

Nutzenbewertung

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

Wirkstoff: Ivermectin

nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2015

Ivermectin

Zugelassenes Anwendungsgebiet – (Stand Mai 2015)¹

Soolantra® wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur topischen Behandlung der (papulopustulösen) Rosazea ist:

Azelainsäure **oder** Doxycyclin (oral) **oder** Metronidazol (topisch).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Beschreibung der Erkrankung

Die Rosazea ist eine überwiegend im Erwachsenenalter auftretende chronisch-progrediente Gesichtsdematose unter Beteiligung vaskulärer und entzündlicher Faktoren. Die genauen Ursachen sind nicht geklärt, Störungen im angeborenen Immunsystem, neuroinflammatorische Mechanismen, ultraviolette Strahlung, lokale Entzündungsreaktionen auf kutane Mikroorganismen und auch Veränderungen der Gefäß- und potentiell Lymphgefäßregulation scheinen eine Rolle zu spielen^{a,b}. Die Rosazea ist in verschiedene Schweregrade eingeteilt^c: Das Vorstadium (Rosazeadiathese) sowie der Schweregrad I sind gekennzeichnet durch die vaskuläre Komponente, bei der in der Regel zentrofazial lokalisierte Erytheme (Flushes) auftreten. Im Vorstadium treten diese anfallsartig auf (endogene und exogene Reize können als Trigger wirken), während das Erythem beim Schweregrad I (Rosacea erythemato-teleangiectatica) persistiert. Typischerweise kommt es hier auch zur Erweiterung oberflächlicher Blutgefäße, welche als Teleangiektasien sichtbar werden. Beim Schweregrad II

¹ Fachinformation Soolantra®, Stand Mai 2015

(Rosazea papulopustulosa) kommt neben teilweise auftretenden Lymphödemen die entzündliche Komponente mit Papeln und Pusteln hinzu. Selten sind auch extrafaziale Bereiche wie Hals, Brustbereich, Kopfhaut und Rücken betroffen. Die papulopustulöse Rosazea zeigt in ihren Symptomen Ähnlichkeit zur Acne vulgaris, allerdings treten keine Komedonen auf. Bei besonders schweren Formen (Schweregrad III, glandulär-hyperplastische Rosazea) entstehen Talgdrüsen- und Bindegewebshyperplasien, die sich in Form von Knollen (sog. Phymen) manifestieren.

Bei 30-50% der Patienten kommt es zu einer Manifestation am Auge (Ophthalmorosazea), eine Korrelation zwischen der Ausprägung der Augen- und der Hautsymptome besteht allerdings nicht^d. Weitere Sonderformen sind bekannt (lupoide Rosazea, Steroidrosazea, Rosacea conglobata, Rosacea fulminans, gramnegative Rosazea und solides persistierendes Gesichtsödem bei Rosazea (Morbus Morbihan). In der vorliegenden Nutzenbewertung und vom Anwendungsgebiet von Ivermectin sind diese Ausprägungen jedoch nicht umfasst.

Umfang der Zielpopulation

Zur Ermittlung des Umfangs der Zielpopulation wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline sowie eine Handrecherche in öffentlich verfügbaren Datenbanken, Internetseiten von KBV und GKV, Fachportalen oder Institutionen (wie z. B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut) durchgeführt. Die Recherche ergab insgesamt 288 Treffer, die auf Themenrelevanz überprüft wurden. Es wurden 18 Referenzen mit in den Bericht aufgenommen.

Ergebnisse zur Epidemiologie der Rosazea sind aufgrund von Unterschieden in Studienmethodik und Patientenpopulationen sowie unterschiedlicher kultureller und sozialer Wahrnehmung heterogen und erschweren einen direkten Vergleich. Prävalenzen der Rosazea werden in einem Bereich zwischen unter 1 % bis über 20 %^{e,f} angegeben.

