrage Q2 (86,8%; n=66/76) erreicht. Darüber hinaus wurde nur eine geringe Drop-out Rate von Q1 zu Q2 ohne signifikante Unterschiede zwischen den Teilnehmern aus beiden Umfragen beobachtet, sodass eine gemeinsame Auswertung möglich war. Schließlich wurde – ebenso wie in der Studie S1 – ein breites Spektrum der Teilnehmer hinsichtlich der Praxisgröße und der Berufserfahrung erfasst.

## 7 Zusammenfassung

### 7.1 **Publikation 1: Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States**

Kurztitel: **Barriers to the prescription of biologicals in dermatology**

Daniela Weiß<sup>1\*</sup>, Imke Nordhorn<sup>2\*</sup>, Linda Tizek<sup>1</sup>, Thomas Werfel<sup>2,3</sup>, Alexander Zink<sup>1</sup>, Tilo Biedermann<sup>1</sup>, Stephan Traidl<sup>2,3†</sup>, Maximilian C. Schielein<sup>1†</sup>

<sup>1</sup> *Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinik für Dermatologie und Allergologie, München, Deutschland*

<sup>2</sup> *Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie und Allergologie*

<sup>3</sup> *Forschungsabteilung Immundermatologie und Allergologie Hannover, Deutschland*

\* *geteilte Erstautorenschaft*

† *geteilte Letztautorenschaft*

*Acta Derm Venereol. 2021 Sep 28;101(9): adv00560. doi: 10.2340/00015555-3901. PMID: 34427313; PMCID: PMC9425602.*

**Hintergrund:** Durch die weltweite Zunahme von chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen entstehen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem. Zur Behandlung dieser Erkrankungen sind mittlerweile hochwirksame Biologika verfügbar. Allerdings bestehen Barrieren für deren Verschreibung durch niedergelassene Dermatologen.

**Ziel:** Im Rahmen der Studie sollten die für die Verschreibung von Biologika bei der Behandlung chronischer Hauterkrankungen bestehenden Barrieren evaluiert werden.

**Methoden:** Niedergelassene Dermatologen aus den deutschen Bundesländern Bayern und Niedersachsen wurden in einer Querschnittsstudie im Zeitraum von Juli bis August 2020 befragt. Die Datenerhebung erfolgte mittels anonymisiertem Fragebogen und bezog sich auf die drei chronischen Hauterkrankungen Psoriasis, AD sowie CSU. Es wurden sowohl deskriptive als auch hypothesenprüfende statistische Analysen vorgenommen. Die Auswertungen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 26, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Als „starke“ Barrieren mit der höchsten Prävalenz wurden „Hohe Behandlungskosten“, „Unzureichende Rückerstattung“ und „Angst vor Regressforderungen“ identifiziert. Dabei handelt es sich um wirtschaftliche bzw. rechtliche Aspekte. Andere „starke“ Barrieren betreffend „Bedenken seitens des Arztes“, „Bedenken seitens des Patienten“ oder „Bedenken hinsichtlich der Biologika selbst“ waren hingegen von einer vier- bis sechsfach geringeren Prävalenz. Mithilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde die Barriere „Keine Erfahrung bei der Behandlung mit Biologika“ als negativer Prädiktor für die Verschreibung von Biologika bei allen drei untersuchten Hauterkrankungen gefunden. Signifikante Unterschiede zwischen Dermatologen aus Bayern und Niedersachsen wurden nur hinsichtlich der Verschreibung von Biologika für die Behandlung von AD festgestellt.

**Schlussfolgerung:** Die Studie zeigt, dass erhebliche Barrieren gegenüber einer Verschreibung von Biologika bei der Behandlung chronischer Hauterkrankungen bestehen. Eine Überwindung dieser Barrieren könnte die Nutzung moderner Therapien und somit die Patientenversorgung bei chronischen Hauterkrankungen verbessern. Da „starke“ Barrieren insbesondere auf dem Gebiet von wirtschaftlichen und rechtlichen Faktoren liegen, wäre es empfehlenswert, die Leitlinien zur Anwendung von Biologika bei Hauterkrankungen und die Regelungen für Kostenrückerstattungen zu präzisieren und innerhalb Deutschlands zu vereinheitlichen.

**Eigenanteil:** Zusammen mit meinem Betreuer und den Kooperationspartnern aus Hannover war ich an der Planung und der Organisation des Studienkonzepts sowie an der Gestaltung des Studienfragebogens beteiligt. Der Ethikantrag an die Ethikkommission der TU München wurde von mir zusammen mit meinem Betreuer verfasst. Anschließend erstellte ich eine Liste der niedergelassenen Dermatologen in Bayern mit kassenärztlicher Zulassung, an die ich die Studienfragebögen postalisch versandte. Die von den Studienteilnehmern rückgesandten Fragebögen wurden von mir selbstständig digitalisiert. Unter Anleitung meines Betreuers wurden die Daten von mir statistisch ausgewertet und interpretiert. Das Publikationsmanuskript einschließlich Tabellen und Figuren wurde federführend von mir verfasst, in Rücksprache mit den Koautoren überarbeitet und zur Übersendung an den Verlag fertiggestellt. Die vom Editor und vom Verlag ausgewählten Referenten vorgeschlagenen Ergänzungen (Minor Revision) fügte ich selbstständig in das Manuskript ein. Fragen des Editors wurden von mir beantwortet und das ergänzte Manuskript eingereicht.

## 7.2 **Publikation 2: Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany**

Daniela Weiß<sup>1</sup>, Linda Tizek<sup>1,2</sup>, Georg Adler<sup>3</sup>, Nadja Baumgart<sup>3</sup>, Roland Vogel<sup>4</sup>, Dirk Maaßen<sup>5</sup>,  
Alexander Zink<sup>1</sup>, Maximilian C. Schielein<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinik für Dermatologie und Allergologie, München, Deutschland*

<sup>2</sup> *Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland*

<sup>3</sup> *Institut für Studien zur psychischen Gesundheit (ISPG), Mannheim, Deutschland*

<sup>4</sup> *Winkhaus Vogel Tröster Rechtsanwaltpartnerschaft, München, Deutschland*

<sup>5</sup> *Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V., Maxdorf, Deutschland*

*Eur J Dermatol 2022 Jul 1;32(4):471-479. doi: 10.1684/ejd.2022.4265. PMID: 36301747.*

**Hintergrund:** Die Verwendung moderner medikamentöser Therapien bei der Behandlung chronischer Hauterkrankungen hat sich als sehr wirksam erwiesen, ist allerdings mit einem erheblichen Kostenaufwand verbunden. Diese hohen Therapiekosten könnten medizinrechtliche Fragen aufwerfen und sogar zu Regressansprüchen für niedergelassene Dermatologen führen.

**Ziel:** Im Rahmen der Studie sollten Informationen über Interessen und Kenntnisse von niedergelassenen Dermatologen auf medizinrechtlichen Gebieten gewonnen werden. Weiterhin sollte eine Evaluation des Auftretens von Regressansprüchen erfolgen und die Auswirkungen des Medizinrechts auf den Praxisalltag ermittelt werden.

**Methoden:** Dermatologen des „Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.“ wurden aufgefordert, an einer internetbasierten Querschnittsstudie zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Medizinrecht und der Verwendung moderner Therapien teilzunehmen. Die Studie wurde in zwei Umfragen durchgeführt, die von November bis Dezember 2016 bzw. Februar bis März 2017 stattfanden. In der ersten Umfrage wurden allgemeine medizinrechtliche Aspekte untersucht, während die zweite Umfrage spezifische Aspekte, insbesondere im Hinblick auf Regressansprüche, betraf. Es wurden sowohl deskriptive als auch hypothesenprüfende

statistische Analysen vorgenommen. Die Auswertungen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 25, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Insgesamt nahmen 76 Dermatologen an der ersten und 66 an der zweiten Umfrage teil. 27,6% (21/76) der Teilnehmer der ersten Umfrage hatten ein medizinrechtliches Seminar innerhalb der vorherigen 12 Monate besucht. Außerdem hatten 28,8% (19/66) der Teilnehmer der zweiten Umfrage bereits eine Regressforderung erfahren und 26,3% (5/19) davon gaben an, in medizinrechtlichen Fragen „kompetent“ oder „ziemlich kompetent“ zu sein. Darüber hinaus änderten 73,7% (14/19) derjenigen, die bereits eine Regressforderung erfahren hatten, ihr Verschreibungsverhalten als unmittelbare Folge davon. Regressforderungen wurden in unterschiedlichem Ausmaß in einzelnen deutschen Bundesländern erhoben und zwar am meisten in Bayern und Hessen und in geringerem Umfang in Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz.

**Schlussfolgerung:** Die Untersuchung zeigte einen engen Zusammenhang zwischen medizinrechtlichen Gesichtspunkten und dem Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Dermatologen in mehreren süddeutschen Bundesländern. Für eine patientengerechte Versorgung wäre eine regelmäßige rechtliche Weiterbildung hilfreich. Offensichtlich bestehen bei niedergelassenen Dermatologen erhebliche rechtliche Unsicherheiten, die einer adäquaten Versorgung von Patienten entgegenstehen.

**Eigenanteil:** Die von den Studienteilnehmern rückgesandten digitalen Daten wurden von mir unter Anleitung meines Betreuers zunächst gesichtet. Anschließend wurden die Daten von mir statistisch ausgewertet und interpretiert. Das Publikationsmanuskript einschließlich Tabellen und Figuren wurde federführend von mir verfasst, in Rücksprache mit den Koautoren überarbeitet und zur Übersendung an den Verlag fertiggestellt. Die vom Editor und vom Verlag ausgewählten Referenten vorgeschlagenen Ergänzungen (Major Revision) fügte ich selbstständig in das Manuskript ein. Fragen des Editors wurden von mir beantwortet und das ergänzte Manuskript eingereicht.

## 8 Literaturverzeichnis

- Aranez, V., & Ambrus, J., Jr. (2020). Immunologic Adverse Effects of Biologics for the Treatment of Atopy. *Clin Rev Allergy Immunol*, 59(2), 220-230. doi:10.1007/s12016-019-08739-8
- Armstrong, A. W., Foster, S. A., Comer, B. S., Lin, C. Y., Malatestinic, W., Burge, R., & Goldblum, O. (2018). Real-world health outcomes in adults with moderate-to-severe psoriasis in the United States: a population study using electronic health records to examine patient-perceived treatment effectiveness, medication use, and healthcare resource utilization. *BMC Dermatol*, 18(1), 4. doi:10.1186/s12895-018-0072-2
- Armstrong, A. W., Puig, L., Joshi, A., Skup, M., Williams, D., Li, J., . . . Augustin, M. (2020). Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 156(3), 258-269. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4029
- Au, S. C., Madani, A., Alhaddad, M., Alkofide, M., & Gottlieb, A. B. (2013). Comparison of the efficacy of biologics versus conventional systemic therapies in the treatment of psoriasis at a comprehensive psoriasis care center. *J Drugs Dermatol*, 12(8), 861-866. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986158>
- Augustin, J., Sander, M., & Koller, D. (2022). [Relevance of health geographic research for dermatology]. *Hautarzt*, 73(1), 5-14. doi:10.1007/s00105-021-04912-3
- Augustin, M. (2020). Psoriasis und Neurodermitis: Zahlen, Daten, Fakten/ Tagung der regionalen Psoriasisnetze in Frankfurt. Retrieved from [https://www.laekh.de/fileadmin/user\\_upload/Aerzte/Fortbildung/Fortbildungsveranstaltungen/Foerderverein/Vortraege/2020\\_01\\_22\\_Augustin.pdf](https://www.laekh.de/fileadmin/user_upload/Aerzte/Fortbildung/Fortbildungsveranstaltungen/Foerderverein/Vortraege/2020_01_22_Augustin.pdf) (Accessed on 02/04/2022)
- Augustin, M., Eissing, L., Langenbruch, A., Enk, A., Luger, T., Maassen, D., . . . Radtke, M. A. (2016). The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res*, 308(6), 389-400. doi:10.1007/s00403-016-1637-8
- Augustin, M., Garbe, C., Neitemeier, S., Steimle, T., Schwarz, S., Augustin, J., . . . Hagenstrom, K. (2022). [Regional variations in healthcare for patients with psoriasis and atopic dermatitis in Germany]. *Hautarzt*, 73(1), 27-39. doi:10.1007/s00105-021-04913-2
- Augustin, M., Glaeske, G., & Hagenström, K. (2022). *Psoriasisreport. Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017-2019*. Retrieved from <https://www.tk.de/resource/blob/2105142/9fc664ddbfa42f94c3796a2211469f7f/hauteport-psoriasis-lang-data.pdf> (Accessed on 22.02.2022)
- Azzano, P., Dufresne, E., Poder, T., & Begin, P. (2021). Economic considerations on the usage of biologics in the allergy clinic. *Allergy*, 76(1), 191-209. doi:10.1111/all.14494
- Bauer, A., Dickel, H., Jakob, T., Kleinheinz, A., Lippert, U., Metz, M., . . . Maurer, M. (2021). Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. *Allergo J Int*, 30(2), 64-75. doi:10.1007/s40629-021-00162-w
- Bilal, J., Berlinberg, A., Bhattacharjee, S., Trost, J., Riaz, I. B., & Kurtzman, D. J. B. (2018). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 29(6), 569-578. doi:10.1080/09546634.2017.1422591
- Böcker, W., Denk, H., & Heitz, P. U. (Eds.). (2006). *Pathologie : mit 164 Tabellen; [Online-Zugang + interaktive Extras]* (3., völlig überarb. Aufl. ed.). München ; Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
- Bostan, E., Zaid, F., Karaduman, A., Dogan, S., Gulseren, D., Yalici-Armagan, B., . . . Elcin, G. (2021). The effect of COVID-19 on patients with chronic spontaneous urticaria

- treated with omalizumab and antihistamines: A cross-sectional, comparative study. *J Cosmet Dermatol*, 20(11), 3369-3375. doi:10.1111/jocd.14484
- Boyman, O., Comte, D., & Spertini, F. (2014). Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol*, 10(10), 612-627. doi:10.1038/nrrheum.2014.123
- Brownstone, N. D., Hong, J., Mosca, M., Haderler, E., Liao, W., Bhutani, T., & Koo, J. (2021). Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics*, 15, 39-51. doi:10.2147/BTT.S252578
- Bundesärztekammer. (2019). Ärztinnen/Ärzte nach Facharztbezeichnungen und Tätigkeiten. Tabelle: 3.0 Baden-Württemberg. Retrieved from <https://www.aerztekammer-bw.de/40presse/05aerztestatistik/02.pdf> (Accessed on 14/02/2022)
- Calara, P. S., Althin, R., Carlsson, K. S., & Schmitt-Egenolf, M. (2017). Regional Differences in the Prescription of Biologics for Psoriasis in Sweden: A Register-Based Study of 4168 Patients. *Biodrugs*, 31(1), 75-82. doi:10.1007/s40259-016-0209-y
- Charman, C. R., Venn, A. J., & Williams, H. (2005). Measuring atopic eczema severity visually: which variables are most important to patients? *Arch Dermatol*, 141(9), 1146-1151; discussion 1151. doi:10.1001/archderm.141.9.1146
- Chatenoud, L., & Bluestone, J. A. (2007). CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 7(8), 622-632. doi:10.1038/nri2134
- D'Angiolella, L. S., Cortesi, P. A., Lafranconi, A., Micale, M., Mangano, S., Cesana, G., & Mantovani, L. G. (2018). Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*, 36(5), 567-589. doi:10.1007/s40273-018-0618-5
- Eckert, L., Gupta, S., Amand, C., Gadkari, A., Mahajan, P., & Gelfand, J. M. (2018). The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*, 78(1), 54-61 e51. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.002
- Ehrlich, P. (1960). Experimental Researches on Specific Therapy: On Immunity with special Reference to the Relationship between Distribution and Action of Antigens: FIRST HARBEN LECTURE. In *The Collected Papers of Paul Ehrlich* (pp. 106-117): Elsevier.
- Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., . . . Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338-351. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
- Eissing, L., Radtke, M. A., Zander, N., & Augustin, M. (2016). Barriers to guideline-compliant psoriasis care: analyses and concepts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(4), 569-575. doi:10.1111/jdv.13452
- Endpoints News, E. (2021). House committee uncovers how Humira's price spiked by 470% as AbbVie execs cashed bonuses tied to the hikes. Retrieved from <https://endpts.com/house-committee-uncovers-how-humiras-price-spiked-by-470-as-abbvie-execs-cashed-bonuses-tied-to-the-hikes/> (Accessed on 01/03/2022)
- Evans, A., & Refrow-Rutala, D. (2010). Medico-legal education: a pilot curriculum to fill the identified knowledge gap. *J Grad Med Educ*, 2(4), 595-599. doi:10.4300/JGME-D-10-00114.1
- Freissmuth, M. (2020). Biologika. In M. Freissmuth, S. Offermanns, & S. Böhm (Eds.), *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (pp. 99-110). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Frieder, J., Kivelevitch, D., & Menter, A. (2018). Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*, 9(1), 5-21. doi:10.1177/2040622317738910

