

Jahrgang 38

Nummer 5/2016

Therapie der Rosazea (A. Röllin) 17

Bei der Rosazea ist das Vermeiden auslösender Faktoren wichtig. Eine papulopustulöse Rosazea wird lokal am besten mit Metronidazol oder Azealinsäure behandelt. Ist eine systemische Therapie notwendig, so ist Doxycyclin das Mittel der Wahl. Die Behandlung anderer Rosazea-Formen ist schwieriger und oft unbefriedigend.

Update

Therapie der Rosazea

A. Röllin

Die Rosazea ist eine chronische Hauterkrankung des mittleren Lebensalters. Sie ist charakterisiert durch ein chronisch-entzündliches Exanthem des Gesichtes, welches typischerweise symmetrisch die Wangen, die Nase, das Kinn und die zentrale Stirne befällt. Die Angaben zur Prävalenz der Erkrankung variieren je nach untersuchter Population und Art der zugrundeliegenden epidemiologischen Methode zwischen 2 und 10%. Die Erkrankung tritt bei Frauen und bei Menschen mit hellem, nordischem Hauttyp deutlich häufiger auf.^{1,2}

Obwohl seit unserer letzten Übersicht zu diesem Thema vor 25 Jahren neue Erkenntnisse gewonnen wurden, ist die Ursache der Rosazea noch immer nicht restlos geklärt.³ Heute geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem eine gesteigerte Immunerkennung der Keratinozyten und die übermäßige Produktion von antimikrobiellen Peptiden, insbesondere von Cathelicidin LL-37, eine Schlüsselrolle spielen. Verschiedene Faktoren – wie UV-Einstrahlung, gestörte Barrierefunktion der Haut, vermehrte Talgdrüsenaktivität (Seborrhoe), Besiedelung mit Demodex-Milben u.a. – führen bei genetisch prädisponierten Personen zur vermehrten Produktion von Cathelicidinen und anderen Entzündungsproteinen, die ihrerseits eine chronische Entzündungsreaktion und neurovaskuläre Dysregulation zur Folge haben.^{4,5}

Seit 2002 existiert eine international akzeptierte Einteilung in vier Unterformen. Die *erythematös-teleangiektatische Form* der Rosazea zeichnet sich entweder durch ein anfallsartiges Erröten (Flush) oder eine persistierende Hautrötung und Teleangiektasien aus. Bei der *papulopustulösen Form* treten neben einer dauerhaften Hautrötung anfallsartig entzündliche Veränderungen wie Papeln und Pusteln auf. Diese beiden ersten Formen können von unangenehmen Sensationen wie Brennen und/oder Stechen der Haut begleitet sein.

Die *phymatöse Form*, die fast ausschliesslich bei Männern vorkommt, ist selten. Dabei führen diffuse, teilweise knotenför-

mige Hautverdickungen zu stark deformierenden Gewebevermehrungen. Am bekanntesten ist das Rhinophym (Knollennase), seltener können ähnliche Hautveränderungen auch Kinn, Ohren oder Stirne befallen. Bei etwa 20% (3-58% je nach Studie) der Personen, welche an einer dieser drei Formen leiden, sind zusätzlich die Augen befallen (*okuläre Form*). Letztere kann aber auch isoliert auftreten und manifestiert sich meist als Blepharitis und oder Konjunktivitis, selten als Skleritis oder Keratitis.⁶

Die Diagnose erfolgt durch die klinische Beurteilung, es gibt keine Zusatzuntersuchung, mit der die Diagnose gesichert werden könnte. Aufgrund der unspezifischen histologischen Veränderungen dient eine Hautbiopsie nur zum Ausschluss von anderen Erkrankungen. Wichtigste *Differentialdiagnose* ist die Akne – diese tritt allerdings meist im früheren Lebensalter auf und typischerweise sind dabei auch Komedonen vorhanden, die nicht zum Krankheitsbild der Rosazea gehören. Weitere wichtige Differentialdiagnosen sind periorale Dermatitis, Steroidakne (welche beide teilweise ebenfalls zum Formenkreis der Rosazea gezählt werden), chronische UV-Schädigung, seborrhoische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Karzinoidyndrom, sowie kutaner oder systemischer Lupus erythematodes.^{7,8}

Allgemeine Anmerkungen zu Rosazea-Behandlung

Da die genaue Ursache der Rosazea ungeklärt ist, sind die meisten Behandlungen empirisch hergeleitet und es werden häufig Substanzen verwendet, welche für diese Indikation gar nicht offiziell zugelassen sind («off label use», siehe Tabelle 2). Ihre Wirkung kann auch nur selten mit kontrollierten Studien guter Qualität belegt werden.⁹ Die oben erwähnte Einteilung hilft bei der Wahl einer geeigneten Therapie, da nicht alle Rosazea-Typen auf jede Therapie ansprechen.