Bei einer griechischen Kohortenstudie mit 50 237 Personen lag die Prävalenz in einem Zeitraum von 1995 bis 2002 bei 1,22 %^g. In Schweden betrug sie im Jahre 1989 nach der Untersuchung von 809 Arbeitern 10 %^h, eine estnische Studie bestimmte von 2005 bis 2007 eine Prävalenz von sogar 22 % in einer Population von 348 Angestellten^f. Betrachtet wurden hierbei Personen ab einem Alter von 30 Jahren. Dies erhöht die Prävalenz automatisch, da die Erkrankung sich in der Regel erst ab diesem Alter manifestiert^{f,i}. Andererseits wurden auch in einer in den USA durchgeführten groß angelegten Kohortenstudie mit 66 730 Personen ausschließlich Personen über 30 Jahren erfasst, und hier lag die Prävalenz bei 1,34 %^j.

Weiterhin wurden zwei deutsche Studien, die die Häufigkeit des Auftretens der Rosazea untersucht haben, identifiziert. Diese zeigten im Vergleich untereinander ähnliche Prävalenzen, ohne jedoch eine Differenzierung zwischen den einzelnen Schweregraden der Erkrankung vorzunehmen: in einer in den Jahren 2001 bis 2005 durchgeführten Querschnittsstudie mit 48 665 Angestellten wurde eine Prävalenz von 2,2 %^k ermittelt, in einer von 2002 bis 2008 durchgeführten Kohortenstudie mit 90 880 Personen lag sie bei 2,3 %^l.

Nach Angaben verschiedener Fachportale zur Rosazea sind in Deutschland rund 4 Millionen Menschen betroffen^{m,n,o}. Dies entspricht der auf die deutsche Bevölkerung extrapolierten US-Prävalenzrate von 4,78 % aus dem Jahre 2004^p.

In einer vom IQWiG herausgegebenen Gesundheitsinformation zum Thema Rosazea liegt die Prävalenz in Deutschland zwischen 2 und 5 %^q.

Rosazea tritt bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf^{f,g,k,l}. In der Studie von Augustin et al. lag die Prävalenz von Rosazea bei Männern bei 2,4 %, bei Frauen bei 2,1 %^l. In einigen Studien wurde jedoch eine erhöhte Krankheitsrate bei weiblichen Betroffenen beobachtet^{h,i}.

Mehr als 80 % aller Rosazea-Diagnosen werden nach der dritten Lebensdekade gestelltⁱ. Am häufigsten sind Personen im Alter von 40-50 Jahren betroffen^{f-h,r}.

Überwiegend sind Patienten mit heller Haut (Fitzpatrick-Hauttyp I und II) betroffen^{r,s}. In einer amerikanischen Studie wurde zwischen 1993 und 2010 durch Auswertung von Daten des National Ambulatory Medical Care Survey die Erkrankung Rosazea bei 8,3 % der weißen und bei 2,2 % der dunkelhäutigen Patienten diagnostiziert^t. Da überwiegend helle Hauttypen von der Erkrankung betroffen sind, wurden zur Ermittlung der GKV-Patientenpopulation für die Nutzenbewertung vorwiegend Studien berücksichtigt, bei der der Hauttyp der untersuchten Patientenpopulationen überwiegend der deutschen Bevölkerung entspricht.

Allgemein sind nur wenige Daten zur Prävalenz der papulopustulösen Rosazea verfügbar: bei einer irischen Studie aus dem Jahre 2010 zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen UV-Strahlung und papulopustulöser Rosazea bei 1000 Personen lag die Prävalenz bei 2,7%^u. Ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung oder Verschlechterung der papulopustulösen Rosazea und erhöhter UV-Strahlenexposition konnte nicht nachgewiesen werden. In der bereits o.g. schwedischen Studie aus dem Jahre 1989 lag die Prävalenz der papulopustulösen Rosazea bei 1,9 %^h, bei der in Estland durchgeführten Studie aus dem Jahre 2010 bei 4,84 %^f.

Zur Inzidenz der Rosazea wurde nur eine britische retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Spöndlin et al. aus dem Jahre 2012ⁱ identifiziert: die Auswertung von Daten aus den Jahren 1995 bis 2008 ergaben eine Gesamtinzidenzrate von 1,65 pro 1000 Personenjahren. Am häufigsten waren Personen zwischen 40 und 49 Jahren betroffen. Eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Schweregraden erfolgte nicht.

GKV-Zielpopulation

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten lediglich Näherungswerte angegeben werden.