- Galluzzo, M., Tofani, L., Bianchi, L., & Talamonti, M. (2020). Status of a real-life cohort of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with secukinumab and considerations on the use of biological agents in the Covid-19 era. *Expert Opin Biol Ther*, 20(8), 829-830. doi:10.1080/14712598.2020.1779217
- Gautam, M., & Shukla, R. (2021). Biologics in pediatric dermatology. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 22(2), 107-117. doi:10.4103/ijpd.ijpd\_24\_21
- Gerdes, S., Mrowietz, U., Augustin, M., Ralph von, K., Enk, A., Stromer, K., . . . Radtke, M. A. (2018). Biosimilars in Dermatology - theory becomes reality. *J Dtsch Dermatol Ges*, 16(2), 150-160. doi:10.1111/ddg.13410
- Gisoni, P., Bellinato, F., Girolomoni, G., & Albanesi, C. (2020). Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*, 11, 117. doi:10.3389/fphar.2020.00117
- Godman, B., Bucsics, A., Vella Bonanno, P., Oortwijn, W., Rothe, C. C., Ferrario, A., . . . Haycox, A. (2018). Barriers for Access to New Medicines: Searching for the Balance Between Rising Costs and Limited Budgets. *Front Public Health*, 6, 328. doi:10.3389/fpubh.2018.00328
- Grellmann, C., Dombrowsky, W., Fabricius, V., Suruki, R., Sheahan, A., & Joeres, L. (2021). Epidemiology and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis in Germany: A Real-World Evidence Study. *Adv Ther*, 38(1), 366-385. doi:10.1007/s12325-020-01522-8
- Gutknecht, M., Reinert, R., & Augustin, M. (2019). Review of health economic analyses in atopic dermatitis: how diverse is the literature? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 19(2), 127-145. doi:10.1080/14737167.2019.1549491
- Hanifin, J. M. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.*, 92, 44-47.
- Hansel, K., Zangrilli, A., Bianchi, L., Peris, K., Chiricozzi, A., Offidani, A., . . . Stingeni, L. (2021). A multicenter study on effectiveness and safety of risankizumab in psoriasis: an Italian 16-week real-life experience during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35(3), e169-e170. doi:10.1111/jdv.17003
- Henz, B. M., Zuberbier, T., & Grabbe, J. (2013). *Urtikaria: Klinik, Diagnostik, Therapie*: Springer-Verlag.
- Honstein, T., & Werfel, T. (2020). The show must go on: an update on clinical experiences and clinical studies on novel pharmaceutical developments for the treatment of atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 20(4), 386-394. doi:10.1097/ACI.0000000000000652
- Jahn, S., Herbst, M., & Diamanti, E. (2021). Einsatz von Biologika in der dermatologischen Praxis. *ästhetische dermatologie & kosmetologie*, 13(3), 26-29. doi:10.1007/s12634-021-1482-4
- Jilaveanu, L. B., Aziz, S. A., & Kluger, H. M. (2009). Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? *Clinics in Dermatology*, 27(6), 614-625. doi:https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.020
- Kassenärztliche Vereinigung Bayern, K. (2020). Versorgungsatlas Hausärzte. Retrieved from [https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/UeberUns/Versorgung/KVB-Versorgungsatlas\\_Hautaerzte.pdf](https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/UeberUns/Versorgung/KVB-Versorgungsatlas_Hautaerzte.pdf) (Accessed on 14/02/2022)
- Khoshkhui, M., Weller, K., Fadaee, J., Maurer, M., Jabbari Azad, F., & Emadzadeh, M. (2021). Evaluation of the Reliability and Validity of the Persian Version of Urticaria Control Test (UCT). *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 20(4), 423-431. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/34418896>. (Accession No. 34418896)

- Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and asthma proceedings*, 40(2), 84-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4202
- Kim, W. B., Jerome, D., & Yeung, J. (2017). Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*, 63(4), 278-285. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404701>
- Koehler, N., & McMenamin, C. (2012). How relevant is undergraduate medical law teaching to clinical practice? A graduates' perspective. *J Law Med*, 20(2), 380-390. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23431854>
- Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256(5517), 495-497. doi:10.1038/256495a0
- Kolios, A. G., Yawalkar, N., Anliker, M., Boehncke, W. H., Borradori, L., Conrad, C., . . . Navarini, A. A. (2016). Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*, 232(4), 385-406. doi:10.1159/000445681
- Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie, K. (2021). Leitlinien-Methodik. Retrieved from <https://leitlinien.debm.de/methodik/entwicklungsstufen> (Accessed on 14/04/2023)
- Lakuta, P., Marcinkiewicz, K., Bergler-Czop, B., & Brzezinska-Wcislo, L. (2017). How does stigma affect people with psoriasis? *Postepy Dermatol Alergol*, 34(1), 36-41. doi:10.5114/pdia.2016.62286
- Launois, R., Ezzedine, K., Cabout, E., Reguai, Z., Merrhand, S., Heas, S., . . . Taieb, C. (2019). Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33(10), 1921-1927. doi:10.1111/jdv.15581
- Lexchin, J. (2020). Affordable Biologics for All. *JAMA Netw Open*, 3(4), e204753. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.4753
- Machado, A., & Torres, T. (2018). Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. *Biodrugs*, 32(2), 119-128. doi:10.1007/s40259-018-0265-6
- Moll, I. (2016). Dermatologie. Duale Reihe. 8., vollständig überarbeitete Auflage. In: Stuttgart: Thieme.
- Moorkens, E., Godman, B., Huys, I., Hoxha, I., Malaj, A., Keuerleber, S., . . . Vulto, A. G. (2020). The Expiry of Humira(R) Market Exclusivity and the Entry of Adalimumab Biosimilars in Europe: An Overview of Pricing and National Policy Measures. *Front Pharmacol*, 11, 591134. doi:10.3389/fphar.2020.591134
- Moorkens, E., Jonker-Exler, C., Huys, I., Declerck, P., Simoens, S., & Vulto, A. G. (2016). Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol*, 7, 193. doi:10.3389/fphar.2016.00193
- Nast, A., Altenburg, A., Augustin, M., Boehncke, W. H., Harle, P., Klaus, J., . . . Dressler, C. (2021a). German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - Part 1: Treatment goals and treatment recommendations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 19(6), 934-150. doi:10.1111/ddg.14508
- Nast, A., Altenburg, A., Augustin, M., Boehncke, W. H., Harle, P., Klaus, J., . . . Dressler, C. (2021b). German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - Part 2: Treatment monitoring and specific clinical or comorbid situations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 19(7), 1092-1115. doi:10.1111/ddg.14507
- Nast, A., Mrowietz, U., Kragballe, K., de Jong, E. M., Puig, L., Reich, K., . . . Schmitt, J. (2013). Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis--a multinational cross-sectional study. *Arch Dermatol Res*, 305(10), 899-907. doi:10.1007/s00403-013-1372-3

- Nast, A., Rosumeck, S., & Seidenschnur, K. (2015). Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*, *13*(4), 294-300. doi:10.1111/ddg.12621
- Nordhorn, I., Weiss, D., Werfel, T., Zink, A., Schielein, M. C., & Traidl, S. (2022). The impact of the first COVID-19 wave on office-based dermatological care in Germany: a focus on diagnosis, therapy and prescription of biologics. *Eur J Dermatol*, *32*(2), 195-206. doi:10.1684/ejd.2022.4222
- Nutten, S. (2015). Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *66*(suppl 1)(Suppl. 1), 8-16. doi:10.1159/000370220
- Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E., Ashcroft, D. M., Identification, Management of, P., & Associated Comorbidity project, t. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, *133*(2), 377-385. doi:10.1038/jid.2012.339
- Puig, L. (2019). Incremental Cost per Responder (PASI-75, PASI-90 and PASI-100) Based on a Network Meta-Analysis of Biologic Therapies for Psoriasis: Spain 2018. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, *110*(7), 517-518. doi:10.1016/j.ad.2018.12.002
- Rabady, S. (2010). Regelung der Medikamentenverordnung auf Krankenkassenkosten in Österreich. Retrieved from [https://www.online-zfa.de/fileadmin/user\\_upload/Heftarchiv/ZFA/article/2010/05/23978B2E-ACE3-4C02-B93B-06DEB3FE1368/23978B2EACE34C02B93B06DEB3FE1368\\_medikamentenverordnung-rabady\\_korrtl\\_1\\_original.pdf](https://www.online-zfa.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/ZFA/article/2010/05/23978B2E-ACE3-4C02-B93B-06DEB3FE1368/23978B2EACE34C02B93B06DEB3FE1368_medikamentenverordnung-rabady_korrtl_1_original.pdf) (Accessed on 01/03/2022)
- Radtke, M. A., Augustin, J., Blome, C., Reich, K., Rustenbach, S. J., Schafer, I., . . . Augustin, M. (2010). How do regional factors influence psoriasis patient care in Germany? *J Dtsch Dermatol Ges*, *8*(7), 516-524. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07358.x
- Rehal, B., & Armstrong, A. W. (2011). Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS One*, *6*(4), e17520. doi:10.1371/journal.pone.0017520
- Ribbat, L., Linde, K., Schneider, A., & Riedl, B. (2021). [Effects of the Risk of Recourse Claims on the Work of General Practitioners and Orthopedists - A Nationwide Survey]. *Gesundheitswesen*. doi:10.1055/a-1594-2527
- Romanens, M., & Warmuth, W. (2021). WZW Regressionsindex022021. Analysen zum Regressions-Index von santésuisse zur Wirtschaftlichkeitsprüfung bei Ärztinnen und Ärzte in der Schweiz. Retrieved from <https://physicianprofiling.ch/wp-content/uploads/2021/02/WZWRegressionsindex2021.pdf> (Accessed on 01/03/2022)
- Schielein, M. C., Tizek, L., Knobloch, L., Maassen, D., Biedermann, T., & Zink, A. (2021). Psoriasis and addiction: assessing mental health based on a cross-sectional study in Germany. *Eur J Dermatol*, *31*(6), 722-729. doi:10.1684/ejd.2021.4146
- Schielein, M. C., Tizek, L., Rotter, M., Konstantinow, A., Biedermann, T., & Zink, A. (2018). Guideline-compliant prescription of biologics and possible barriers in dermatological practices in Bavaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *32*(6), 978-984. doi:10.1111/jdv.14811
- Schuster, B., Peifer, C., Ziehfrend, S., Tizek, L., Biedermann, T., Zink, A., & Schielein, M. C. (2021). Happiness and depression in psoriasis: a cross-sectional study in Germany. *Qual Life Res*. doi:10.1007/s11136-021-02991-2
- Scott, A., Jeon, S. H., Joyce, C. M., Humphreys, J. S., Kalb, G., Witt, J., & Leahy, A. (2011). A randomised trial and economic evaluation of the effect of response mode on response rate, response bias, and item non-response in a survey of doctors. *BMC Med Res Methodol*, *11*, 126. doi:10.1186/1471-2288-11-126

- Seegraber, M., Srour, J., Walter, A., Knop, M., & Wollenberg, A. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, *11*(5), 467-474. doi:10.1080/17512433.2018.1449642
- Sehgal, V. N., Pandhi, D., & Khurana, A. (2014). Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol*, *59*(5), 425-441. doi:10.4103/0019-5154.139859
- Shepherd, J. M. (2015). Biologic Drugs, Biosimilars, and Barriers to Entry. *Health Matrix Clevel*, *25*, 139-161. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485844>
- Silfvast-Kaiser, A., & Menter, M. A. (2020). How can we manage the safety concerns associated with the increase in biologics for psoriasis? *Expert Opin Drug Saf*, *19*(4), 361-364. doi:10.1080/14740338.2020.1718102
- Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., Beck, L. A., Blauvelt, A., Cork, M. J., . . . Investigators, S. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, *375*(24), 2335-2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
- Stefaniak, R., & Zuberbier, T. (2006). Epidemiologie der Urtikaria. *Allergo Journal*, *15*(3), 196-198. doi:10.1007/BF03361513
- Sticherling, M. (2018). Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen. *Kompass Dermatologie*, *6*(2), 67-68. doi:10.1159/000488295
- Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S. M., Mehta, N. N., Ogdie, A., Van Voorhees, A. S., & Gelfand, J. M. (2017). Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*, *76*(3), 393-403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065
- Tizek, L., Schielein, M. C., & Zink, A. (2021). PeakPASI: A new measurement tool in psoriasis care. *J Am Acad Dermatol*, *84*(6), 1730-1732. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.096
- Ungar, B., Glickman, J. W., Golant, A. K., Dubin, C., Marushchak, O., Gontzes, A., . . . Guttman-Yassky, E. (2022). COVID-19 Symptoms Are Attenuated in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*, *10*(1), 134-142. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.050
- Velez, N. F., Wei-Passanese, E. X., Husni, M. E., Mody, E. A., & Qureshi, A. A. (2012). Management of psoriasis and psoriatic arthritis in a combined dermatology and rheumatology clinic. *Arch Dermatol Res*, *304*(1), 7-13. doi:10.1007/s00403-011-1172-6
- Voß, B. (1999). Das Wirtschaftlichkeitsgebot. In *Kostendruck und Ressourcenknappheit im Arzthaftungsrecht* (pp. 89-101). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Wagner, N., & Staubach, P. (2021). Komorbidität bei chronisch spontaner Urtikaria. *Allergologie*, *44*(1), 41.
- Wedi, B., & Traidl, S. (2021). Anti-IgE for the Treatment of Chronic Urticaria. *Immunotargets Ther*, *10*, 27-45. doi:10.2147/ITT.S261416
- Weiss, D., Nordhorn, I., Tizek, L., Werfel, T., Zink, A., Biedermann, T., . . . Schielein, M. C. (2021). Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologics for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States. *Acta Derm Venereol*, *101*(9), adv00560. doi:10.2340/00015555-3901
- Weiss, D., Tizek, L., Adler, G., Baumgart, N., Vogel, R., Maassen, D., . . . Schielein, M. C. (2022). Dermatology and medical law: the effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in southern Germany. *Eur J Dermatol*, *32*(4), 471-479. doi:10.1684/ejd.2022.4265
- Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., . . . Kapp, A. (2021). Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *19*(1), 151-169.
- Williams, K. J. (2009). The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine - the first magic bullet. *J R Soc Med*, *102*(8), 343-348. doi:10.1258/jrsm.2009.09k036

- Wollenberg, A., Blauvelt, A., Guttman-Yassky, E., Worm, M., Lynde, C., Lacour, J. P., . . . investigators, E. s. (2021). Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, *184*(3), 437-449. doi:10.1111/bjd.19574
- Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., Aszodi, N., Avila Valle, G., Barbarot, S., . . . Flohr, C. (2022). European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *36*(9), 1409-1431. doi:10.1111/jdv.18345
- Wüthrich, B. (1999). Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *83*(5), 464-470. doi:https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62852-9
- Yamazaki, F. (2021). Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*, *48*(6), 732-740. doi:10.1111/1346-8138.15840
- Zeng, H., Wang, S., Chen, L., & Shen, Z. (2021). Biologics for Psoriasis During the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)*, *8*, 759568. doi:10.3389/fmed.2021.759568
- Zink, A. (2019). The financial impact of atopic eczema paid out-of-pocket by affected patients in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *33*(10), 1817. doi:10.1111/jdv.15856
- Zink, A., Arents, B., Fink-Wagner, A., Seitz, I. A., Mensing, U., Wettemann, N., . . . Ring, J. (2019). Out-of-pocket Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol*, *99*(3), 263-267. doi:10.2340/00015555-3102
- Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Latiff, A. H. A., Baker, D., Ballmer-Weber, B., . . . Werfel, T. (2018). EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-Leitlinie für die Definition, Klassifikation, Diagnose und das Management der Urtikaria — konsentierete, deutschsprachige Übersetzung. *Allergo Journal*, *27*(8), 41-69. doi:10.1007/s15007-018-1751-3

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss meiner Dissertationsarbeit beigetragen haben.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. med. Alexander Zink bedanken, der mich hervorragend wissenschaftlich betreut hat und mein Interesse für die dermatologische Versorgungsforschung geweckt und gefördert hat. Von Beginn an stand er mir stets hilfreich zur Seite, hat mich motiviert und wichtige Denkanstöße gegeben. Herzlichen Dank auch für die freundliche Bereitstellung meines spannenden Themas.

Herrn Prof. Dr. Dr. Tilo Biedermann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, gilt mein großer Dank für die Ermöglichung und großzügige Unterstützung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Herrn Apl. Prof. Dr. med. Helmuth Adelsberger möchte ich für seine Bereitschaft danken, mir während meiner Dissertation als Mentor zur Seite zu stehen.

Bei Herrn Dr. Maximilian Schielein möchte ich mich auch besonders herzlich für seine wissenschaftliche Betreuung und geduldige Unterstützung bei der Studienplanung, Datenauswertung und Vermittlung von statistischen Kenntnissen bedanken.

Weiterhin gilt mein herzlicher Dank Frau Dr. Linda Tizek und der gesamten Arbeitsgruppe Zink für die kollegiale und kameradschaftliche Zusammenarbeit. Bei Alphina Kain möchte mich für die sprachliche Hilfestellung bei der Erstellung meiner wissenschaftlichen Publikationen bedanken.

Ganz herzlichen Dank an Frau Dr. Linda Tizek, Herrn Dr. Stephan Traidl, Frau Imke Nordhorn und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Werfel für die hervorragende und erfolgreiche Zusammenarbeit im Rahmen der Studie zu den Barrieren für die Verabreichung von Biologika. An Herrn Professor Dr. med. Georg Adler, Frau Nadja Baumgart, Herrn Rechtsanwalt Roland Vogel und Herrn Dr. Dirk Maaßen vom Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V. geht mein herzlicher Dank für die hervorragende und erfolgreiche Zusammenarbeit im Rahmen der JUSDERM-Studie. Auch bei den teilnehmenden Dermatologen möchte mich für ihre Bereitschaft zur Beantwortung der Studienfragbögen herzlich bedanken.

Schließlich geht man Dank auch an meine Eltern, die mich immer motiviert haben, meine Ziele zu verfolgen.