Ähnlich wie die Behandlung der Akne braucht auch diejenige der Rosazea Geduld; in der Regel dauert es 4 bis 6 Wochen, bis eine Verbesserung sichtbar ist. Ganz besonders gilt dies für die lokale Therapie, die bei leichtgradigeren Symptomen meist genügt. In hartnäckigeren Fällen kann eine systemische oder die Kombination von lokaler und systemischer Therapie notwendig werden.^{2,10}

Nicht-medikamentöse Massnahmen

Potentielle Triggerfaktoren, die die Rosazea verstärken können, sollen soweit möglich gemieden werden (siehe Tabelle 1). Das

Tabelle 1: Mögliche auslösende Faktoren

- Bestimmte Lebensmittel: Käse, Schokolade, scharfe Gewürze, Sojasauce, Vanille, Milchprodukte, Leber
- Bestimmte Getränke: Rotwein, Alkohol, warme Getränke
- Reizstoffe: Seifen, Schälmittel, Kosmetika
- Medikamente: Niacin, Kalziumantagonisten, Nitroglycerin, lokale Steroide, Aceton, Alkohol
- Wärme: Sauna, heisse Duschen und Bäder, Wärmelampen
- Wetterbedingungen: UV-Strahlung, Temperaturextreme (heiss und kalt), starker Wind
- Emotionen: Wut, Stress, Angst, Schamgefühle
- Körperliche Aktivität
- Menopause
- Koffeinentzug
- Nikotinabusus, Luftverschmutzung

Führen eines Symptomtagebuches kann dabei helfen, die im Einzelfall relevanten Trigger zu eruieren.

Da die UV-Exposition als einer der wichtigsten Trigger gilt und eine chronische UV-Schädigung zu ähnlichen Veränderungen wie diejenigen der erythematös-teleangiektatischen Rosazea führt, gehört ein adäquater *Sonnenschutz* zu den wichtigsten Allgemeinmassnahmen. Es werden breitkrempige Sonnenhüte und Sonnenschutzmittel mit einem Schutzfaktor von mindestens 30 empfohlen.

Die lokale Applikation von Steroiden sollte vermieden werden. Da eine gestörte Barrierefunktion der Haut die Entzündungsreaktion bei Rosazea verstärken kann, wird eine Hautpflege empfohlen, welche die natürliche Barrierefunktion der Haut unterstützt. Dabei sollten zu sehr irritierend oder austrocknend wirkende Substanzen sowie potentielle Kontaktallergene vermieden werden. Auch zu fettige, okkludierende Grundlagen sind kontraproduktiv. Obwohl diverse Hautpflegeprodukte und Kosmetika spezifisch zum Einsatz bei Rosazea angepriesen werden, existieren keine vergleichenden Studien, die wissenschaftlichen Standards genügen und die Überlegenheit eines spezifischen Produktes belegen würden.^{7,8,10}

Ähnliches gilt für die unzähligen phytotherapeutischen und anderen «natürlichen» Produkte, die für die Rosazea-Behandlung propagiert werden. Zwar gibt es Studien zu einzelnen Substanzen wie z.B. Chrysanthellum indicum (Herbst- oder chinesische Chrysantheme), aber die Studien sind zu meist von fraglicher Qualität und die untersuchten Substanzen sind kommerziell nicht oder nicht in standardisierter Form erhältlich.¹¹

Bei optisch stark störenden Veränderungen helfen kosmetische Massnahmen: Hauttönungen mit grünlichem oder gelblichem Farbstich vermögen leichte Rötungen zu kaschieren, bei stärkeren Rötungen und Teleangiektasien kann ein deckendes Make-Up hilfreich sein.^{7,10}

Lokale Therapie

Bereits seit Jahrzehnten verwendet und bis vor kurzem das einzige in der Schweiz spezifisch zur Lokalbehandlung der Rosazea zugelassene Medikament ist *Metronidazol*. Es ist in verschiedenen galenischen Formen und Konzentrationen erhältlich (siehe Tabelle 2), wobei keine der Darreichungsformen den anderen überlegen zu sein scheint. Seine Wirkung gegen-