Gemäß den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 86,7%^{v,w} der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Nach den Ergebnissen der zwei großen deutschen Studien ergibt sich eine Prävalenz aller Rosazea-Schweregrade von 2,2 bis 2,3 %^{k,l}. Unter Berücksichtigung der Aussagen zur Rosazea-Prävalenz von bis zu 5 % in verschiedenen Fachportalen^{m-o} ergibt sich eine geschätzte Spanne der GKV-Zielpopulation von 1,5 bis 3,5 Mio. Patienten. Diese Spanne umfasst alle Schweregrade der Rosazea, sodass eine Überschätzung der eigentlichen Zielpopulation (Patienten mit papulopustulöser Rosazea) wahrscheinlich ist.

Prävalenzdaten aus Deutschland zur papulopustulösen Rosazea liegen nicht vor. Zu einer Annäherung an die Prävalenz des Schweregrades II in Deutschland wurden solche Studien

herangezogen, bei denen der Hauttyp der untersuchten Patientenpopulationen überwiegend der deutschen Bevölkerung entsprach. Der Anteil der papulopustulösen Rosazea der betrachteten schwedischen Population an der Prävalenz aller Schweregrade lag bei 19 %^h, in der Studie aus Estland betrug der Anteil 22 %^f. Zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit papulopustulöser Rosazea wurde ein Anteil von 20 % an der Gesamtheit aller Schweregrade herangezogen. Demnach ergibt sich eine Spanne für die GKV-Zielpopulation von 309 000 bis 703 000 Patienten.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach 3 Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2015).

Zur Darstellung des Verbrauchs

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe an Gramm Creme bzw. Gel und Anzahl an Hartkapseln bzw. Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin (Soolantra®)

Behandlungsdauer

Soolantra® (10 mg Ivermectin pro g Creme) wird einmal täglich für eine Dauer von bis zu 4 Monaten angewendet. Der Behandlungszyklus kann wiederholt werden. Falls es nach 3 Monaten zu keiner Besserung kommt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Verbrauch

Es wird jeweils eine erbsengroße Menge des Arzneimittels auf die Haut der fünf Bereiche des Gesichts aufgetragen: Stirn, Kinn, Nase und beide Wangen. Das Arzneimittel soll als

dünne Schicht über das ganze Gesicht unter Vermeidung von Augen, Lippen und Schleimhaut verteilt werden.

Aufgrund fehlender Angaben zum Tagesverbrauch von Soolantra® in der Fachinformation wird ein Verbrauch von 0,5 bis 1 g Creme pro Tag angenommen². Informationen hinsichtlich des Verbrauches in der klinischen Praxis liegen nicht vor.

zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Azelainsäure (Skinoren®)

Behandlungsdauer

Skinoren® (150 mg/g Gel) wird zweimal täglich auf die befallenen Hautstellen aufgetragen. Zur Erreichung optimaler Ergebnisse kann Skinoren®-Gel über mehrere Monate angewendet werden. Wenn nach 2 Monaten keine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Rosazea eintritt, sollte Skinoren®-Gel abgesetzt werden. Nach der in der Fachinformation angegebenen Therapiedauer von 12 Wochen in klinischen Studien wird im klinischen Alltag ebenfalls von einer 12-wöchigen Therapiedauer ausgegangen.

Verbrauch

Skinoren®-Gel wird morgens und abends auf die befallenen Hautstellen aufgetragen und vorsichtig in die Haut eingerieben. Etwa 0,5 g (= 2,5 cm) Gel reichen für die gesamte Gesichtsfläche aus.

- Doxycyclin

Anmerkung: Zur systemischen Therapie der (papulopustulösen) Rosazea mit dem Wirkstoff Doxycyclin sind zwei unterschiedliche Therapieschemata möglich, die sich in der Tagesdosis (40 mg versus 100 mg/50 mg) unterscheiden. Orayzea® ist ein speziell zur Therapie der Rosazea zugelassenes Arzneimittel, das niedrig dosiertes Doxycyclin (40 mg) mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält. Aus diesem Grund wurden für beide Dosierungen der Verbrauch sowie die Kosten der Therapie dargestellt.