## 10 Lebenslauf

**Name** Daniela Carolin Weiß

**Staatsangehörigkeit** deutsch

### Schulbildung

2003 - 2007 Grundschule Montessorischule Hohenbrunn

2007 - 2015 Edith-Stein-Gymnasium München

### Studium

10/2015 - 09/2015 Technische Universität München, Studium naturale

10/2016 - 09/2018 Ludwig-Maximilians-Universität München, Humanmedizin (Vorklinik)

10/2018 - 12/2023 Technische Universität München, Humanmedizin (Klinik)

### Famulaturen

03/2019 - 10/2021 Praxis Dr. Abbushi, Oberhaching (Allgemeinmedizin)

München Klinik Harlaching (Kardiologie)

Dermatis Hautarztzentrum München (Dermatologie)

München Klinik Harlaching (Gynäkologie)

**Praktisches Jahr**

21.11.2022 - 22.10.2023

München Klinik Bogenhausen (Innere Medizin)

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und

Allergologie am Biederstein, München

(Dermatologie)

Klinikum Landkreis Erding (Chirurgie)

## **11 Autorenerklärungen**

**Erklärung der Promovierenden zum Eigenanteil an den im Rahmen  
von publikationsbasierten Dissertationen eingebundenen  
Publikationen und Bestätigung der Mitautor\*Innen gem. § 7 Abs. 3  
Satz 2 PromO**

Name der Promovierenden:

Daniela Carolin Weiß

Publikation 1:

**Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States**

Daniela Weiß, Imke Nordhorn, Linda Tizek, Thomas Werfel, Alexander Zink, Tilo Biedermann, Stephan Traidl und Maximilian C. Schielein

**Acta Dermatologica Venereologica 2021; 101; adv 00560**

	<b>Auflistung des Eigenanteils mit Prozentangabe</b>
Entwicklung und Konzeption des Forschungsvorhabens	Zusammen mit meinem Betreuer und den Kooperationspartnern aus Hannover war ich an der Planung und der Organisation des Studienkonzepts sowie an der Gestaltung des Studienfragebogens beteiligt.  <b>Eigenanteil: 50%</b>
Erarbeitung, Erhebung, Beschaffung und Bereitstellung der Daten	Der Ethikantrag an die Ethikkommission der TU München wurde von mir zusammen mit meinem Betreuer verfasst. Anschließend erstellte ich eine Liste der niedergelassenen Dermatologen in Bayern mit kassenärztlicher Zulassung, an die ich die Studienfragebögen postalisch versandte. Die von den Studienteilnehmern rückgesandten Fragebögen wurden von mir selbstständig digitalisiert.  <b>Eigenanteil: 90%</b>
Analyse, Auswertung und Interpretation der Daten und Erarbeitung der sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen	Unter Anleitung meines Betreuers wurden die Daten von mir statistisch ausgewertet und interpretiert.  <b>Eigenanteil: 90%</b>
Verfassen und Fertigstellen des Manuskripts	Das Publikationsmanuskript einschließlich Tabellen und Figuren wurde federführend von mir verfasst, nach Rücksprache mit den Koautoren überarbeitet und zur Übersendung an den Verlag fertiggestellt.



Publikation 2:

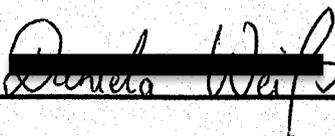
**Dermatology and medical law – effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in Southern Germany**

Daniela Weiß, Linda Tizek, Georg Adler, Nadja Baumgart, Roland Vogel, Dirk Maaßen, Alexander Zink und Maximilian C. Schielein

**European Journal of Dermatology - accepted**

---

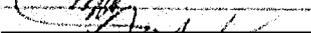
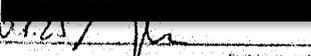
	Auflistung des Eigenanteils mit Prozentangabe
Entwicklung und Konzeption des Forschungsvorhabens	-
Erarbeitung, Erhebung, Beschaffung und Bereitstellung der Daten	Die von den Studienteilnehmern rückgesandten digitalen Daten wurden von mir unter Anleitung meines Betreuers gesichtet. Aus deren Gesamtheit wurden die für die Publikation relevanten Daten ausgewählt.  <b>Eigenanteil: 90%</b>
Analyse, Auswertung und Interpretation der Daten und Erarbeitung der sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen	Anschließend wurden die Daten von mir statistisch ausgewertet und interpretiert.  <b>Eigenanteil: 90%</b>
Verfassen und Fertigstellen des Manuskripts	Das Publikationsmanuskript einschließlich Tabellen und Figuren wurde federführend von mir verfasst, nach Rücksprache mit den Koautoren überarbeitet und zur Übersendung an den Verlag fertiggestellt. Die vom Editor und vom Verlag ausgewählten Referenten vorgeschlagenen Ergänzungen (Major Revision) fügte ich selbstständig in das Manuskript ein. Fragen des Editors wurden von mir beantwortet und das ergänzte Manuskript eingereicht.  <b>Eigenanteil: 90%</b>

München, den 17.05.2022 

Ort, Datum, Unterschrift der Promovierenden

**Erklärung Mitautor\*in:**

Als Mitautor\*in bestätige ich die oben genannte Erklärung zum Eigenanteil. Ich bin damit einverstanden, dass die Publikation im oben genannten Promotionsverfahren im Rahmen einer publikationsbasierten Dissertation verwendet wird.

Name Mitautor*in	Datum / Unterschrift
Georg Adler	
Nadja Baumgart	
Dirk Maßen	
Maximilian C. Schielein	01.05/  <small>Capital Investitionsbank Maximilian C. Schielein Schleierg. 41, 66 68161 Mannheim, 07141 2021300-1100 Datum: 02.01.11 2021, 30 09102</small>
Linda Tizek	
Roland Vogel	
Alexander Zink	

## **12 Erklärungen der Verlage**

**Section Editors:** Prof Tasuku Akiyama      Prof Roderick Hay      Prof Annamari Ranki      Prof Jacek Szepietowski  
Prof Nicole Basset-Seguín      Prof Kristian Kofoed      Prof Artur Schmidtchen      Prof Elke Weisshaar  
Prof Veronique Bataille      Prof Veli-Matti Kähäri      Prof Matthias Schmuth      Prof Margitta Worm  
Prof Brigitte Dréno      Prof Dennis Linder      Prof Lone Skov      Prof Claus Zachariae  
Prof Regina Fölster-Holst      Prof Maria Palmetun-Ekbäck      Dr Enikő Sonkoly      Prof Magnus Ågren  
Prof Jürgen Harder

---

## CERTIFICATE

2022-03-16

Daniela Weiss  
Department of Dermatology and Allergy, Technical  
University of Munich, School of Medicine, DE-80802  
Munich, Germany

Medical Journals Sweden, on behalf of the Society for Publication of Acta Dermato-Venereologica herewith confirms that the authors have the right to include the below mentioned article into a doctoral thesis, or other non-profit purposes, in accordance with the CC-BY-NC licence.

OnlineID: 20130433  
Paper ID: 121193

**Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States**

by

**Daniela Weiss, Imke Nordhorn, Linda Tizek, Thomas Werfel, Alexander Zink, Tilo Biedermann, Stephan Traidl, Maximilian C. Schielein**

Anna-Maria Andersson  
Senior Editorial Assistant

REVIEWS

The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis

Camille Braun, Vijeykumar Patra, Gérard Lina, Jean-François Nicolas, Marc Vocanson, Audrey Nosbaum

Adapalene-benzoyl peroxide 0.3-2.5% for acne

Brigitte Dréno, Alison M. Layton, Patricia Troielli, Marco Rocha, Rajeev Chavda

Novel and emerging acne treatment options

Nicole Auffret, Jean Paul Claudel, et al.

INVESTIGATIVE REPORTS

A mouse model of Netherton syndrome

Jin-Zhu Guo, Jing Su, et al.

Increased expression of SCCA1 and 2 in mycosis fungoides and Sézary syndrome

Kenta Oka, Takuya Miyagawa, et al.

CLINICAL REPORTS

Dermatology and medical law in southern Germany

Daniela Weiss, Linda Tizek, et al.

Clinical manifestations and comorbidities of pemphigus

Inmaculada Martínez-Saauer, Nina Dominas, et al.

Delphi consensus study of hereditary angioedema in Germany

Inmaculada Martínez-Saauer, Nina Dominas, et al.

Cutaneous mycobacterial infections and inborn errors of

IL-12/IL-23/IFN $\gamma$  immunity

Kaoritsu Okuzawa, Susana Strachan, et al.

Intense pulsed light treatment for meibomian gland dysfunction and blepharitis due to ocular rosacea

Carla Vergho, Francesco Marchi Di Kilich, et al.

Dermoscopy of extrafacial lentigo maligna

Reyes Castro-Villagras, Udo Hübner-Monreal, et al.

THERAPY

Head and neck symptoms of patients with atopic dermatitis treated with baricitinib

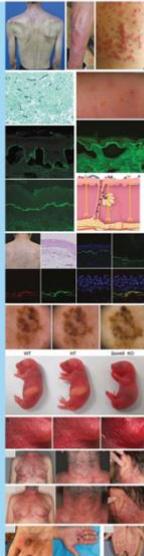
Andreas Wollberg, Peter Liu, et al.

Multistate modelling of probability of on-treatment response in psoriasis patients with brodalumab vs. ustekinumab

Clara Zschalig, Ulrich Mrowietz, et al.

CORRESPONDENCE

RESIDENTS' CORNER



Reviews

The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis (p.439-44)

Camille Braun, Vijeykumar Patra, Gérard Lina, Jean-François Nicolas, Marc Vocanson, Audrey Nosbaum

Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5% for acne vulgaris (p.445-50)

Brigitte Dréno, Alison M. Layton, Patricia Troielli, Marco Rocha, Rajeev Chavda  
Open Access

Novel and emerging treatment options for acne vulgaris (p.451-8)

Nicole Auffret, Jean Paul Claudel, Marie-Thérèse Leccia, Fabienne Ballanger, Brigitte Dreno

Investigative reports

Establishment of a mouse model of Netherton syndrome based on CRISPR/Cas9 technology (p.459-63)

Jin-Zhu Guo, Jing Su, Hui Dai, Xiao-Yu Wang, Wen-Bo Wu, Ting Chen, Jennifer Zhang, Wen-Hui Wang

Increased expression of squamous cell carcinoma antigen 1 and 2 in mycosis fungoides and Sézary syndrome (p.464-70)

Kenta Oka, Takuya Miyagawa, Hiraku Suga, Tomomitsu Miyagaki, Yuka Mizuno, Hiroaki Kamijo, Teruyoshi Hisamoto, Issei Omori, Hikari Boki, Tomonori Oka, Naomi Takahashi-Shishido, Makoto Sugaya, Shinichi Sato

Clinical reports

Dermatology and medical law: the effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in southern Germany (p.471-9)

Daniela Weiss, Linda Tizek, Georg Adler, Nadja Baumgart, Roland Vogel, Dirk Maassen, Alexander Zink, Maximilian C. Schielein  
Open Access

Clinical manifestations and comorbidities of pemphigus: a retrospective case-control study in southern Finland (p.480-6)

Anna Pankakoski, Nicolas Kluger, Harri Sintonen, Jaana Panelius

Patients with hereditary angioedema and their treatment patterns in Germany: a Delphi consensus study (p.487-94)

Inmaculada Martínez-Saauer, Nina Dominas, Ulrich Straben, Jens

Der Artikel ist über die Website des Verlags „European Journal of Dermatology“ frei zugänglich.

## **Anlage 1**

# Prescription Behaviour and Barriers to Prescription of Biologicals for Treatment of Chronic Inflammatory Skin Diseases in Dermatological Practice in Two German Federal States

Daniela WEISS<sup>1#</sup>, Imke NORDHORN<sup>2#</sup>, Linda TIZEK<sup>1</sup>, Thomas WERFEL<sup>2,3</sup>, Alexander ZINK<sup>1</sup>, Tilo BIEDERMANN<sup>1</sup>, Stephan TRAUDL<sup>2,3\*</sup> and Maximilian C. SCHIELEIN<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergy, Technical University of Munich, School of Medicine, Munich, <sup>2</sup>Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, and <sup>3</sup>Immunodermatology and Allergy Research Hannover, Hannover, Germany

<sup>#</sup>Contributed equally as shared first authors; <sup>\*</sup>contributed equally as shared last authors.

**The globally increasing prevalence of chronic inflammatory skin diseases has substantial costs. Biologicals have become available as therapeutic options, but are encumbered with barriers to prescription. The aim of this study was to evaluate the barriers to prescription of biologicals in the treatment of chronic dermatological diseases. Dermatologists working in private practices in the German federal states of Bavaria and Lower Saxony participated in a cross-sectional study. Economic and legal aspects, including “high therapy costs”, “low reimbursements”, and “fear of regress claims”, were identified as the most prevalent barriers. Significant differences between dermatologists from Bavaria and Lower Saxony were found only regarding the treatment of atopic dermatitis. This study demonstrates the prevalence of barriers to the prescription of biologicals in the treatment of chronic dermatological diseases. Overcoming these barriers could improve the usage of modern therapies and thereby expand patient-centred care for chronic skin diseases.**

*Key words:* biological therapy; dermatology; healthcare costs; prescriptions; patient-centred care; skin diseases.

Accepted Aug 18, 2021; Epub ahead of print Aug 24, 2021

Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00560.

*Corr:* Maximilian C. Schielein, Technical University of Munich, School of Medicine, Department for Dermatology and Allergy, Biedersteiner Straße 29, DE-80802 Munich. E-mail: maximilian.schielein@tum.de

Psoriasis, atopic dermatitis (AD), and chronic spontaneous urticaria (CSU) are chronic skin diseases with increasing global prevalence in recent years (1–3). They are associated with various symptoms, comorbidities, and impairment in quality of life (3–10), and their socio-economic impact has led to substantial costs, not only for individual patients as out-of-pocket costs, but also for health systems in general and for society as a whole (11–15).

Recently, new options for treating these diseases have evolved, to include the administration of biologicals that specifically block the activity of pro-inflammatory physiological components (16–19). The usage of biologicals is recommended by current guidelines for the treatment of moderate to severe psoriasis, AD and CSU

## SIGNIFICANCE

Biologicals are highly effective medicaments in the treatment of chronic skin diseases. Nevertheless, their prescription is encumbered by barriers. This study addresses the prevalence of barriers to the prescription of biologicals in the treatment of atopic dermatitis, chronic spontaneous urticaria and psoriasis by dermatologists working in private practice in 2 German federal states. “High therapy costs”, “low reimbursements”, and “fear of regress claims” were identified as the strongest barriers. Overcoming these barriers, by improving the education of dermatologists in legal, economic, and medical matters associated with the the prescription of biologicals, may contribute to improved patient-centred care.

(17, 20, 21). It is assumed that 25.0% of all patients with psoriasis have moderate to severe psoriasis (22) and that approximately 74.5% of patients with AD have a moderate to severe form of AD (23). Despite the high cost of this medication, a cost-effectiveness advantage of treatment with biologicals has been shown in several studies (24, 25). Nevertheless, prescription rates of biologicals were found to be low compared with the number of eligible patients in several European countries (26, 27). In a study from 2017, barriers to the prescription of biologicals included regulatory issues, high therapy costs, and low reimbursement for patient care for office-based dermatologists in Bavaria (28).

The aim of this study was to evaluate current barriers to the prescription of biologicals for dermatological practices, while considering the aforementioned barriers from 2017 to examine possible changes. The study was conducted for 3 different chronic dermatological diseases (moderate to severe psoriasis, atopic dermatitis, and chronic spontaneous urticaria) in the German federal states of Bavaria and Lower Saxony.

## METHODS

### Study design

This cross-sectional, non-interventional, questionnaire-based study was conducted with dermatologists working in private practice in the German federal states of Bavaria and Lower Saxony from

July to August 2020. Dermatologists registered on the official webpages (accessed 1 July 2020) of the databases of the Bavarian Association of Panel Doctors (*Kassenärztliche Vereinigung Bayerns*; KVB) ( $n=608$ ) and of the Lower Saxonian Association of Panel Doctors (*Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen*; KVN) ( $n=350$ ) were contacted individually. They were invited by post to participate in the study by completing an anonymized paper-based questionnaire after giving written consent for their participation. The dermatologists were also provided with the study information and a prepaid return envelope. All dermatologists received a reminder letter after one week.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and was approved by the ethics committees of Hannover Medical School (number 9123\_BO\_K2020) and the School of Medicine at the Technical University of Munich (number 361/20 S).

### Questionnaire

A questionnaire for evaluating barriers to the prescription of biologicals for the treatment of moderate to severe psoriasis, CSU, and moderate to severe AD was developed based on pre-existing literature (28, 29). After feedback from 10 dermatologists from the departments of dermatology and allergy of the Technical University of Munich and the Hannover Medical School, questions were added and modified if consensus was reached in a study group that included 2 senior physicians, 1 assistant physician, 1 epidemiologist, and 2 medical students.

The questionnaire was divided into 3 sections. The first section included general questions on the personal and professional status of the participants (sex, age, workplace, and professional experience). In the second section, the participants were asked whether they co-operate with hospitals in the treatment of patients with biologicals, how many patients they treat per year, and how many patients are treated with biologicals. In the third section, participants were asked for an individual assessment of 18 barriers to the prescription of biologicals that were subdivided into 4 categories (28, 29): “physicians’ concerns”, “patients’ concerns”, “concerns regarding biologicals themselves”, and “external factors”. Possible answers were “not applicable”, “no barrier”, “moderate barrier”, and “strong barrier”. The questions were directed specifically to the situation prior to the COVID-19 coronavirus pandemic.

### Statistical analysis

General characteristics were analysed using descriptive statistics and compared using unpaired  $t$ -tests and  $\chi^2$  tests, where applicable.

Dermatologists were categorized into 2 categories: “low prescription” and “high prescription”, based on median splits for the parameter “proportion of patients treated with biologicals” for the respective diseases. For moderate to severe psoriasis, the median split was 20.0%, for CSU 8.0%, and for moderate to severe AD 4.0%. Univariate regression analysis was performed for the identification of associated variables. Thereby, “sex”, “work experience”, “state”, “number of patients treated for the respective disease”, and all 18 barriers were considered as independent variables. Multivariate analyses, including backward selections, were conducted. The parameters “sex”, “state,” and “work experience” were kept as fixed variables. The barriers were all entered and then removed stepwise.