über Placebo ist zwar anhand von Doppelblindstudien belegt, doch es wirkt nur gegen die entzündlichen Veränderungen der papulopustulösen Form und der genaue Wirkmechanismus bleibt unklar. Neben der bekannten antiinfektiösen Wirkung werden auch entzündungshemmende Mechanismen diskutiert. Aufgrund der minimalen systemischen Resorption sind die zahlreichen Probleme von oralem Metronidazol (verschiedene Interaktionen u.a. mit oraler Antikoagulation, Plazentagängigkeit, Antabuseffekt, Blutbildveränderungen, Neuropathien) für die lokale Applikation nicht relevant.^{9,12}

Azelainsäure (Skinoren®) gehört in vielen Ländern ebenfalls zu den Standardtherapeutika bei Rosazea. In der Schweiz ist das Mittel offiziell nur zur Behandlung der Akne zugelassen. Die Wirkung bei papulopustulöser Rosazea ist mit derjenigen von Metronidazol vergleichbar, der genaue Wirkmechanismus ebenfalls unklar. Gemäss den wenigen Studien, in welchen die beiden Medikamente direkt miteinander verglichen wurden, ist keines der beiden eindeutig überlegen. Grundsätzlich ist auch Azelainsäure gut verträglich, Reizungen der Haut sind allerdings etwas häufiger als mit Metronidazol. Zudem kann es zu (meist vorübergehenden) unangenehmen sensorischen Symptomen wie Brennen, Stechen oder Kribbeln ohne nachweisbare lokale Reizung kommen.^{9,12}

Aufgrund von Einzelfall-Berichten wird eine ganze Reihe von weiteren Medikamenten eingesetzt, die offiziell für die Behandlung der Rosazea nicht zugelassen sind, darunter *diverse Aknetherapeutika* (Schwefelverbindungen, Benzoylperoxid, lokale Makrolide, lokale Retinoide, Adapalen) sowie *lokale Kalzineurininhibitoren* (Tacrolimus, Pimecrolimus). Für keines dieser Medikamente kann aber ein eindeutiger Nutzen belegt werden. Zudem wurden beispielsweise bei Kalzineurininhibitoren auch Verschlechterungen oder Krankheitsinduktionen beschrieben. Während je nach Begleiterkrankungen und Umständen mit einzelnen Substanzen ein empirischer Behandlungsversuch durchaus gerechtfertigt sein kann, so ist die unreflektierte Verwendung von lokalen Makroliden wegen der Gefahr der Resistenzbildung unbedingt zu vermeiden.^{7,9,12}

Die bis jetzt erwähnten Medikamente haben den Nachteil, dass sie alle nur auf die papulopustulöse Form der Rosazea wirken. Seit 2015 ist in der Schweiz *Brimonidin* (Mirvaso®) zur Behandlung des persistierenden Gesichtserythems bei Rosazea zugelassen.¹³ Es handelt es sich dabei um einen Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten, der schon längere Zeit in Form von Augentropfen zur Behandlung des Glaukoms verwendet wird. Bereits 2007 wurde über eine Fallserie berichtet, in welcher der Alpha-1-Agonist Oxymetazolin – bei uns als abschwellende Nasentropfen (Nasivin® u.a.) erhältlich – in ähnlicher Art und Weise erfolgreich angewendet wurde.¹⁴ Im Moment laufen Zulassungsstudien, um auch diese Substanz für die Behandlung der Rosazea zu vermarkten.

Die gefässerengende Wirkung von Brimonidin, welche in einer verminderten Gesichtsrötung resultiert, setzt innerhalb von etwa 30 Minuten ein und dauert bis zu 12 Stunden an (maximale Wirkung nach 3-6 Stunden).^{15,16}

Neben lokalen Reizsymptomen wie Brennen, Jucken usw. kann auch eine übermässige Bleichwirkung auftreten. Bis jetzt wurde keine Tachyphylaxie beschrieben, gemäss Einzelfallberichten ist hingegen eine Verschlechterung kurz nach der Applikation oder ein ausgeprägtes Rebound-Erythem möglich.^{13,17,18}