Doxycyclin 40 mg (Oraycea®)

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer liegt zunächst bei 6 Wochen. Bei ausbleibender Wirkung ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung ist nach erneuter Beurteilung eine Fortführung der Therapie zu erwägen. In klinischen Studien wurden Patienten über 16 Wochen behandelt. Demnach ist für einzelne

² Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers auf Anfrage

Patienten auch eine Therapie über 16 Wochen möglich. Da die Standardtherapie jedoch 6 Wochen beträgt, wird die Therapiedauer über 16 Wochen nicht berücksichtigt.

Verbrauch

Die Tagesdosis beträgt 40 mg (1 Kapsel).

Doxycyclin 100 mg

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer liegt zwischen 7 und 21 Tagen. Eine Erhaltungstherapie für weitere zwei bis drei Wochen ist möglich. Für die Kostendarstellung wird folglich von einer Gesamtbehandlungsdauer von 6 Wochen ausgegangen.

Verbrauch

Die Tagesdosis beträgt 100 mg. Bei Durchführung einer Erhaltungstherapie werden einmal täglich 50 mg Doxycyclin verabreicht. Zur Berechnung des Verbrauchs und der Therapiekosten finden teilbare Darreichungsformen Anwendung.

- Metronidazol (MetroGalen®)

Behandlungsdauer

Das Gel wird zweimal täglich als dünner Film auf die betroffene Gesichtshaut aufgetragen. Die Dauer der Anwendung beträgt 4 Wochen. Falls notwendig, kann die Behandlung für weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Die empfohlene Anwendungsdauer sollte nicht überschritten werden. Falls erforderlich könnte die Therapie wiederholt werden, jedoch sollte ein Abstand von 6 Wochen eingehalten werden. Eine unnötige und eine längere Anwendung von MetroGalen® Gel als vorgesehen ist zu vermeiden.

Bei keiner klaren klinischen Besserung sollte die Therapie beendet werden.

Verbrauch

Metronidazol (MetroGalen®) sollte zweimal täglich (morgens und abends) als dünner Film auf die betroffene Gesichtshaut aufgetragen werden. Nach der in der DIMDI-Datenbank angegebenen DDD³ von 15 mg Metronidazol ergibt sich ein Verbrauch von 1 g Metronidazol-Gel pro Anwendung.

³ Defined daily dose

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin				
Ivermectin	kontinuierlich 1x täglich	120	1	120 ⁴
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azelainsäure	kontinuierlich 2x täglich	168	1	84
Doxycyclin 40 mg	kontinuierlich 1x täglich	42 ⁵	1	42
Doxycyclin ⁶ 100 mg ⁷	kontinuierlich 1x täglich	21	1	21
50 mg ⁸	1x täglich	21	1	21

⁴ Es wurde eine Behandlungsdauer von 4 Monaten zugrunde gelegt. Bei Bedarf kann der Behandlungszyklus wiederholt werden.

⁵ Die Behandlungsdauer kann sich nach Angaben der Fachinformation zu Orayzea[®] nach visueller Beurteilung 4 Wochen nach Beendigung der Therapie gegebenenfalls verlängern.

⁶ Zugrunde gelegt wird eine Initialtherapie über 21 Tage mit 100 mg Doxycyclin täglich und eine anschließende Erhaltungstherapie mit einer Tagesdosis von 50 mg Doxycyclin über 21 Tage.

⁷ Initialtherapie

⁸ Erhaltungstherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient
Metronidazol	kontinuierlich 2x täglich	56-112 ⁹	1	28-56

⁹ Die Behandlungsdauer kann sich nach Angaben der Fachinformation zu MetroGalen[®] gegebenenfalls verlängern.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin			
Ivermectin	10 mg/g	30 g Creme	60-120 g ¹⁰
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Azelainsäure	150 mg/g	2x50 g Gel	84 g
Doxycyclin 40 mg	40 mg	56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	42 Stück ¹¹
Doxycyclin 100 mg	100 mg	20 Tabletten	21 Stück ¹²
50 mg	100 mg	20 Tabletten	11 Stück ¹²
Metronidazol	7,5 mg/g	50 g Gel ¹³ 25 g Gel ¹³	56-112 g

¹⁰ Die Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs erfolgte unter der angenommenen täglichen mittleren Verbrauchsspanne von 0,5-1 g.