Answers from the returned questionnaires were digitized using REDcap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA). Each answer was entered twice, and subsequent discrepancies in entries were identified and corrected. IBM SPSS Statistics (Version 26, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for all analyses and alpha error was set at 0.05.

## RESULTS

### Participating physicians

Overall, 195 dermatologists (49.2% male and 50.3% female; mean age:  $52.8 \pm 9.1$  years) participated in the study, yielding an overall response rate of 20.6% (195/958). Furthermore, 115 participants (53.9% male and 46.1% female) were from Bavaria and 80 (42.5% male and 56.3% female) were from Lower Saxony. The majority of the participants were 55 years old or younger ( $n=114$ ; 58.5%). The proportion of male participants in Bavaria ( $n=62$ ; 53.9%) was higher than in Lower Saxony ( $n=34$ ; 42.5%), although the difference was not significant ( $p=0.137$ ) (Table I).

### Work experience

Overall, the participating dermatologists had a mean work experience of  $16.7 \pm 9.0$  years in private practice, with 39.0% ( $n=76$ ) having a work experience of 15 years or less, 46.7% ( $n=91$ ) between 16 and 29 years, and 9.2% ( $n=18$ ) 30 years or more (Table I). The number of dermatologists working in a single practice ( $n=93$ ; 47.7%) and in a joint practice ( $n=91$ ; 46.7%) were similar, whereas only a few participants ( $n=11$ ; 5.6%) stated that they work in a medical care centre (Table I). The work experience of participants from Bavaria was

**Table I. General population characteristics and descriptive analysis**

	Overall ( $n=195$ )	Bavaria ( $n=115$ )	Lower Saxony ( $n=80$ )	$p$ - value
Sex, $n$ (%)				0.137
Men	96 (49.2)	62 (53.9)	34 (42.5)	
Women	98 (50.3)	53 (46.1)	45 (56.3)	
Missing	1 (0.5)	–	1 (1.3)	
Workplace, $n$ (%)				0.537
Single practice	93 (47.7)	56 (48.7)	37 (46.3)	
Joint practice	91 (46.7)	51 (44.3)	40 (50.0)	
Medical centre	11 (5.6)	8 (7.0)	3 (3.8)	
Missing	–	–	–	
Age, years, mean $\pm$ SD	$52.8 \pm 9.1$	$52.6 \pm 8.6$	$53.1 \pm 9.7$	0.511 <sup>a</sup>
< 45 years, $n$ (%)	39 (20.0)	22 (19.1)	17 (21.2)	0.288
45–55 years, $n$ (%)	75 (38.5)	40 (34.8)	35 (43.8)	
> 55 years, $n$ (%)	81 (41.5)	53 (46.1)	28 (35.0)	
Years worked in private practice, mean $\pm$ SD	$16.7 \pm 9.0$	$16.4 \pm 8.8$	$17.1 \pm 9.3$	0.643 <sup>a</sup>
$\leq 15$ years, $n$ (%)	76 (39.0)	46 (40.0)	30 (37.5)	0.974
16–29 years, $n$ (%)	91 (46.7)	52 (45.2)	39 (48.8)	
$\geq 30$ years, $n$ (%)	18 (9.2)	11 (9.6)	7 (8.8)	
Missing, $n$ (%)	10 (5.1)	6 (5.2)	4 (5.0)	
Transfer of patients to a clinic to start a biological treatment, $n$ (%)				0.505
Yes	34 (17.4)	22 (19.1)	12 (15.0)	
Sometimes	77 (39.5)	47 (40.9)	30 (37.5)	
No	83 (42.6)	45 (39.1)	38 (47.5)	
Missing	1 (0.5)	1 (0.9)	–	
Acceptance of patients who are already receiving a biological treatment, $n$ (%)				0.870
Yes	158 (81.0)	94 (81.7)	64 (80.0)	
Sometimes	19 (9.7)	11 (9.6)	8 (10.0)	
No	17 (8.7)	9 (7.8)	8 (10.0)	
Missing	1 (0.5)	1 (0.9)	–	

<sup>a</sup>Unpaired  $t$ -test.

No significant difference ( $p=0.05$ ) between Bavaria and Lower Saxony was found.  $p$ -values calculated by using  $\chi^2$  tests comparing Bavaria and Lower Saxony.

**Table II. Patient treatment characteristics and descriptive analysis**

	Overall (n = 195)	Bavaria (n = 115)	Lower Saxony (n = 80)	p-value
<i>Treatment of moderate to severe psoriasis</i>				
Annual patient number, mean ± SD	104.3 ± 138.7	98.9 ± 149.4	112.1 ± 122.0	0.503 <sup>a</sup>
0 patients, n (%)	2 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.3)	0.547
1–19 patients, n (%)	23 (11.9)	13 (11.4)	10 (12.7)	
20–49 patients, n (%)	47 (24.4)	32 (28.1)	15 (19.0)	
≥ 50 patients, n (%)	121 (62.7)	68 (59.6)	53 (67.1)	
Missing, n (%)	2 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.3)	
Percentage treated with biologicals (%) mean ± SD	29.4 ± 25.0	29.6 ± 24.5	29.2 ± 25.9	0.903 <sup>a</sup>
<i>Treatment of moderate to severe chronic spontaneous urticaria</i>				
Annual patient number, mean ± SD	40.4 ± 52.5	42.4 ± 56.4	37.5 ± 46.4	0.511 <sup>a</sup>
0 patients, n (%)	4 (2.1)	2 (1.8)	2 (2.5)	0.622
1–19 patients, n (%)	77 (39.7)	47 (41.2)	30 (37.5)	
20–49 patients, n (%)	61 (31.4)	32 (28.1)	29 (36.3)	
≥ 50 patients, n (%)	52 (26.8)	33 (28.9)	19 (23.8)	
Missing, n (%)	1 (0.5)	1 (0.9)	–	
Percentage treated with biologicals, mean ± SD	15.0 ± 20.5	14.2 ± 19.7	16.3 ± 21.8	0.492 <sup>a</sup>
<i>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis</i>				
Annual patient number, mean ± SD	93.8 ± 141.1	100.9 ± 153.6	83.5 ± 120.8	0.383 <sup>a</sup>
0 patients, n (%)	2 (1.0)	2 (1.8)	–	0.476
1–19 patients, n (%)	39 (20.4)	20 (17.7)	19 (24.4)	
20–49 patients, n (%)	52 (27.2)	32 (28.3)	20 (25.6)	
≥ 50 patients, n (%)	98 (51.3)	59 (52.2)	39 (50.0)	
Missing, n	4 (2.1)	2 (1.7)	2 (2.5)	
Percentage treated with biologicals, mean ± SD	11.1 ± 17.0	9.2 ± 16.0	13.8 ± 18.2	0.073 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unpaired t-test.p-values calculated using  $\chi^2$  tests comparing Bavaria and Lower Saxony. Missing values excluded. No significant difference ( $p=0.05$ ) was found between Bavaria and Lower Saxony.

comparable to that of participants from Lower Saxony ( $p=0.974$ ) (Table I).

### Therapy with biologicals in general

More than half of all dermatologists at least sometimes transferred patients to a hospital to start treatment with biologicals (56.9%). In contrast, 8.7% stated that they did not accept new patients who started therapy with biologicals elsewhere (Table I).

The mean annual patient count for moderate to severe psoriasis was  $104 \pm 139$  patients, with  $29.4 \pm 25.0\%$  receiving biologicals (Table II). The mean annual patient count for CSU was  $40 \pm 53$ , with  $15.0 \pm 20.5\%$  receiving biologicals (Table II). For AD, the mean annual patient count was  $94 \pm 141$ , with  $11.1 \pm 17.0\%$  receiving biologicals (Table II).

### Barriers to the usage of biologicals

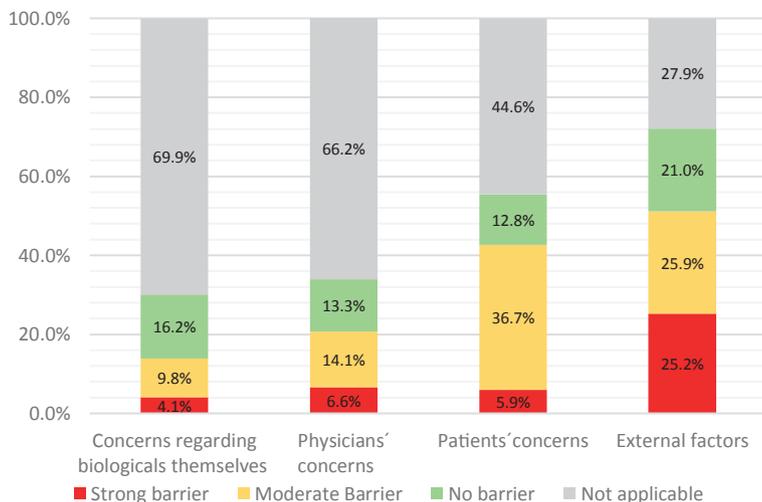
More than 10% of participants identified the barriers “external factors”, “insufficient reimbursement”, “fear of regress”, and “high costs” in the category “external factors” as strong (Table III). Similar percentages were observed for the barriers “lack of time for treatment adjustment” and “complexity of medical pre-examination” in the category “physicians’ concerns” and the barrier “sufficiency of conventional therapy” in the category

“concerns regarding biologicals themselves” (Table III). In the group “patients’ concerns”, no barrier was considered strong by more than 10% of the participants. “Disapproval by supervisors” and “previous regress claims” were considered as “not applicable” by more than 80% of participants. This might be due to a low frequency of regress claims and the absence of a supervisor in a large majority of the participants, since many office-based physicians work in single-physician offices and have no supervisor. Combined with a logical *ad hoc* conclusion,

**Table III. Strength of barriers to the prescription of biologicals divided into 4 barrier categories**

	Strong barrier n (%)	Moderate barrier n (%)	No barrier n (%)	Not applicable n (%)	Missing n (%)
<b>Physicians’ concerns</b>					
No experience with biologicals	14 (7.2)	33 (16.9)	26 (13.3)	122 (62.6)	–
Insufficient knowledge	6 (3.1)	31 (15.9)	21 (10.8)	137 (70.3)	–
Insecurity with guidelines	7 (3.6)	24 (12.3)	21 (10.8)	142 (72.8)	1 (0.5)
Lack of time for treatment adjustment	21 (10.8)	30 (15.4)	23 (11.8)	121 (62.1)	–
Complexity of medical pre-examination	26 (13.3)	31 (15.9)	26 (13.3)	112 (57.4)	–
Disapproval by colleagues	3 (1.5)	16 (8.2)	36 (18.5)	138 (71.8)	2 (1.0)
Disapproval by supervisor <sup>a</sup>	2 (1.0)	5 (2.6)	14 (7.2)	159 (81.5)	15 (7.7)
<b>Patients’ concerns</b>					
Patients’ concerns with regard to side-effects	12 (6.2)	73 (37.4)	25 (12.8)	85 (43.6)	–
Patients’ concerns for other reasons	11 (5.6)	69 (35.4)	25 (12.8)	89 (45.6)	1 (0.5)
<b>External factors</b>					
Insufficient reimbursement	53 (27.2)	40 (20.5)	55 (28.2)	44 (22.6)	3 (1.5)
Fear of regress	47 (24.1)	50 (25.6)	27 (13.8)	70 (35.9)	1 (0.5)
High costs	46 (23.6)	60 (30.8)	40 (20.5)	48 (24.6)	1 (0.5)
Previous regress claims <sup>a</sup>	5 (2.6)	9 (4.6)	14 (7.2)	166 (85.1)	1 (0.5)
<b>Concerns regarding biologicals themselves</b>					
Concerns regarding safety	4 (2.1)	38 (19.5)	25 (12.8)	128 (65.6)	–
Insufficient efficiency	–	10 (5.1)	25 (12.8)	160 (82.1)	–
Inappropriate risk benefit profile	2 (1.0)	12 (6.2)	23 (11.8)	158 (81.0)	–
Insufficient scientific evidence with regard to efficiency and quality	1 (0.5)	6 (3.1)	25 (12.8)	162 (83.1)	1 (0.5)
Sufficiency of conventional therapy	23 (11.8)	40 (20.5)	60 (30.8)	71 (36.4)	1 (0.5)

<sup>a</sup>“Disapproval by supervisor” and “Previous regress claims” were not considered for calculating means of barrier strengths.



**Fig. 1. Proportional perception of barriers by dermatologists divided into barrier categories.** Values for the barriers "disapproval by supervisor" in the category "physicians' concerns" and "previous regress claims" in the category "external factors" are excluded. Missing values are excluded. Strong barriers were highest in the group "external factors" compared with in the other groups.

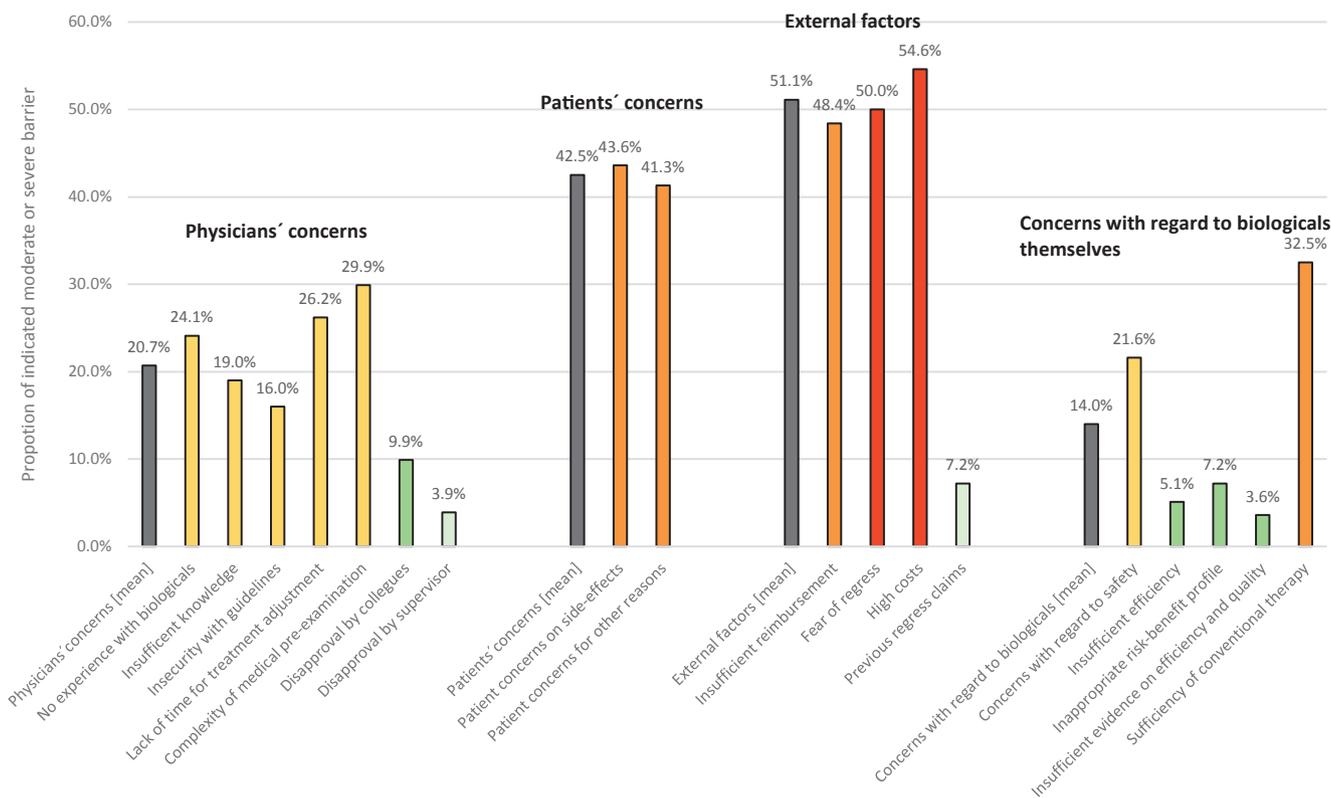
these barriers were disregarded for the subsequent evaluation of means for each barrier category.

The mean prevalence for each barrier category was calculated by adding percentages of individual answers for each barrier and dividing the result by the number of barriers within the respective group (Fig. 1). Strong

barriers were identified by 25.2% of participants in the group "external factors", which is approximately 4–6 times higher than the percentage in all other groups, where strong barriers were reported by less than 7% of participants. Moderate barriers were perceived particularly in the categories "patients' concerns" and "external factors", with 36.7% and 25.9% of the participants, respectively. The relative ratio of strong to moderate barriers was approximately 1:1 (25.2% vs 25.9%) in the group "external factors". This was lower in the other groups with a relative ratio of 1:2 (6.6% vs 14.1%) in the category "physicians' concerns", 1:2.5 (4.1% vs 9.8%) in the category "concerns regarding biologicals themselves", and 1:6 (5.9% vs 36.7%) in the category "patients' concerns". In the categories "concerns regarding biologicals themselves" and "physicians' concerns", the answers "not applicable" and "no barrier" were given

by 86.1% and 79.5% of the participants (Fig. 1).