Tabelle 2: In der Schweiz erhältliche Medikamente zur Behandlung der Rosazea

Substanz	Darreichungsform	Dosierung	Kosten/Mt.*
Lokalthherapie			
Metronidazol	0,75% Gel (Rozex®, Nidazea Gel Widmer®)	2x täglich	9.55
	1% Crème (Rosalox®)	2x täglich	12.55
	2% Crème (Perilox®)	2x täglich	14.95
Azelainsäure	15% Gel oder 20% Crème (Skinoren®)	(1-)2x täglich 0,5 g	20.05
Brimonidin	Gel 0,33% (Mirvaso®)	1x täglich 1 g	69.50
Systemisch			
Doxycyclin	Kps. zu 40 mg (Oracea®)	1x täglich 40 mg	31.35
	Tbl. zu 100 mg (Supracyclin® u.a.)	2x täglich 50-100 mg	26.70
	Tbl. zu 50 mg (Vibramycin Acne-Tabs®)	1x täglich 50 mg	15.50
Minocyclin	Tbl. oder Kps. zu 50 mg (Minac® u.a.)	2x täglich 50 mg	39.30
Azithromycin	Tbl. zu 250 mg (Zithromax® u.a.)	3x/Woche 250 mg	37.80
Metronidazol	Tbl. zu 250 mg (Flagyl® u.a.)	2x täglich 250 mg	10.00
Isotretinoin	Kps. zu 5, 10, 20 und 40 mg (Roaccutan® u.a.)	0,3 mg/kg täglich [§]	28.95**

Kursiv: «Off label use»

* Kosten in CHF. Bei der lokalen Therapie mit Metronidazol, bei der keine eindeutige Tagesdosis definiert ist, wurde mit 1 g Crème oder Gel pro Tag gerechnet; die Berechnung erfolgte anhand des Preises der grössten Packung

** Berechnet für eine Person mit einem Körpergewicht von 70 kg

§ Dosis für die Anfangsbehandlung, für die langfristige Erhaltungstherapie werden Mikrodosen von 0,03-0,17 mg/kg täglich empfohlen

In der Schweiz *nicht* erhältlich ist lokales *Ivermectin* (0,1% Crème 1x täglich), das unter dem Namen Soolantra® in den USA (seit 2014) und in Deutschland (2015) zugelassen ist. Dieses gegen Parasiten wirkende Medikament mit zusätzlichen entzündungshemmenden Eigenschaften wird aus der Überlegung heraus eingesetzt, dass Demodex-Milben eine Rolle bei der Entstehung der Rosazea spielen könnten. In einer 16-wöchigen Doppelblindstudie hat es sich gegenüber lokalem Metronidazol als überlegen gezeigt.^{19,20}

Systemische Therapie

Obwohl *Tetrazykline* bereits seit mehr als einem halben Jahrhundert zur oralen Behandlung der Rosazea verwendet werden, ist einzig *Doxycyclin* in *spezieller Dosierung und Galenik* (Oracea®) für diese Indikation offiziell zugelassen. Eine Kapsel Oracea® enthält 40 mg Doxycyclin, davon 30 mg in einer schnell und 10 mg in einer verzögert freigesetzten Form. Diese Darreichungsform soll eine anti-entzündliche, nicht aber eine antibiotische Wirkung entfalten. So soll es trotz der langen Behandlungsdauer, die zur Rosazeabehandlung in der Regel notwendig ist, nicht zur Entwicklung von resistenten Bakterien kommen.^{21,22}

Während die Wirkung von Oracea® mit Doppelblindstudien belegt wurde, so liegen zur Wirkung von Tetrazyklinen in höherer, antibiotischer Dosierung hauptsächlich ältere Studien mit (Oxy)tetracyclin vor, einer Substanz, die kaum mehr verwendet wird und bei uns nicht mehr erhältlich ist. Obwohl es zu Doxycyclin und dem häufig gegen Akne verwendeten *Minocyclin* (Minac® u.a.) kaum Daten gibt, lässt sich annehmen, dass auch höhere Dosen der verschiedenen Tetrazykline wirksam sind. Neben vermehrter Entwicklung von resistenten Keimen muss allerdings mit mehr unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Auch gibt es kein etabliertes Dosierungsschema, und zur Frage, ob bei nicht-retardierten Formen die einmal-tägliche Einnahme genügt, sind sich die Quellen ebenso wenig einig. In

der angelsächsischen Literatur wird die zweimal-tägliche Einnahme von 20 mg generischem Doxycyclin empfohlen, eine Dosierung, die bei uns nicht erhältlich ist. Die in der Schweiz erhältlichen Tabletten zu 50 mg Doxycyclin zur einmal-täglichen Gabe bei Akne (Vibramycin Acne-Tabs®) wären eine mögliche, kostengünstigere Alternative. Allerdings handelt es sich auch hier um eine «Off-Label»-Anwendung, deren Wirkung bei Rosazea nicht mit entsprechenden Studien belegt ist. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen unter Tetrazyklinen sind gastrointestinale Beschwerden, vaginaler Soor und eine Photosensibilisierung der Haut. Seltener sind eine intrakranielle Hypertonie und Leberfunktionsstörungen möglich.