Die Angaben beziehen sich auf eine Therapiedauer für Ivermectin von 4 Monaten. Bei Bedarf kann die Behandlung wiederholt werden. Entsprechend erhöht sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

¹¹ Der Verbrauch an Oraycea[®] (Wirkstoff Doxycyclin) kann sich nach Angaben der Fachinformation erhöhen, wenn vier Wochen nach Beendigung der Therapie erneut Symptome auftreten.

¹² Die Therapie mit Doxycyclin beginnt über 7-21 Tage mit 100 mg täglich. Eine Erhaltungstherapie mit 50 mg täglich über bis zu 21 Tagen ist möglich. Zur Berechnung des Verbrauchs wurde eine Initialtherapie über 21 Tage sowie eine Erhaltungstherapie über 21 Tage unter Berücksichtigung teilbarer Doxycyclin-Formulierungen zugrunde gelegt.

¹³ Wirtschaftlichste Stückelung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) oder Behandlung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin		
Ivermectin	37,53 €	34,29 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,47 € ¹⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Azelainsäure	51,92 €	47,88 € [1,77 € ¹⁴ , 2,27 € ¹⁵]
Doxycyclin 40 mg	50,99 €	46,37 € [1,77 € ¹⁴ , 2,85 € ¹⁵]
Doxycyclin 100 mg ¹⁶	12,50 €	10,61 € [1,77 € ¹⁴ , 0,12 € ¹⁵]
Metronidazol	23,60 € ¹⁷	20,23 € [1,77 € ¹⁴ , 1,60 € ¹⁵]
	15,42 € ¹⁷	13,09 € [1,77 € ¹⁴ , 0,56 € ¹⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

¹⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁶ Festbetrag

¹⁷ Wirtschaftlichste Stückelung

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivermectin	
Ivermectin	68,58 € - 137,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Azelainsäure	47,88 €
Doxycyclin 40 mg	46,37 €
Doxycyclin 100 mg	21,22 €
Metronidazol	33,32 € - 53,55 €

Referenzliste

- ^a Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138 Suppl 3: S184-91.
- ^b Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011; 15: 53-62.
- ^c Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 584-7.
- ^d <http://www.rosenfluh.ch/rosenfluh/articles/download/4101/Ophthalmorosazea.pdf>, Zugriff am 25.06.2015
- ^e Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population; a census study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull.* 1964 Feb; 11: 1-7.
- ^f Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* 2010 May;90(3):269-73.
- ^g Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Nov; 53(5):918-9.
- ^h Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69(5):419-23
- ⁱ Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):598-605.
- ^j Romanowicz M, Stephenson JJ, Del Rosso JQ et al. Healthcare utilization and costs of patients with rosacea in an insured population. *J Drugs Dermatol.* 2008 Jan;7(1):41-9.
- ^k Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology.*2008;217(2):169-72
- ^l Augustin M, Herberger K, Hintzen S et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90880 workers. *Br J Dermatol.*2011 Oct;165(4):865-73
- ^m <http://www.rosacea-info.de/was-ist-rosacea>, Zugriff am 21.07.2015
- ⁿ GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2014/18.GD_JT_GD_Stellungnahme_Rosazea_07.04.2014.pdf, Zugriff am 21.07.2015
- ^o Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. http://www.uptoderm.de/jsp_public/cms2/index.jsp?did=8320, Zugriff am 21.07.2015
- ^p Right diagnosis from healthgrades <http://www.rightdiagnosis.com/r/rosacea/stats-country.htm>, Zugriff am 21.07.2015
- ^q Gesundheitsinformation.de <https://www.gesundheitsinformation.de/rosazea.2379.de.html#!haeufigkeit>, Zugriff am 21.07.2015
- ^r Moustafa F, Hopkinson D, Huang KE et al. Prevalence of rosacea in community settings. *J Cutan Med Surg.* 2015 Mar;19(2):149-52.
- ^s Doe PT, Asiedu A, Acheampong JW et al. Skin diseases in Ghana and the UK. *Int J Dermatol.* 2001 May;40(5):323-6.
- ^t Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ et al. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol Online J.* 2014 Oct;20(10).
- ^u McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationships to photodamage. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jul;63(1):33-9.
- ^v GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D> ; Zugriff am 21.07.2015
- ^w Statistisches Bundesamt Bevölkerungsstand https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=5538E7B0E07729F6F248EEE6DC744E58.cae1; Zugriff am 05.08.2015