Combined strong and moderate barriers were analysed both for individual barriers and barrier categories (Fig. 2). The highest prevalence of barriers was found in the categories "external factors" (mean 51.1%) and "patients' concerns" (mean 42.5%). Particularly prominent barriers



**Fig. 2. Strong and moderate barriers divided up by categories.** Colour schemes were categorized as follows: 0–9.9%: green; 10–29.9%: yellow; 30–49.9%: orange; ≥50%: red. Values for the barriers "Disapproval by supervisor" in the category "physicians' concerns" and "previous regress claims" in the category "external factors" were not considered in the calculations of mean values. Most prominent barrier categories were "patients' concerns" and "external factors" compared with "physicians' concerns" and "concerns with regard to biologicals".

were “high costs” (54.6%), “fear of regress” (50.0%), and “insufficient reimbursement” (48.4%) in the category “external factors”. “Previous regress claims” in this category was mentioned by only a small number of participants (7.2%) and was excluded for the calculation of means (Fig. 2). In the category “concerns regarding biologicals themselves”, barriers related to the efficiency of biologicals were considered not particularly prevalent (less than 10%), whereas barriers related to “concerns with regard to safety” (21.6%) and “sufficiency of conventional therapy” (32.5%) had a substantially higher prevalence. No significant differences in the strengths of combined strong and moderate barriers were found between Bavaria and Lower Saxony (Table SI<sup>1</sup>).

### Predictors for the prescription of biologicals

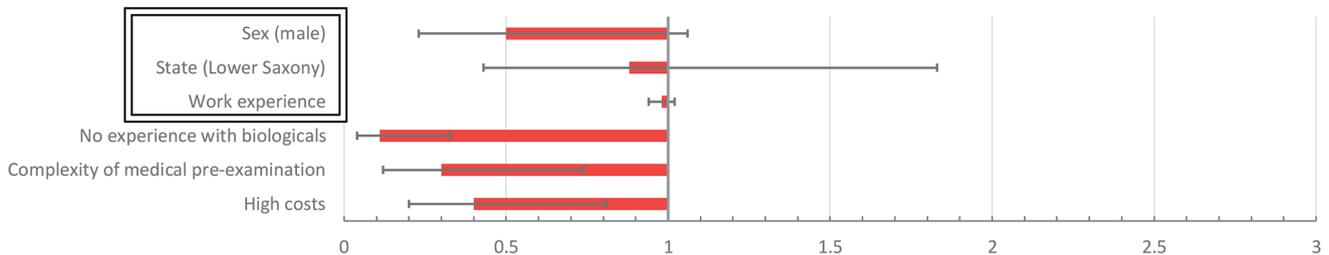
Univariate and multivariate logistic regressions were performed to identify barriers possibly associated with the prescription of biologicals for psoriasis, CSU, and AD (Table SII<sup>1</sup>). In univariate regressions, 11 out of 18 barriers for psoriasis, 9 out of 18 barriers for CSU, and 8 out of 18 barriers for AD were negatively associated with prescription behaviour, having an adjusted odds ratio (aOR) including a 95% confidence interval

(95% CI) of less than 1.0. For psoriasis, lowest aORs were found for “no experience with biologicals” (0.13; 0.05–0.30), “complexity of medical pre-examination” (0.21; 0.11–0.43), “lack of time for treatment adjustment” (0.24; 0.12–0.50), and “insufficient knowledge” (0.24; 0.10–0.55). For CSU, lowest aORs were found for “insufficient efficiency” (0.09; 0.01–0.73), “inappropriate risk benefit profile” (0.22; 0.06–0.82), and “no experience with biologicals” (0.22; 0.1–0.45). For AD, lowest aORs were found for “insufficient efficiency” (0.09; 0.01–0.70), “inappropriate risk benefit profile” (0.13; 0.03–0.58), “insecurity with guidelines” (0.19; 0.08–0.48), and “no experience with biologicals” (0.20; 0.10–0.42). Finally, biologicals were prescribed more frequently for the treatment of CSU by male doctors than by female doctors and more frequently for the treatment of AD in Lower Saxony than in Bavaria (Table SII<sup>1</sup>).

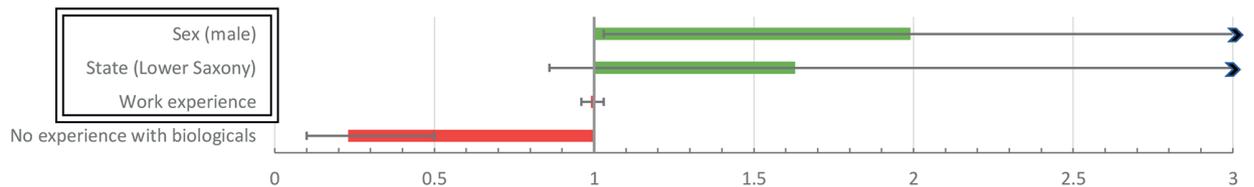
Multivariate logistic regression for the prescription behaviour in psoriasis identified the barriers “no experience with biologicals” (0.11; 0.04–0.33), “complexity of medical pre-examination” (0.30; 0.12–0.74), and “high costs” (0.40; 0.20–0.81) as negative predictors associated with a low prescription rate (Fig. 3A). “No experience with biologicals” was identified as the only negative predictor for the prescription of biologicals in CSU (0.23; 0.10–0.50) (Fig. 3B) and AD (0.19; 0.09–0.44) (Fig. 3C).

<sup>1</sup><https://doi.org/10.2340/00015555-3901>

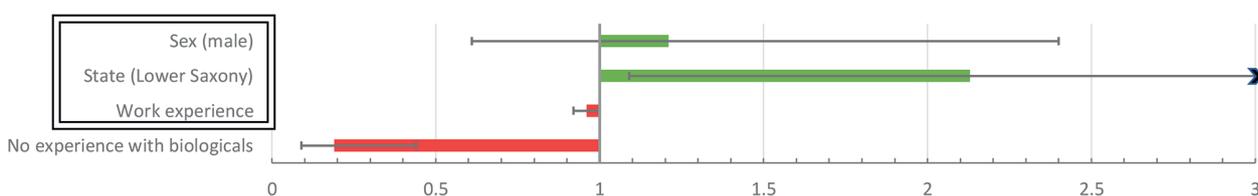
#### A) Relevant variables affecting prescription of biologicals for psoriasis



#### B) Relevant variables affecting prescription of biologicals for chronic spontaneous urticaria



#### C) Relevant variables affecting prescription of biologicals for atopic dermatitis



**Fig. 3. Positive or negative associations of variables and barriers with the stated quantity of prescription of biologicals in the treatment of:** (A) psoriasis, (B) chronic spontaneous urticaria and (C) atopic dermatitis. Multiple logistic regressions using the median split of the prescription of biologicals in the respective disease as dependent barrier variable. Odds ratios (coloured columns) and 95% confidence intervals (corresponding lines) are given for each independent variable. The value “no barrier/ does not apply” was used as reference. For multivariate analysis, backward selection was used.

## DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the prevalence of barriers to prescribing biologicals in the treatment of moderate to severe psoriasis, CSU, and moderate to severe AD for dermatologists working in office-based practices from 2 different German federal states (Bavaria and Lower Saxony). Strongest barriers were associated with “high therapy costs”, “low reimbursements”, and “fear of regress claims”. The barriers “no experience with biologicals”, “complexity of medical pre-examination”, and “high therapy costs” were found to be negatively associated with the prescription of biologicals.

Bavaria and Lower Saxony are large federal states located in the southern and in the northern part of Germany, which makes a direct comparison between them interesting due to their different geographical locations and local health regulations. The general characteristics of dermatologists from Bavaria and Lower Saxony were comparable regarding sex, age, professional experience, and workplace. Similarly, no significant differences in the prevalence of strong and moderate barriers to the prescription of biologicals were found between both federal states. The distribution of barriers appears to not be limited by region despite the different entities and associations that outline the guidelines for dermatological care, including those for the prescription of biologicals.

Annual patient numbers varied widely between individual dermatologists for all 3 diseases, demonstrating that the study population covered a broad professional spectrum. Mean annual patient numbers for moderate to severe psoriasis and AD were more than twice as high as that for CSU. Notably, the percentage of patients treated with biologicals was substantially higher for psoriasis than for the other diseases. This may be explained by the particularly severe disease symptoms, course, and comorbidities for psoriasis, as well as the long-time experience of using a variety of available biologicals to treat this disease (19, 30). The lower prescription of biologicals for CSU and AD may be explained by the limited experience and availability of biologicals, as only a single biological, dupilumab, has been approved for the treatment of AD as of September 2017 (31, 32).

The high incidence of strong barriers in the category “external factors” demonstrates that the prescription of biologicals is encumbered by economic and legal factors. This finding is in accordance with previous results for Bavaria from 2017 (28). Economic and legal barriers to the guidance-compliant prescription of biologicals have seemingly persisted in the last 3 years. In the categories “physicians’ concerns”, “patients’ concerns”, and “concerns with regard to biological themselves”, strong barriers were of much lower prevalence, emphasizing the importance of non-medical factors in the usage of biologicals.

Since biologicals have been shown to be highly effective in the treatment of chronic dermatological disease,

it raises the question of how to improve the prescription of biologicals to benefit patient-centred care (24, 25, 33, 34). One method may be the clarification of existing regulatory guidelines for the prescription of biologicals to reduce uncertainties for the prescribing dermatologists. Furthermore, co-operation between German federal states, and amendments of guidelines to expand the usage of biologicals, may be advantageous, although difficult to realize due to the large number of regulatory and political entities involved in such a process.

Barriers to the prescription of biologicals because of “external factors” have been reported in other countries. In the USA, concerns have been raised regarding the high costs of biologicals (35, 36). Other barriers in this category, such as “low reimbursement” and “fear of regress”, are based on health regulations specific to Germany and, thus are probably less relevant for other countries. The prevalence of such barriers may be minimized in the future with the introduction of biosimilars, leading to a reduction in treatment costs (37). However, new requirements for cost reductions, such as biosimilar quotas (38), could possibly increase concerns and confusion among dermatologists and represent a newly emerging barrier.

When considering strong and moderate barriers together, the category “patients’ concerns” was the second most prevalent group. These patients’ concerns might be addressed by increasing the available information on biological therapies with online tools tailored to support patient decision-making (39) and by strengthening co-operation between dermatologists and patient representatives and organizations.

Barriers in the category “concerns with regard to biologicals themselves” were only of low prevalence and less related to the efficiency of biologicals and more to their safety and lack of necessity. These barriers may be further reduced by selecting biologicals with optimal efficacy and safety profiles for individual patients (40, 41).

Notably, dermatologists’ own concerns were mainly “complexity of medical pre-examination”, “lack of time for treatment adjustment”, and “no experience with biologicals”, with the latter being identified as a negative predictor for a higher prescription rate of biologicals in all 3 investigated diseases. This demonstrates the need for adequate professional education regarding the usage of biologicals in chronic skin diseases. Participating in professional seminars and co-operating with experienced physicians may address this need. For example, co-operation between private practitioners and clinics for the treatment of dermatological patients with biologicals was stated to occur frequently. Thus, there appears to be a working relationship in the investigated German federal states between dermatologists in private practice and hospitals. In the USA, the relationship between physicians in clinics and in private practices appears to be based mostly on competition and not on co-operation (42).

According to data from the German Association of Panel doctors (GKV) approximately 35% of all German office-based dermatologists prescribe 100% of all modern systemic therapies in psoriasis. As a consequence there is increasing specialization among the dermatologists accompanied by a loss of knowledge in a majority of dermatologists. This loss of knowledge needs also be addressed in future attempts to overcoming barriers.

Further research is necessary, with the goal of overcoming barriers to the prescription of biologicals, in order to improve patient-centred care in chronic dermatological diseases.

#### *Study limitations and strengths*

Several aspects must be considered when assessing the generalizability of findings and limitations of the study. The study being conducted in 2 different federal states does provide a broader perspective on the situation in Germany, but nevertheless does not consider information from all 16 federal states, which each have their own governing bodies and different regulations. A generalization of the present results for Germany as a whole is therefore not possible. Further limitations might result from a potential selection bias in favour of physicians regularly prescribing biologicals, whereas physicians disinterested in the usage of biologicals would be less likely to participate. In addition, only 3 chronic skin diseases were investigated. Furthermore, information on patients' concerns regarding treatment with biologicals were not directly obtained from the patients themselves, but from their physicians. A potential limitation of the study may also arise from specifically asking questions for barriers aside the situation prior to the COVID-19 pandemic, during the difficult situation in physician's practices in 2020. This might explain that the overall response rate of 20.4% is not as high as in a previous study (28), but still should be considered adequate under these special circumstances. A strength of this investigation is its anonymized approach, which probably minimizes any social desirability bias. The broad spectrum of participants regarding age, practice size, and work experience is a further argument for generalizability.

#### *Conclusion*

This study demonstrates the continuing prevalence of barriers to the prescription of biologicals in the treatment of moderate to severe psoriasis, CSU, and moderate to severe AD for dermatologists working in office-based practices. The strongest barriers are related to economic and legal issues, namely "high therapy costs", "low reimbursements", and "fear of regress claims". These topics appear to remain inadequately addressed by existing regulatory guidelines in the German federal states of Bavaria and Lower Saxony. The barriers "no experience with biologicals", "complexity of medical

pre-examination", and "high therapy costs" are found to be negatively associated with the prescription of biologicals. Overcoming these barriers may strengthen usage of modern therapies and thereby prioritize patient-centred care in chronic skin diseases. This goal may be achieved by improved education of dermatologists in legal, economic, and medical matters associated with the prescription of biologicals. Finally, despite the challenges that multiple regional governing entities pose, the clarification, harmonization, and amendment of existing regulatory guidelines in Germany to expand the allowed usage of biologicals is highly recommended.

*The authors have no conflicts of interest to declare.*

## REFERENCES

1. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; 7: e39803.
2. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 630–636.
3. Radtke MA, Schafer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 151–157.
4. Zink A, Herrmann M, Fischer T, Lauffer F, Garzorz-Stark N, Bohner A, et al. Addiction: an underestimated problem in psoriasis health care. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1308–1315.
5. Zink A, Ruth M, Schuster B, Darsow U, Biedermann T, Ständer S. Pruritus in Deutschland – eine Google-Suchmaschinen-analyse. *Hautarzt* 2019; 70: 21–28.
6. Zink A, Schuster B, Ruth M, Pereira MP, Philipp-Dormston WG, Biedermann T, et al. Medical needs and major complaints related to pruritus in Germany: a 4-year retrospective analysis using Google AdWords Keyword Planner. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 151–156.
7. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2189–2197.
8. Schielein MC, Tizek L, Schuster B, Ziefreund S, Biedermann T, Zink A. Genital psoriasis and associated factors of sexual avoidance – a people-centered cross-sectional study in Germany. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00151.
9. Ring J, Zink A, Arents BWM, Seitz IA, Mensing U, Schielein MC, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering – results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1331–1340.
10. Schuster B, Ziefreund S, Albrecht H, Spinner CD, Biedermann T, Peifer C, et al. Happiness in dermatology: a holistic evaluation of the mental burden of skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 1331–1339.
11. Karimkhani C, Boyers LN, Naghavi M, Coffeng LE, Lott JP, Wulf S, et al. The global burden of disease associated with alopecia areata. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1424–1426.
12. Zink AGS, Arents B, Fink-Wagner A, Seitz IA, Mensing U, Wettemann N, et al. Out-of-pocket costs for individuals with atopic eczema: a cross-sectional study in nine European countries. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 263–267.
13. Zink A. The financial impact of atopic eczema paid out-of-pocket by affected patients in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1817.
14. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand

- JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 54–61.e1.
15. Launois R, Ezzedine K, Cabout E, Reguai Z, Merrhand S, Heas S, et al. Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1921–1927.
  16. Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, Murphy R, Samarassekera EJ, Smith CH. Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 163–177.
  17. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850–878.
  18. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – short version part 2 – special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 806–813.
  19. Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the treatment of chronic urticaria. *Immunotargets Ther* 2021; 10: 27–45.
  20. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update apremilast and secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1951–1963.
  21. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–1414.
  22. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maassen D, et al. The German national program on psoriasis health care 2005–2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res* 2016; 308: 389–400.
  23. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy* 2018; 73: 1284–1293.
  24. D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, Micale M, Mangano S, Cesana G, et al. Cost and cost effectiveness of treatments for psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2018; 36: 567–589.
  25. Gutknecht M, Reinert R, Augustin M. Review of health economic analyses in atopic dermatitis: how diverse is the literature? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2019; 19: 127–145.
  26. Nast A, Mrowietz U, Kragballe K, de Jong EM, Puig L, Reich K, et al. Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis – a multinational cross-sectional study. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 899–907.
  27. Grellmann C, Dombrowsky W, Fabricius V, Suruki R, Sheahan A, Joeres L. Epidemiology and treatment of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis in Germany: a real-world evidence study. *Adv Ther* 2021; 38: 366–385.
  28. Schielein MC, Tizek L, Rotter M, Konstantinow A, Biedermann T, Zink A. Guideline-compliant prescription of biologicals and possible barriers in dermatological practices in Bavaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 978–984.
  29. Eissing L, Radtke MA, Zander N, Augustin M. Barriers to guideline-compliant psoriasis care: analyses and concepts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 569–575.
  30. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 393–403.
  31. Seegraber M, Srouf J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 467–474.
  32. Honstein T, Werfel T. The show must go on: an update on clinical experiences and clinical studies on novel pharmaceutical developments for the treatment of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 386–394.
  33. Puig L. Incremental cost per responder (PASI-75, PASI-90 and PASI-100) based on a network meta-analysis of biologic therapies for psoriasis: Spain 2018. *Actas Dermosifiliogr* 2019; 110: 517–518.
  34. Puig L, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E. Incremental cost-effectiveness ratio analysis of biologic treatments for psoriasis at clinically significant evaluation time points. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 951–953.
  35. Gu T, Shah N, Deshpande G, Tang DH, Eisenberg DF. Comparing biologic cost per treated patient across indications among adult us managed care patients: a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3: 369–381.
  36. Wu JJ, Feldman SR, Rastogi S, Menges B, Lingohr-Smith M, Lin J. Comparison of the cost-effectiveness of biologic drugs used for moderate-to-severe psoriasis treatment in the United States. *J Dermatolog Treat* 2018; 29: 769–774.
  37. Constantin MM, Cristea CM, Taranu T, Bucur S, Constantin T, Dinu A, et al. Biosimilars in dermatology: the wind of change. *Exp Ther Med* 2019; 18: 911–915.
  38. Blankart KE, Arndt F. Physician-level cost control measures and regional variation of biosimilar utilization in Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 4113.
  39. Dzibur E, Khalil C, Almario CV, Noah B, Minhas D, Ishimori M, et al. Patient concerns and perceptions regarding biologic therapies in ankylosing spondylitis: insights from a large-scale survey of social media platforms. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 323–330.
  40. Lima XT, Seidler EM, Lima HC, Kimball AB. Long-term safety of biologics in dermatology. *Dermatol Ther* 2009; 22: 2–21.
  41. Kamata M, Tada Y. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: a literature review. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1690.
  42. Berenson RA, Ginsburg PB, May JH. Hospital-physicians relations: cooperation, competition, or separation? *Health Aff (Millwood)* 2007; 26: w31–43.