Auch die niedrige «anti-entzündliche» Dosis von Doxycyclin ist in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren wegen der Auswirkungen auf das Zahn- und Knochenwachstum kontraindiziert.^{9,23}

Als mögliche Alternative zu den Tetrazyklinen werden *Makrolide* empfohlen. Auch hier ist die Datenlage äusserst spärlich.²⁴ Aufgrund der Verträglichkeit und langen Halbwertszeit wird am ehesten intermittierend dosiertes Azithromycin (Zithromax® u.a.) eingesetzt. Auch Clarithromycin (Klacid® u.a.) kann verwendet werden, ist aber deutlich heikler wegen seiner unerwünschten Wirkungen. In Europa kommt teilweise auch *Metronidazol per os* (Flagyl® u.a.) zum Zuge. Aufgrund der mageren Datenlage und der häufigen unerwünschten Wirkungen ist die bei Rosazea notwendige längerfristige Verabreichung allerdings kaum sinnvoll. Sowohl Makrolide als auch systemisch verabreichtes Metronidazol sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.^{9,23}

Auch orales *Isotretinoin* (Roaccutan® u.a.) ist bei Rosazea wirksam und wird zur Behandlung von sonst therapieresistenten Fällen propagiert. Ob es allerdings tatsächlich so viel stärker wirkt als Tetrazykline (und sogar gegen das Anfangsstadium der phymatösen Form, die sonst nicht auf eine medikamen-

töse Therapie anspricht), ist nicht überzeugend belegt. Im Gegensatz zur Aknebehandlung kommt es bei der Rosazea nach Absetzen von Isotretinoin kaum je zu einer dauerhaften Remission, weshalb oft eine Dauertherapie in Mikrodosen notwendig wird. Neben allen anderen unerwünschten Wirkungen (u.a. trockene Haut und Schleimhäute, Leberfunktionsstörungen, psychische Veränderungen) muss unbedingt an die stark teratogene Wirkung von Isotretinoin gedacht und entsprechende Vorkehrungen getroffen werden. Wegen des Risikos für erhöhten intrakraniellen Druck ist die Kombination von Retinoiden und Tetracyklinen strikte zu vermeiden. Nach Isotretinoin sollte wegen der langen Halbwertszeit mit dem Beginn der Tetracyklintherapie ein Monat zugewartet werden.^{9,23}

Zur Behandlung des plötzlichen Errötens (Flush), an dem von Rosazea betroffene Personen häufig leiden, werden diverse Substanzen mit den unterschiedlichsten Wirkmechanismen propagiert (u.a. Betablocker, Clonidin, Naloxon, Amitriptylin und andere Antidepressiva), für keine davon besteht allerdings ein überzeugender Wirknachweis.

Laser-, Licht- und andere invasive Behandlungen

Die einzige Möglichkeit, um Teleangiektasien und Rötungen dauerhaft zu entfernen, sind verschiedene Laser- und Lichtbehandlungen («intensive pulsed light therapy», IPL). Es werden Farblaser verwendet, deren Lichtspektrum von Hämoglobin absorbiert wird. Durch lokal absorbierte Lichtenergie kommt es zu einer Koagulation der betroffenen Gefässe. Ähnliches gilt für die IPL. Häufigste unerwünschte Nebenwirkungen sind lokale Reizungen, Verbrennungen und Petechien im behandelten Hautareal. Da Melanin Licht in einem ähnlichen Wellenbereich wie Hämoglobin absorbiert, kann es bei stark pigmentierter Haut zu Pigmentverschiebungen kommen. Leider gibt es kaum randomisierte Studien zu diesen Behandlungsmodalitäten. Da Laser- und Lichtbehandlungen als kosmetische Therapie gelten, werden die Kosten nicht von der Krankenkasse übernommen.