**Table SI. Strong and moderate barriers to the prescription of biologicals divided into 4 barrier categories**

	Overall (n = 195) n (%)	Bavaria (n = 115) n (%)	Lower Saxony (n = 80) n (%)	p-value
<b>Physicians' concerns</b>				
No experience with biologicals	47 (24.1)	25 (21.8)	22 (27.5)	0.774
Insufficient knowledge	37 (19.0)	19 (16.5)	18 (22.6)	0.153
Insecurity with guidelines	31 (16.0)	16 (14.0)	15 (18.8)	0.506
Lack of time for treatment adjustment	51 (26.2)	28 (24.3)	23 (28.8)	0.908
Complexity of medical pre-examination	57 (29.2)	39 (34.0)	18 (22.5)	0.162
Disapproval by colleagues	19 (9.9)	11 (9.5)	8 (10.3)	0.982
Disapproval by supervisor <sup>a</sup>	7 (3.9)	5 (4.7)	2 (2.8)	0.747
<b>Patients' concerns</b>				
Patient concerns with regard to side-effects	85 (43.6)	56 (48.7)	29 (36.3)	0.262
Patient concerns for other reasons	80 (41.3)	50 (43.5)	30 (38.0)	0.740
<b>External factors</b>				
Insufficient reimbursement	93 (48.4)	59 (51.8)	34 (43.6)	0.150
Fear of regress	97 (50.0)	55 (47.8)	42 (53.2)	0.813
High costs	106 (54.6)	58 (50.9)	48 (60.0)	0.631
Previous regress claims <sup>a</sup>	14 (7.2)	4 (3.6)	10 (12.6)	0.076
<b>Concerns regarding biologicals themselves</b>				
Concerns with regard to safety	42 (21.6)	27 (23.4)	15 (18.5)	0.679
Insufficient efficiency	10 (5.1)	4 (3.5)	6 (7.5)	0.415
Inappropriate risk benefit profile	14 (7.2)	9 (7.9)	5 (6.3)	0.845
Insufficient scientific evidence with regard to efficiency and quality	7 (3.6)	3 (2.6)	4 (5.1)	0.649
Sufficiency of conventional therapy	63 (32.5)	40 (34.5)	23 (29.2)	0.548

<sup>a</sup>"Disapproval by supervisor" and "Previous regress claims" were not considered for calculating means of barrier strengths. ( $p=0.05$ ); missing values excluded.

**Table SII. Univariate and multiple logistic regressions performed for each disease (psoriasis, chronic spontaneous urticaria, and atopic dermatitis)**

Possible predictors	Treatment of psoriasis with biologicals		Treatment of chronic spontaneous urticaria with biologicals		Treatment of atopic dermatitis with biologicals	
	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis n = 182 (93.3%) OR (95% CI)	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis n = 183 (93.8%) OR (95% CI)	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis n = 181 (92.8%) OR (95% CI)
Sex (male)	1.23 (0.70–2.17)	0.50 (0.23–1.06)	<b>2.04 (1.15–3.62)</b>	<b>1.99 (1.03–3.84)</b>	1.23 (0.70–2.17)	1.21 (0.61–2.40)
Number of patients with the respective disease	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)
State (Lower Saxony)	1.08 (0.61–1.90)	0.88 (0.43–1.83)	1.26 (0.71–1.03)	1.63 (0.86–3.09)	<b>1.99 (1.11–3.57)</b>	<b>2.13 (1.09–4.16)</b>
Work experience	0.98 (0.94–1.01)	0.98 (0.94–1.02)	1.00 (0.97–1.03)	0.99 (0.96–1.03)	0.96 (0.93–1.00)	0.96 (0.92–1.00)
<b>Physicians' concerns</b>						
No experience with biologicals	<b>0.13 (0.05–0.30)</b>	<b>0.11 (0.04–0.33)</b>	<b>0.22 (0.1–0.45)</b>	<b>0.23 (0.10–0.50)</b>	<b>0.20 (0.10–0.42)</b>	<b>0.19 (0.09–0.44)</b>
Insufficient knowledge	<b>0.24 (0.10–0.55)</b>	–	<b>0.26 (0.12–0.57)</b>	–	<b>0.21 (0.09–0.47)</b>	–
Insecurity with guidelines	<b>0.26 (0.11–0.64)</b>	–	<b>0.30 (0.13–0.96)</b>	–	<b>0.19 (0.08–0.48)</b>	–
Lack of time for treatment adjustment	<b>0.24 (0.12–0.50)</b>	–	<b>0.47 (0.25–0.91)</b>	–	<b>0.45 (0.23–0.86)</b>	–
Complexity of medical pre-examination	<b>0.21 (0.11–0.43)</b>	<b>0.30 (0.12–0.74)</b>	<b>0.49 (0.26–0.92)</b>	–	<b>0.42 (0.22–0.78)</b>	–
Disapproval by colleagues	1.01 (0.39–2.61)	–	0.62 (0.24–1.61)	–	0.61 (0.23–1.58)	–
Disapproval by supervisor <sup>a</sup>	0.17 (0.02–1.46)	–	0.34 (0.07–1.82)	–	0.31 (0.06–1.66)	–
<b>Patients' concerns</b>						
Patient concerns with regard to side-effects	0.63 (0.35–1.11)	–	1.01 (0.75–1.78)	–	1.02 (0.58–1.80)	–
Patient concerns for other reasons	<b>0.55 (0.31–0.89)</b>	–	0.96 (0.54–1.70)	–	0.93 (0.52–1.64)	–
<b>External factors</b>						
Insufficient reimbursement	<b>0.37 (0.21–0.67)</b>	–	0.85 (0.48–1.50)	–	0.82 (0.46–1.45)	–
Fear of regress	<b>0.29 (0.16–0.54)</b>	–	<b>0.40 (0.22–0.71)</b>	–	0.69 (0.30–1.21)	–
High costs	<b>0.38 (0.22–0.69)</b>	<b>0.40 (0.20–0.81)</b>	0.62 (0.35–1.09)	–	0.56 (0.32–1.00)	–
Previous regress claims <sup>a</sup>	1.52 (0.51–4.57)	–	0.88 (0.30–2.60)	–	2.24 (0.68–7.40)	–
<b>Concerns regarding biologicals themselves</b>						
Concerns with regard to safety	<b>0.26 (0.12–0.57)</b>	–	<b>0.47 (0.23–0.94)</b>	–	<b>0.39 (0.19–0.79)</b>	–
Insufficient efficiency	0.45 (0.17–1.80)	–	<b>0.09 (0.01–0.73)</b>	–	<b>0.09 (0.01–0.70)</b>	–
Inappropriate risk benefit profile	0.41 (0.15–1.37)	–	<b>0.22 (0.06–0.82)</b>	–	<b>0.13 (0.03–0.58)</b>	–
Insufficient scientific evidence with regard to efficiency and quality	0.43 (0.08–2.28)	–	0.14 (0.02–1.18)	–	0.13 (0.02–1.13)	–
Sufficiency of conventional therapy	<b>0.52 (0.28–0.96)</b>	–	0.79 (0.44–1.54)	–	0.68 (0.37–1.24)	–

<sup>a</sup>"Disapproval by supervisor" and "Previous regress claims" were not considered for calculating means of barrier strengths. The prescription of biologicals for the respective diseases (transformed by median split) was used as dependent variable. Significant factors in bold. The value "no barrier/does not apply" was used as reference. For multivariate analysis, backward selection with significance of  $p=0.05$  was used.

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

## **Anlage 2**

Daniela WEISS<sup>1</sup>  
 Linda TIZEK<sup>1,2</sup>  
 Georg ADLER<sup>3</sup>  
 Nadja BAUMGART<sup>3</sup>  
 Roland VOGEL<sup>4</sup>  
 Dirk MAASSEN<sup>5</sup>  
 Alexander ZINK<sup>1</sup>  
 Maximilian C. SCHIELEIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Technical University of Munich, School of Medicine, Department of Dermatology and Allergy, Munich, Germany

<sup>2</sup> Ludwig-Maximilians-University Munich, Institute for Medical Information Processing, Biometry, and Epidemiology, Munich, Germany

<sup>3</sup> Institute for Mental Health Studies (ISPG), Mannheim, Germany

<sup>4</sup> Winkhaus Vogel Tröster Lawyer Partnership, Munich, Germany

<sup>5</sup> Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V., Maxdorf, Germany

**Reprints:** MC Schielein  
 <maximilian.schielein@tum.de>

Article accepted on 06/10/2021

## Dermatology and medical law: the effect of legal issues on the treatment of patients in dermatological practices in southern Germany

**Background:** Usage of modern therapies in the treatment of chronic dermatological diseases has proven to be effective but associated with high costs. High therapy costs might raise legal issues and even lead to recourse claims. **Objectives:** To evaluate dermatologists' interests and knowledge in medical law and the occurrence of recourse claims, and to assess the impact of medical law on clinical practice. **Materials & Methods:** Dermatologists of the "Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V." participated in a web-based questionnaire study investigating the relationship between medical law and usage of modern therapies. The questionnaire was separated in two sub-polls carried out from 11/2016 to 12/2016 and 02/2017 to 03/2017, respectively. The first addressed general topics of medical law and the second specific legal topics, particularly recourse claims. **Results:** Overall, 76 dermatologists participated in the first and 66 in the second sub-poll. In the first sub-poll, 27.6% of participants attended a seminar on medical law within the last 12 months. Furthermore, 28.8% of the participants of the second sub-poll already experienced a previous recourse claim, and 26.3% of those stated feeling confident or rather confident on legal topics. This proportion was lower among those who had not experienced a recourse claim (17.0%). Overall, 73.7% of those who had a previous recourse claim changed their prescription behaviour as a direct consequence thereof. **Conclusion:** The study demonstrates a close relationship between medical law issues and the prescription behaviour of dermatologists working in private practices in southern Germany. Regular legal education would thus be beneficial for patient-centred care

**Key words:** dermatology, recourse claim, medical law, clinical practice, prescription behaviour, southern Germany

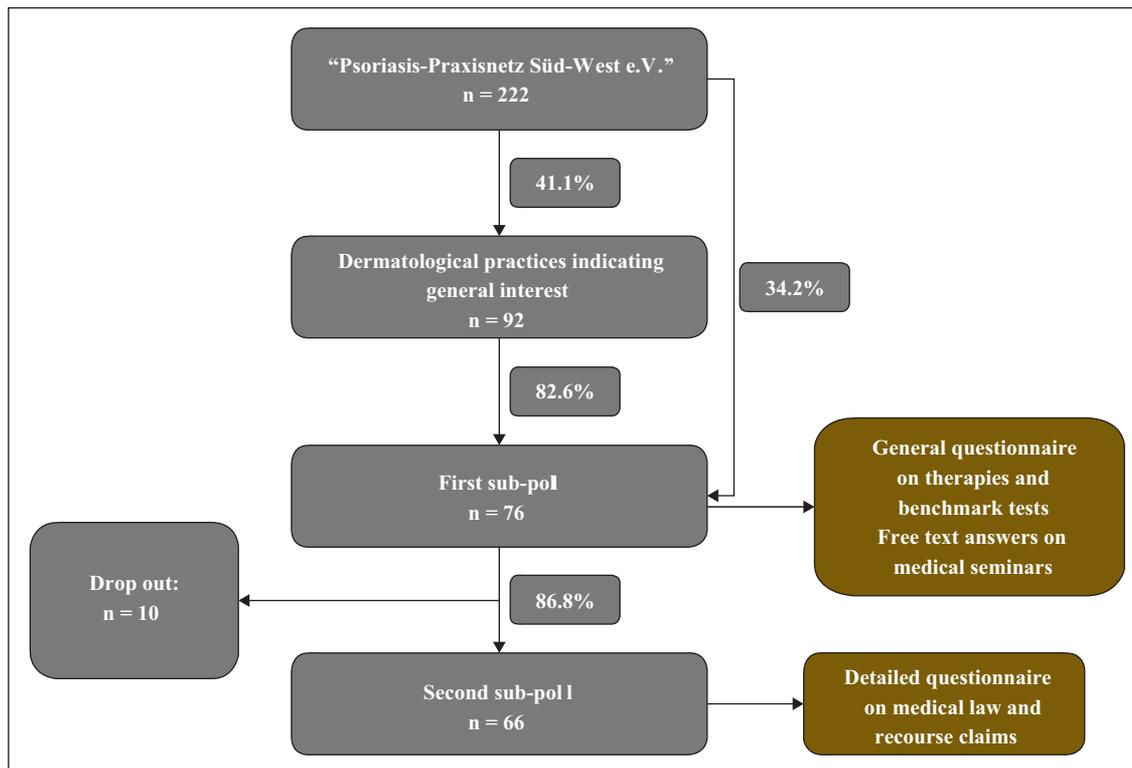
**P**soriasis, atopic dermatitis, and urticaria are chronic inflammatory skin diseases affecting many individuals [1-4]. The combined burden of symptoms and comorbidities [5-10] has a high socio-economic impact, resulting in substantial direct and indirect costs for health-care systems and society as a whole [11-13]. For moderate to severe forms of these diseases, modern therapies, including biologicals, are recommended by current guidelines and are therefore covered by patients' health insurances [14-20]. Several studies showed a cost-effectiveness advantage of biologicals in this regard [21-23].

Despite the benefits of biologicals, their prescription rates are still low [24, 25] and differ not only throughout Europe [26] but even within Germany [27]. These variations may be caused by patients' reluctance in consulting dermatologic practices [28] and by differing regulatory conditions in individual countries and provincial states within European countries [26, 27].

German national health regulations limit the prescription of costly medicaments such as biologicals. In case these regulations are not followed, physicians are subject to

benchmark testing, which is an audit carried out by a health insurance panel. In case of negative test outcomes, they are confronted with recourse claims. In Germany, regulatory issues such as fear of possible recourse claims, are a frequent concern. Additionally, high therapy costs and low reimbursements for patient management are stated as prevalent barriers [24, 26].

Research on recourse claim frequency and its impact on prescription of biologicals is rare. One potential way to prevent insecurities about legal issues among health care professionals and the related fear of a possible recourse claim is by strengthening knowledge regarding medical law [29]. However, before implementing targeted education on this complex context [30], it has to be determined whether dermatologists are concerned with legal issues and interested in further information on this topic. According to our knowledge, the link between legal issues and patient treatment has not been addressed in the existing literature. The aims of this study were to: (1) identify topics of medical law that are of interest to dermatologists; (2) evaluate the occurrence of recourse claims in dermatological



**Figure 1.** Schematic depiction of the study design.

practices; and (3) assess a potential association between medical law and the usage of modern therapies in south-western Germany.

## Methods

### Study design

Dermatologists from the “Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V.”, a union of 222 members in practices located in the south-western federal states of Germany including Bavaria, Baden-Wuerttemberg, Rhineland-Palatinate and Hesse, were asked whether they had a general interest to participate in a web-based cross-sectional study including topics of medical law. A questionnaire was developed by an expert panel consisting of two dermatologists, two psychiatrists, and a lawyer specialized in medical law. Subsequently, an electronic questionnaire, separated into two sub-polls Q1 and Q2, was programmed. While Q1 enquired about general medical law topics and was carried out from 11/2016 to 12/2016, Q2 covered specific legal topics, particularly in the context of recourse claims, and was carried out from 02/2017 to 03/2017 (figure 1).

### Questionnaire

The first sub-poll Q1 of the study focused on the perception of medical law, the utilization of medical law seminars, and self-stated interests and needs for future seminars. The survey contained open questions such as: “Which medical

law seminars did you attend within the last 12 months?”, “Which topics regarding law did you engage with within the last 12 months?”, and “Do you have unanswered questions on medical law?”. Physicians were asked to state up to three answers for each question. If more than three answers were listed, all were taken into account. Furthermore, information on the size of their private practices (number of physicians and number of nurses), the number of patients per quarter (“How many patients do you supervise per quarter?”), and the number of patients treated with biologicals (“How many patients treated with biologicals do you supervise at the moment?”) was assessed. The initial analyses of Q1 were used for the development of the second sub-poll Q2, in which physicians were asked to declare whether they had experienced a prior recourse claim. No questions were asked on causes of the recourse claim. They were also asked whether they felt confident regarding medical law topics (yes/no or 5-point Likert-scale), how often fear of a possible recourse claim affected their prescription behaviour (often/never, 4-point Likert-scale), and whether they changed their prescription behaviour due to a recourse claim (yes/no). Participant numbers differed between Q1 and Q2, as not all dermatologists participating in Q1 also participated in Q2.

### Statistics

General characteristics were analysed using descriptive statistics and stratified by physicians’ experience with prior recourse claims. Groups were compared using the unpaired t-test, Chi square test, and Fisher’s exact test, when applicable. The *p* value set for significance was <0.05. To

**Table 1.** Drop-out analysis for the first and second sub-poll.

	Q1 <sup>1</sup> [n = 76]	Q2 <sup>2</sup> [n = 66]	p value <sup>3</sup>
In which federal state is your practice?			
Bavaria	17 (22.4%)	15 (22.7%)	
Baden-Wuerttemberg	28 (36.8%)	25 (37.9%)	0.447
Hesse	11 (14.5%)	10 (15.2%)	
Rhineland-Palatinate	18 (23.7%)	15 (22.7%)	
Other	2 (2.6%)	1 (1.5%)	
How long have you been working as a dermatologist?			
Less than 10 years	13 (17.1%)	12 (18.2%)	1.000 <sup>3</sup>
More than 10 years	63 (82.9%)	54 (81.8%)	
How many physicians are working in your office?			
1 physician	22 (28.9%)	20 (30.3%)	0.415
2-3 physicians	31 (40.8%)	25 (37.9%)	
4 or more physicians	23 (30.3%)	21 (31.8%)	
How many nurses are working in your office?			
Less than 5 nurses	23 (30.3%)	21 (31.8%)	0.714 <sup>3</sup>
5 or more nurses	53 (69.7%)	45 (68.2%)	
How many patients do you treat within three months?			
Less than 1,000 patients	2 (2.6%)	2 (3.0%)	
1,001-2,000 patients	19 (25.0%)	17 (25.8%)	0.447
2,001-3,000 patients	22 (28.9%)	17 (25.8%)	
More than 3,000 patients	33 (43.4%)	30 (45.5%)	
Do questions about medical law influence your daily routine as a physician?			
Constantly	14 (18.4%)	11 (16.7%)	
Frequently	34 (44.7%)	29 (43.9%)	0.154
Rarely	26 (34.2%)	25 (37.9%)	
Never	2 (2.6%)	1 (1.5%)	

<sup>1</sup>Q1 = first sub-poll. <sup>2</sup>Q2 = second sub-pol. <sup>3</sup>P value calculated by Fisher's exact test between Q1 and Q2.

minimize bias due to dropouts between the two sub-polls, a drop-out analysis was performed. Word clouds were prepared for visualization of seminars attended in the past 12 months, topics medical law dermatologists faced during the last 12 months, and open questions on topics regarding medical law. Free text answers were categorized using an inductive approach. The size of the respective key word was proportional (square-rooted proportion) to the extent it was mentioned. IBM SPSS Statistics (Version 25, IBM Corporation, Armonk, USA) was used for all analyses and alpha error was set at 0.05.

## Results

### Participating physicians

Overall, 76 of the 222 contacted dermatologists (34.2%) participated in the first open sub-poll Q1, and 66 (29.7%) in the second sub-poll Q2 (figure 1). The drop-out analysis showed that there were no significant differences between the study populations of Q1 and Q2 ( $p > 0.05$ ). Most of the practices of the participating physicians were in Baden-Wuerttemberg (Q1: 36.8%, Q2: 37.9%;  $p = 0.447$ ) and most participants had more than 10 years of work experience (Q1:

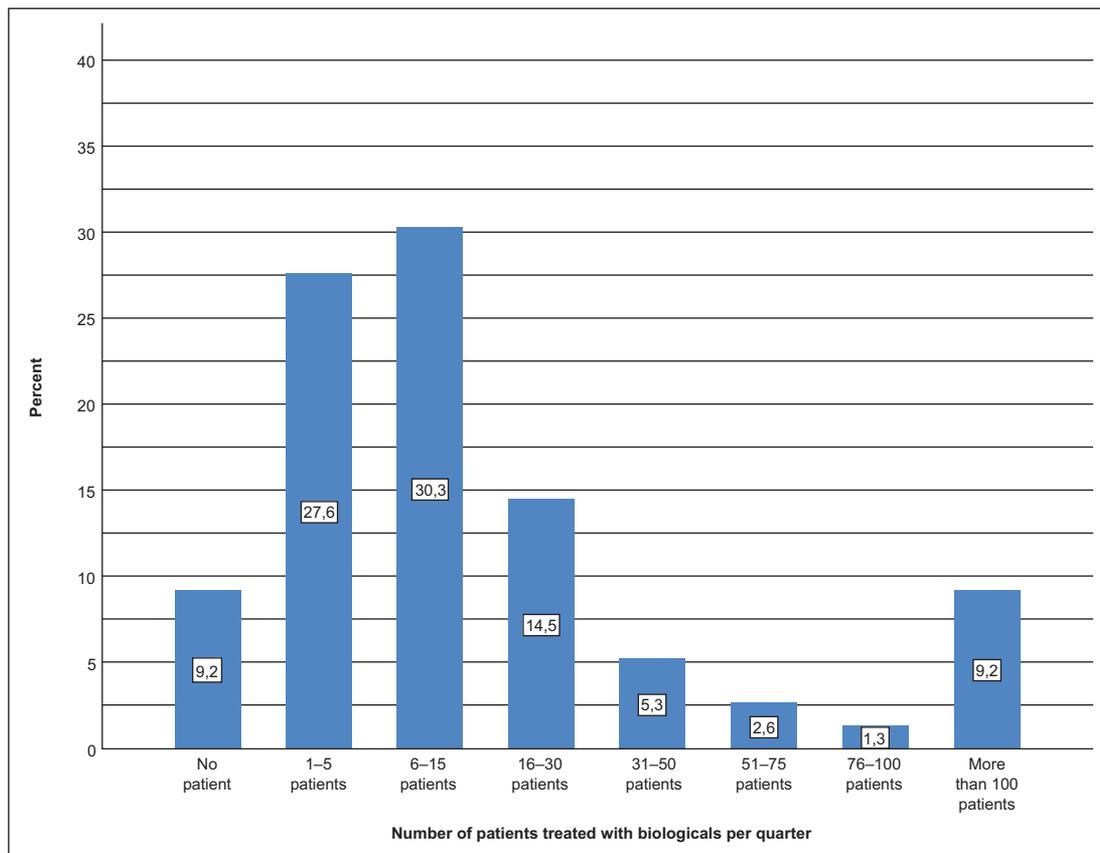
82.9%, Q2: 81.8%;  $p = 1.000$ ) (table 1). The size of the practices ranged from single-physician offices (Q1:28.9%, Q2: 30.3%) to those with four or more physicians (Q1: 30.3%, Q2: 31.8%;  $p = 0.415$ ) (table 1). Furthermore, nearly half of the dermatologists (Q1: 43.4%, Q2: 45.5%) reported treating more than 3,000 patients per quarter ( $p = 0.447$ ) (table 1).

### Therapeutic experience

More than 90% of the physicians of Q1 (69/76) reported treating patients with biologicals. Furthermore, 27.6% stated treating 1-5 patients, and 30.3% stated treating 6-15 patients with biologicals per quarter. Additionally, 9.2% stated treating more than 100 patients per quarter with biologicals (figure 2). Nearly all of the participants also had experience with alternative costly therapies, particularly with conventional anti-psoriatic systemic therapies (98.7%), specific hyposensitization (98.7%), and Toctino (94.7%) (supplementary figure 1).

### Relevant topics of medical law and seminars

Overall, 63.1% (48/76) of participants of Q1 and 60.6% (40/66) of participants of Q2 stated that questions related



**Figure 2.** Number of patients treated with biologicals by dermatologists participating in the first sub-poll per quarter.

to medical law constantly or frequently influenced their daily routine as physicians ( $p=0.154$ ). Only 2.6% (2/76) and 1.5% (1/66), respectively, did not report any influence related to medical law questions.

The most prevalent legal topics dermatologists reported being confronted with in the last 12 months were: topics on patient education, anti-corruption law, recourse and benchmark tests, and liability (figure 3A; supplementary table 1). The most open questions concerned the topics: patient education and recourse and benchmark tests (figure 3B). Among all participants of Q1, 27.6% (21/76) had attended a seminar on medical law within the last 12 months. Most of these physicians attended seminars on German anti-corruption law, hygiene regulations, and recourse claims (figure 3C).

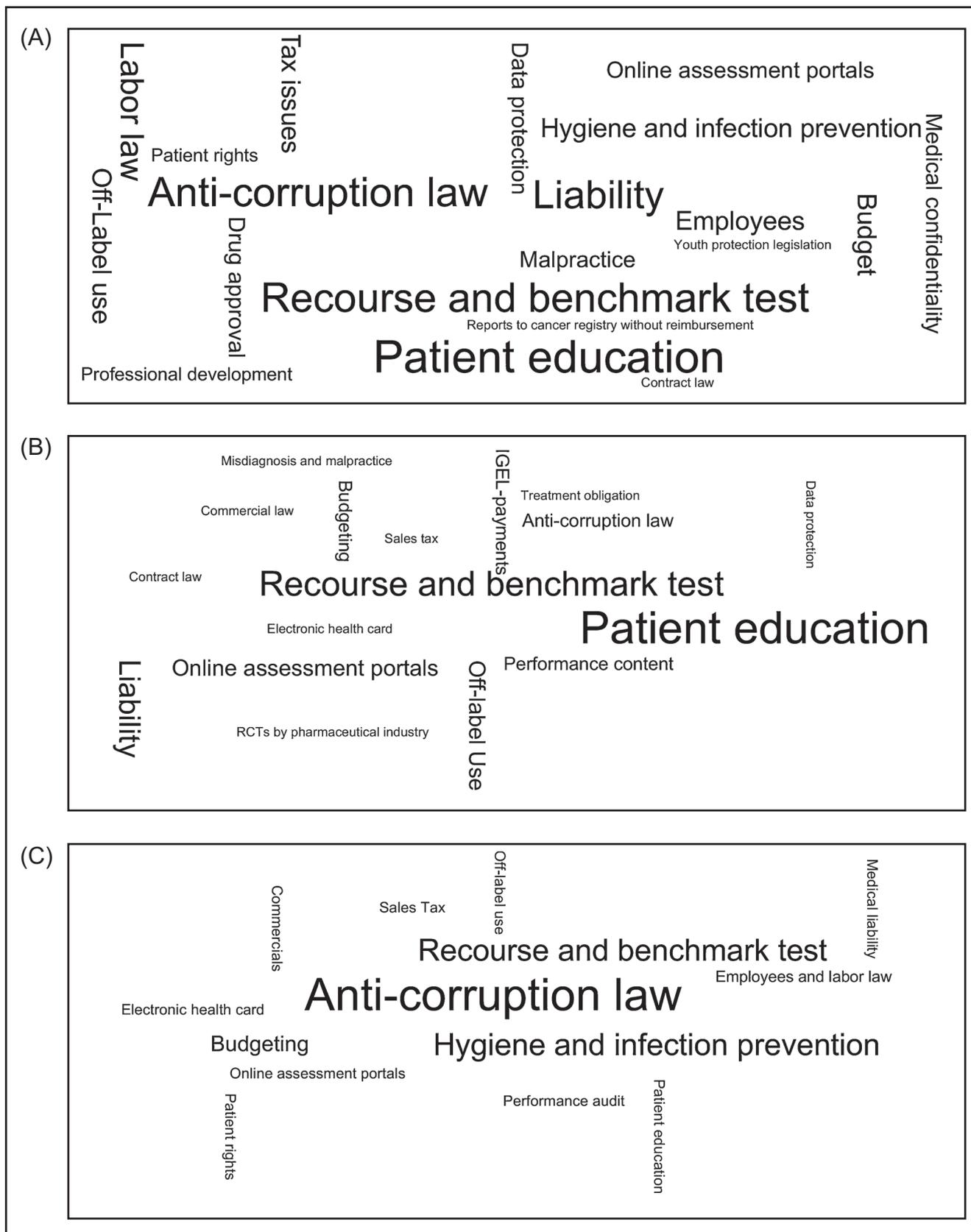
### Benchmark tests

Overall, 42.1% (32/76) of the participants of Q1 had experienced previous benchmark tests (figure 4A). The occurrence of benchmark tests, however, was not evenly distributed between federal states. In Bavaria, a relative majority (58.8%;  $n=10/17$ ) underwent benchmark testing. In Baden-Wuerttemberg, 46.4% ( $n=13/28$ ) and in Hesse, 45.5% ( $n=5/11$ ) were affected, whereas the proportion was lowest in Rhineland-Palatinate with only 22.2% ( $n=4/18$ ) (figure 4B). Thus, participating dermatologists in Bavaria were nearly three times more likely to report experiencing a benchmark test than dermatologists in Rhineland-Palatinate. Additionally, a majority of

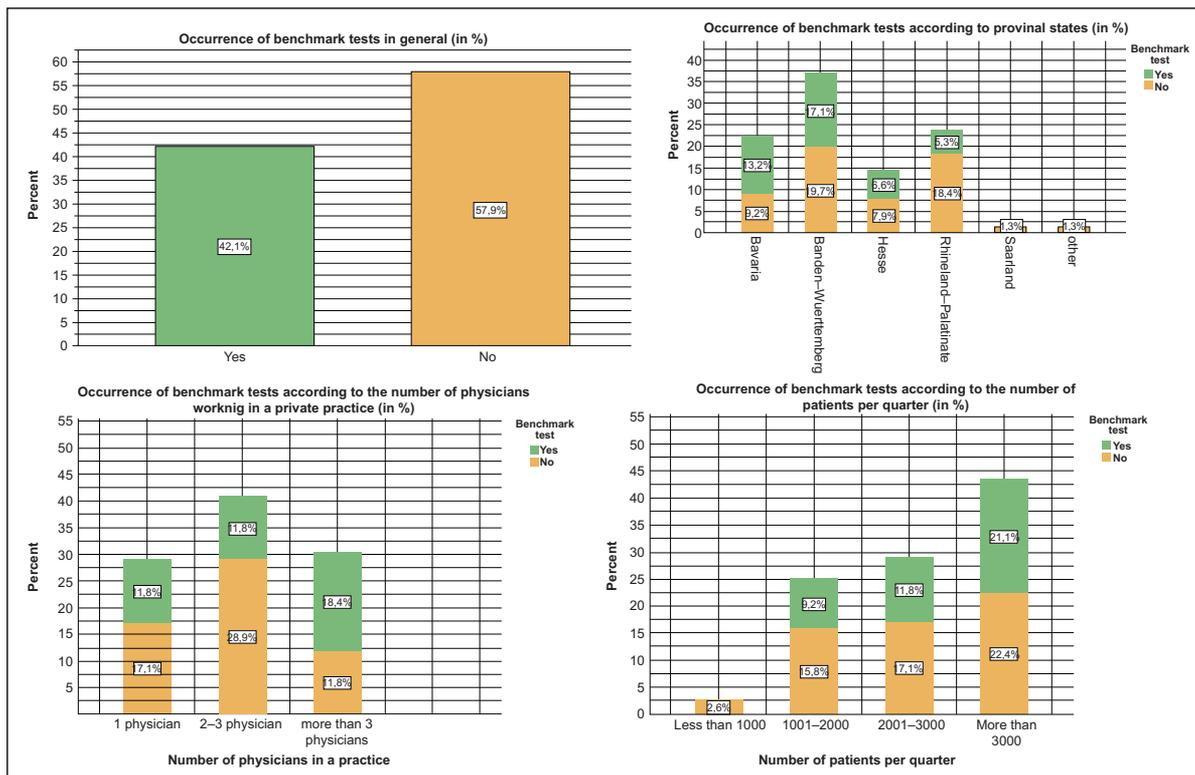
participants from practices with more than three physicians (60.9%,  $n=14/23$ ) experienced a benchmark test. Dermatologists from smaller practices reported less benchmark tests, namely 40.9% ( $n=9/22$ ) from single-physician practices and 29.0% ( $n=9/31$ ) of participants from practices with two to three physicians (figure 4C). Thus, dermatologists from larger practices with more than three physicians were substantially more likely to report experiencing benchmark tests than dermatologists in smaller practices. The occurrence of benchmark tests also correlated positively with the number of patients. Physicians who treated more than 3,000 patients with biologicals per quarter were more likely to report undergoing benchmark testing than physicians who treated less patients (figure 4D).

### Recourse claims

In Q2, participants ( $n=66$ ) were stratified based on whether or not they experienced a recourse claim. Overall, 28.8% ( $n=19$ ) reported experiencing a recourse claim, while 71.2% ( $n=47$ ) did not. A further stratification according to federal state showed that reports of experiencing recourse claims were highest in Bavaria with 46.7% ( $n=7/15$ ), followed by Hesse with 40% ( $n=4/10$ ). In other federal states, the reports of recourse claims were substantially lower, with 24.0% ( $n=6/25$ ) in Baden-Wuerttemberg and 13.3% ( $n=2/15$ ) in Rhineland-Palatinate ( $p=0.250$ ). The frequency of recourse claims did not substantially change with professional experience ( $p=0.732$ ). Physicians with professional experience of up to 10 years stated a frequency



**Figure 3.** Free text answers of dermatologists regarding questions on medical law (n = 76). For each question, zero to three answers could be given. Font size was proportional to frequency of entries on the topic (actual font size = square root of proportion x largest font size). **A)** Legal topics dermatologists were confronted with during the last 12 months (n = 88). **B)** Open questions on topics regarding medical law (n = 49). **C)** Professional development courses within the last 12 months (n = 30).



**Figure 4.** Occurrence of benchmark tests in the population of dermatologists participating in the first sub-poll ( $n = 76$ ); in general (A); according to provincial states (B); according to the number of physicians in a practice (C); and according to the number of patients per quarter (D).

of 33.3% ( $n = 4/12$ ), whereas physicians with professional experience of more than 10 years stated a frequency of 27.8% ( $n = 15/54$ ). For dermatologists working in larger practices with four or more physicians, the frequency was 42.9% ( $9/21$ ) and thus higher than for dermatologists working alone (20.0%,  $n = 4/20$ ) or in practices with two to three physicians (24.0%,  $n = 6/25$ ;  $p = 0.216$ ). In practices with less than five nurses, the frequency was 19.0% ( $4/21$ ), whereas in practices with five or more nurses, the frequency was higher with 33.3% ( $15/45$ ;  $p = 0.262$ ). For physicians treating more than 3,000 patients per quarter, the frequency was 40% ( $n = 12/30$ ;  $p = 0.272$ ) (table 2).