Bei fortgeschrittenen phymatösen Veränderungen kommen verschiedene invasive, abtragende Massnahmen wie CO₂-Laser, Kryotherapie, Dermabrasio, Abtragen mit der Elektrokauterschlinge oder chirurgische Resektion in Frage. Auch hierzu gibt es keine kontrollierten Studien.^{9,25}

Behandlung der okulären Rosazea

Zur Behandlung der okulären Rosazea werden Lidrandhygiene (mit Wattestäbchen und Babyshampoo), künstliche Tränen und die Anwendung von antibiotischen Augentropfen empfohlen. Da die Datenlage bezüglich Behandlung der okulären Rosazea äusserst spärlich ist, handelt es sich dabei allerdings nicht um eine evidenzbasierte Behandlung. Gemäss einer neueren Cochrane-Review kann anhand kontrollierter Studien nur die Wirkung von – bei uns nicht erhältlichen – Ciclosporin-Augentropfen (0,05% zweimal täglich) belegt werden.

Wenn tiefere Augenstrukturen als Lider oder Kornea befallen sind, empfiehlt sich eine augenärztliche Behandlung.^{7,9}

Schlussfolgerungen

Noch immer ist die evidenzbasierte Datenlage zur Behandlung der Rosazea dürftig, was mit der noch immer nicht geklärten Ätiologie der Erkrankung zusammenhängen mag.

Sinnvoll ist es, alle nicht-medikamentösen Möglichkeiten (insbesondere das Vermeiden von im individuellen Fall auslösenden Faktoren) auszuschöpfen, auch wenn dieses Vorgehen

genau so wenig wissenschaftlich belegt werden kann wie ein Teil der medikamentösen Behandlungen.

Mit Metronidazol und Azelainsäure stehen für die Lokalbehandlung der papulopustulösen Form zwei Substanzen mit nachgewiesener Wirkung zur Verfügung, welche in leichteren Fällen häufig genügen. Wird eine orale Therapie notwendig, ist Doxycyclin das Mittel der Wahl. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen und Antibiotika-Resistenzen sollte es möglichst niedrig dosiert werden. Die Frage, ob dabei ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der explizit für diese Verwendung zugelassenen teil-retardierten Form zu 40 mg und einer gewöhnlichen 50-mg-Tablette besteht, lässt sich nicht beantworten.

Die Behandlung der erythematös-teleangiektatischen, phymatösen und okulären Formen der Rosazea bleibt eine Herausforderung; der Stellenwert der dabei verwendeten Massnahmen ist nur schlecht belegt. Zwar steht mit Brimonidin neu eine Möglichkeit zur Behandlung der Gesichtsrötung zur Verfügung – im Verhältnis zum recht stolzen Preis für ein seit längerem bekanntes und eher simples Wirkprinzip ist das Ausmass der nur symptomatischen Wirkung jedoch bescheiden.

Literatur

- 1 Tan J et al. J Am Acad Dermatol 2013; 69: S27-35
- 2 Okhovat JP et al. Curr Derm Rep 2014; 3: 23-8
- 3 Beutler M. pharma-kritik 1990; 12: 25-8
- 4 Del Rosso JQ et al. Cutis 2013; 91: 1-8
- 5 Steinhoff M et al. Acta Derm Venerol 2016; 96: 579-86
- 6 Wilkin J et al. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 584-7
- 7 Oge' LK et al. Am Fam Physician 2015; 92: 187-98
- 8 Culp B et al. P T 2009; 34: 38-45
- 9 van Zuuren EJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; 4: CD003262
- 10 Del Rosso JQ et al. Cutis 2013; 92: 234-40
- 11 Fisk WA et al. Phytother Res 2015; 29: 1439-51
- 12 Del Rosso JQ et al. Cutis 2013; 92: 277-84
- 13 Anon. Drug Ther Bull 2014; 52: 138-40
- 14 Shanler SD et al. Arch Dermatol 2007; 143: 1369-71
- 15 Fowler J et al. J Drugs Dermatol 2013; 12: 650-6
- 16 Jackson JM et al. J Drugs Dermatol 2014; 13: 699-704
- 17 Routt ET et al. J Am Acad Dermatol 2014; 70: e37
- 18 Ilkovitch D et al. J Am Acad Dermatol 2014; 70: e109
- 19 Anon. Med Lett Drugs Ther 2015; 57: 51-2
- 20 Taieb A et al. Br J Dermatol 2015; 172: 1103-10
- 21 Anon. Med Lett Drugs Ther 2007; 49: 5-6
- 22 Del Rosso JQ et al. J Drugs Dermatol 2008; 7: 573-6
- 23 Del Rosso JQ et al. Cutis 2014; 93: 18-28
- 24 Akhyani M et al. Int J Dermatol 2008; 47: 284-8
- 25 Tanghetti E et al. Cutis 2014; 93: 71-6

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 38 (2016): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2016 Infomed Wil. All rights reserved.