Overall, 26.3% ( $5/19$ ) of participants who already experienced a recourse claim and 17.0% ( $8/47$ ) of those who had not stated being confident or rather confident regarding medical law. In contrast, 36.8% ( $7/19$ ) of those who had already experienced a recourse claim and 42.6% ( $20/47$ ) of those who had not stated that they were not confident or rather not confident ( $p = 0.806$ ) (table 2).

Fear of a possible recourse claim had substantial influence on the prescription behaviour of the participants although the number of missing answers was rather high for this question, particularly in the group who had not yet experienced a recourse claim ( $23/47$ ; 48.9%). Notably, a lower percentage of responding dermatologists who had previously experienced a recourse claim ( $8/16$ ; 50.0%) reported a change in their prescription behaviour often or sometimes due to fear of a possible recourse claim, compared to those with no previous experience of a recourse claim ( $19/24$ ; 89.2%) (table 2).

Additionally, 73.7% ( $14/19$ ) of the dermatologists who previously experienced a recourse claim stated that fear of another recourse claim affects their prescription behaviour ( $p = 0.075$ ) (table 2). Of these, 12 claimed legal assistance which was successful in nine. Hence, 53% ( $10/19$ ) of the recourse claims were clearly not justified; further information in the other cases was unavailable.

## Discussion

The aims of the study were to evaluate the interest of office-based dermatologists from southern Germany in medical law and to identify the influence of legal issues on dermatological practice. Important topics in this respect are benchmark tests and recourse claims, which were shown to be common in the study population. Our results show that the fear of recourse claims had a substantial influence on prescription behaviour and thus on the treatment of patients. Recourse claims in Germany are only made in relation to the treatment of patients with statutory health insurance, constituting about 90% of the overall population. Treatment costs are reimbursed according to an agreement between the physician and the health insurance company. Notably, off-label use of biologicals is not reimbursed according to the guidelines. In case the treatment costs are not considered justified, the health insurance company will perform a benchmark test and, based on its outcome, raise recourse claims. This, however, does not apply to private patients,

**Table 2.** General population and descriptive analysis of dermatologists participating in the second sub-poll Q2.

	Total [n = 66]	Previous experience of a recourse claim [n (%)]	No previous experience of a recourse claim [n (%)]	p value	Relative risk of recourse claim
	<b>66 (100%)</b>	<b>19 (28.8%)</b>	<b>47 (71.2%)</b>	-	-
In which federal state is your practice?					
Bavaria	15 (22.7%)	7 (36.8%)	8 (17.0%)	0.250	46.7%
Baden-Wurttemberg	25 (37.9%)	6 (31.6%)	19 (40.4%)		24.0%
Hesse	10 (15.2%)	4 (21.1%)	6 (12.8%)		40.0%
Rhineland-Palatinate	15 (22.7%)	2 (10.5%)	13 (27.7%)		13.3%
Other	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (2.1%)		0%
How long have you been working as a dermatologist?					
Up to 10 years	12 (18.2%)	4 (21.1%)	8 (17.0%)	0.732 <sup>2</sup>	33.3%
More than 10 years	54 (81.8%)	15 (78.9%)	39 (83.0%)		27.8%
How many physicians are working in your office?					
1 physician	20 (30.3%)	4 (21.1%)	16 (34.0%)	0.216	20.0%
2-3 physicians	25 (37.9%)	6 (31.6%)	19 (40.4%)		24.0%
4 or more physicians	21 (31.8%)	9 (47.4%)	12 (25.5%)		42.9%
How many nurses are working in your office?					
Less than 5 nurses	21 (31.8%)	4 (21.1%)	17 (36.2%)	0.262 <sup>2</sup>	19.0%
5 or more nurses	45 (68.2%)	15 (78.9%)	30 (63.8%)		33.3%
How many patients do you treat within three months?					
Less than 1,000 patients	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (4.3%)	0.272	0%
1,001-2,000 patients	17 (25.8%)	4 (21.1%)	13 (27.7%)		23.5%
2,001-3,000 patients	17 (25.8%)	3 (15.8%)	14 (29.8%)		17.6%
More than 3,000 patients	30 (45.5%)	12 (63.2%)	18 (38.3%)		40.0%
Do questions about medical law influence your daily routine as a physician?					
Constantly	11 (16.7%)	3 (15.8%)	8 (17.0%)	0.905	-
Frequently	29 (43.9%)	8 (42.1%)	21 (44.7%)		-
Rarely	25 (37.9%)	8 (42.1%)	17 (36.2%)		-
Never	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (2.1%)		-
Do you feel confident regarding medical law topics?					
Yes	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (2.1%)	0.806	-
Partially	12 (18.2%)	5 (26.3%)	7 (14.9%)		-
Ambivalent	26 (39.4%)	7 (36.8%)	19 (40.4%)		-
Not really	24 (36.4%)	6 (31.6%)	18 (38.3%)		-
No	3 (4.5%)	1 (5.3%)	2 (4.3%)		-
How often does the fear of a possible recourse claim affect your prescription behaviour? <sup>1</sup>					
Often	4 (10.0%)	0 (0%)	4 (16.7%)	0.075 <sup>1</sup>	-
Sometimes	23 (57.5%)	8 (50.0%)	15 (62.5%)		-
Rarely	11 (27.5%)	6 (37.5%)	5 (20.8%)		-
Never	2 (5.0%)	2 (12.5%)	0 (0%)		-
Missing data	26 (39.4%)	3 (15.8%)	23 (48.9%)		-
Did you change your prescription behaviour due to a recourse claim?					
Yes	N/A	14 (73.7%)	N/A	N/A	-
No	N/A	5 (26.3%)	N/A		-

<sup>1</sup> Percentages reported exclude missing values. <sup>2</sup> P value calculated by Fisher's exact test between Q1 and Q2.

constituting about 10% of the population. Here, the patients themselves are charged with the treatment costs and have to request reimbursement from their insurance company. In Switzerland, the situation is similar to that in Germany. Recourse claims against office-based physicians are possible in cases where economic anomalies are detected by a benchmark test. In contrast thereto, recourse claims can be actively avoided in Austria since reimbursement for a therapy with costly medication must be requested upfront by an office-based physician.

Legal topics were reported to play a substantial role in dermatologists' daily practice but only about a quarter of them had attended a legal seminar in the past 12 months. The legal seminars attended were mostly related to the topic of anti-corruption law, which did not represent the most frequently reported topic of law the physicians were confronted with and left them with open questions. Thus, more courses of high quality covering selected legal topics of interest should be offered. Among these, the topic of recourse claims and benchmark tests appears to be particularly relevant. Improving knowledge of these topics could positively influence patient-centred care. Consequently, better communication and adaption could provide benefit. To our knowledge, no previous studies are available on the topic of legal seminars relating to benchmark tests and recourse claims.

About 40% of the participants of the first sub-poll had already experienced benchmark tests for possible non-compliance regarding the prescription of costly medication such as biologicals. The frequency of benchmark tests was not evenly distributed among the study participants. In Bavaria, the relative occurrence of benchmark tests was more than three times higher than in Rhineland-Palatinate, raising the question of whether cost regulations for dermatologists are handled differently in individual German federal states, however, we have not found scientific literature on this matter. Thus, further studies are recommended.

Notably, the frequency of benchmark tests was higher for dermatologists in larger practices and for dermatologists treating high numbers of patients. Cost management may become complex for these groups of dermatologists, leading to potential conflicts with cost regulations.

Most participants in the first sub-poll recognized that questions of medical law had at least some influence on their daily routine. This confirms that legal education is important for physicians as shown by a previous pilot study [31].

About 30% of the dermatologists participating in the second sub-poll had been confronted with recourse claims, illustrating the relevance of this topic for practicing dermatologists. As with benchmark tests, the occurrence of recourse claims was not evenly distributed among the study population and appears to be higher in Bavaria and Hesse than in Baden-Wuerttemberg and Rhineland-Palatinate. This is in accordance with previous findings showing that dermatologists in Bavaria reported high costs of therapy, low reimbursements, and fear of possible recourse as barriers for guideline-compliant prescription of biologicals for psoriasis and urticaria [24]. Increased legal training during medical education, as practiced in Australia and the United States [29], might reduce these barriers and contribute to a more adequate prescription of biologicals to patients suffering from severe forms of dermatological diseases. In addition, efforts need to be undertaken to increase the accep-

tance of biologicals by health insurance authorities, as they were found to be cost effective in the long term [21-24]. These efforts may be supported by the introduction of biosimilars which will lead to a decrease in therapy costs [32]. For Etanercept and Infliximab, for which biosimilars are already available, price reductions of 19% and 25% compared to the originator products have been reported [33].

### Study limitations and strength

Potential limitations of the study include self-selection bias, as only members of the network "Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e.V." were invited to participate and a bias for participation of physicians previously confronted with legal topics cannot be excluded. Furthermore, the number of participants was relatively small considering the more than 1,000 dermatologists practising in Bavaria [34] and Baden-Wuerttemberg [35]. Thus, we cannot ascertain representability and believe that this might not have been achieved. However, as this study was based on preliminary experimental evaluation, significance and generalizability were not primary aims. Despite an initial response rate of only 41.1% ( $n = 92/222$ ), follow-up response rates were high both for the first sub-poll (82.6%,  $n = 76/92$ ) and the second sub-poll (86.8%,  $n = 66/76$ ). Additionally, there was a low drop-out rate between the first and second sub-polls with no significant difference between the participants in both sub-polls, allowing for a combined evaluation of both sub-polls. Furthermore, a broad spectrum of participants regarding practice size and professional experience was covered. Nevertheless, a non-response error due to a response rate of less than 50% cannot be excluded and may have led to a bias regarding the results [36].

### Conclusion

This study demonstrates a substantial influence of medical law on the prescription behaviour of dermatologists working in private practices in southern Germany. This may be due to being confronted with recourse claims after prescribing costly therapies, such as biologicals. Additionally, many of the participating dermatologists stated that they were not confident regarding medical law topics. Thus, there is a substantial need for further legal education, which can be beneficial for patient-centred care. Future efforts should also focus on increasing the frequency of systemic therapies, as recommended by national and international guidelines, for the treatment of moderate-to-severe dermatological diseases. ■

**Disclosures.** *Financial support:* Parts of this study were financially supported by an unrestricted research grant from Novartis Pharma GmbH.

*Conflicts of interest:* LT was financially supported for the presentation of scientific posters and received unrestricted research grants by Novartis Pharma GmbH. MCS has been an advisor and/or received speaker's honoraria and/or received grants and/or participated in clinical trials for Novartis Pharma GmbH. AZ has been an advisor and/or received speaker's honoraria and/or received grants and/or participated in clinical trials for Novartis Pharma GmbH.

## Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1684/ejd.2022.4265. Table S1 Free text answers from dermatologists regarding questions on medical law ( $n=76$ ). For each question, zero to three answers could be given. Figure S1 Experience of costly therapies in dermatologists participating in the first sub-poll.

## References

1. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7: e39803.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133: 377-85.
3. Balp MM, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29: 630-6.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66: 317-30.
5. Zink A, Ruth M, Schuster B, Darsow U, Biedermann T, Stander S. Pruritus in Germany – a Google search engine analysis. *Hautarzt* 2019;70: 21-8.
6. Balieva F, Kupfer J, Lien L, et al. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D: a European multicentre study in 13 countries. *Br J Dermatol* 2017;176: 1170-8.
7. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017;72: 2005-16.
8. Zink A, Herrmann M, Fischer T, et al. Addiction: an underestimated problem in psoriasis health care. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31: 1308-15.
9. Richard MA, Barnette T, Horreau C, et al. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27: 2-11.
10. Ferreira BI, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9: 36-43.
11. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the global burden of disease study 2013. *JAMA Dermatol* 2017;153: 406-12.
12. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2018;78: 54-61.e1.
13. Zink AGS, Arents B, Fink-Wagner A, et al. Out-of-pocket costs for individuals with atopic eczema: a cross-sectional study in nine European countries. *Acta Derm Venereol* 2019;99: 263-7.
14. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32: 850-78.
15. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32: 657-82.
16. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16: 645-69.
17. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 2 – Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16: 806-13.
18. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29: 2277-94.
19. Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30: 25-32.
20. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73: 1393-414.
21. D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, et al. Cost and cost effectiveness of treatments for psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2018;36: 567-89.
22. Puig L, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E. Incremental cost-effectiveness ratio analysis of biologic treatments for psoriasis at clinically significant evaluation time points. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105: 951-3.
23. Guknecht M, Krensel M, Augustin M. Health economic analyses of psoriasis management: a systematic literature search. *Arch Dermatol Res* 2016;308: 601-16.
24. Schielein MC, Tizek L, Rotter M, Konstantinow A, Biedermann T, Zink A. Guideline-compliant prescription of biologicals and possible barriers in dermatological practices in Bavaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32: 978-84.
25. Augustin M, Holland B, Dartsch D, Langenbruch A, Radtke MA. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology* 2011;222: 363-74.
26. Nast A, Mrowietz U, Kragballe K, et al. Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis – a multinational cross-sectional study. *Arch Dermatol Res* 2013;305: 899-907.
27. Radtke MA, Augustin J, Blome C, et al. How do regional factors influence psoriasis patient care in Germany? *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8: 516-24.
28. Schielein MC, Tizek L, Seifert F, Biedermann T, Zink A. Health care of chronic inflammatory skin diseases: do affected individuals seek dermatological care? *Hautarzt* 2019;70: 875-82.
29. Koehler N, McMenamin C. How relevant is undergraduate medical law teaching to clinical practice? A graduates' perspective. *J Law Med* 2012;20: 380-90.
30. Freckelton I. Health law: the past and the future. *J Law Med* 2018;25: 869-93.
31. Evans A, Refrow-Rutala D. Medico-legal education: a pilot curriculum to fill the identified knowledge gap. *J Grad Med Educ* 2010;2: 595-9.
32. Nast A, Rosumeck S, Seidenschner K. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13: 294-300.
33. Gerdes S, Mrowietz U, Augustin M, et al. Biosimilars in Dermatology – theory becomes reality. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16: 150-60.
34. Kassenärztliche Vereinigung Bayern. Versorgungsatlas Hautärztle, 2020. [https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/UeberUns/Versorgung/KVB-Versorgungsatlas\\_Hautaerzte.pdf](https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/UeberUns/Versorgung/KVB-Versorgungsatlas_Hautaerzte.pdf) (accessed 11 Nov 2020).
35. Bundesärztekammer. Ärztinnen/Ärzte nach Facharztbezeichnungen und Tätigkeiten. Tabelle: 3.0 Baden-Württemberg, 2019. <https://www.aerztekammer-bw.de/40presse/05aerzttestatistik02.pdf> (accessed 11 Nov 2020).
36. Audibert C, Glass D, Johnson TP. Method and transparency of online physician surveys: an overview. *Survey Methods: Insights from the Field*. 2020. <https://surveyinsights.org/?p=12496>

## **Supplementary material**

**Supplementary table 1.** Free text answers from dermatologists regarding questions on medical law ( $n=76$ ). For each question, zero to three answers could be given.

Question	Topic	Number of entries	Relative frequency	Font size
<i>Legal topics dermatologists were confronted with during the last 12 months.</i>	Patient education	12	1.00	26
	Anti-corruption law	10	0.83	23.7
	Recourse and benchmark test	10	0.83	23.7
	Liability	9	0.75	22.5
	Labour law	6	0.50	18.4
	Budget	4	0.33	15
	Off-label use	4	0.33	15
	Employees	4	0.33	15
	Tax issues	4	0.33	15
	Hygiene and infection prevention	4	0.33	15
	Malpractice	3	0.25	13
	Data protection	3	0.25	13
	Online assessment portals	3	0.25	13
	Medical confidentiality	3	0.25	13
	Drug approval	3	0.25	13
	Professional development	2	0.17	10.6
	Patient rights	2	0.17	10.6
	Contract law	1	0.08	7.5
	Youth protection legislation	1	0.08	7.5
<b>Total</b>	<b>88</b>			
<i>Open questions on topics regarding medical law.</i>	Patient education	12	1.00	26
	Recourse and benchmark test	9	0.75	22.5
	Liability	5	0.42	16.8
	Off-label use	3	0.25	13
	Online assessment portals	3	0.25	13
	Budgeting	2	0.17	10.61
	Anti-corruption law	2	0.17	10.61
	IGEL payments	2	0.17	10.61
	Performance content	2	0.17	10.61
	Data protection	1	0.08	7.51
	Misdiagnosis and malpractice	1	0.08	7.51
	Reported to cancer registry without reimbursement	1	0.08	7.51
	Treatment obligation	1	0.08	7.51
	Electronic health card	1	0.08	7.51
	RCTs by pharmaceutical industry	1	0.08	7.51
	Commercial law	1	0.08	7.51
	Contract law	1	0.08	7.51
	Sales tax	1	0.083	7.51
<b>Total</b>	<b>49</b>			
<i>Professional development courses within the last 12 months.</i>	Anti-corruption law	9	1.00	26
	Hygiene and prevention of infection	4	0.44	17.3
	Recourse and benchmark test	4	0.44	17.3

	Budgeting	2	0.22	12.3
	Employees and labour law	2	0.22	12.3
	Sales tax	1	0.11	8.7
	Commercials	1	0.11	8.7
	Online assessment portals	1	0.11	8.7
	Patient rights	1	0.11	8.7
	Performance audit	1	0.11	8.7
	Off-label use	1	0.11	8.7
	Electronic health card	1	0.11	8.7
	Medical liability	1	0.11	8.7
	Patient education	1	0.11	8.7
	<b>Total</b>	<b>30</b>		

**Supplementary figure 1.** Experience of costly therapies in dermatologists participating in the first sub-poll.

