



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>013/065</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

### Rosazea

Markus Reinholz <sup>1</sup>, Julia K. Tietze <sup>1</sup>, Katharina Kilian <sup>1</sup>, Martin Schaller <sup>2</sup>, Helmut Schöfer <sup>3</sup>, Percy Lehmann <sup>4</sup>, Manfred Zierhut <sup>5</sup>, Winfried Klövekorn <sup>6</sup>, Thomas Ruzicka <sup>1</sup>, Jürgen Schauber <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians Universität München

<sup>2</sup> Universitäts-Hautklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen

<sup>3</sup> Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main

<sup>4</sup> Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Kliniken Wuppertal

<sup>5</sup> Universitäts-Augenklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen

<sup>6</sup> Hautarztpraxis, Römerstraße 4, 82205 Gilching

### ICD – Codierung (2013)

L71.-Rosazea

L71.1 Rhinophym

L71.8 Sonstige Rosazea

L71.9 Rosazea, nicht näher bezeichnet

### Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Schauber

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Ludwigs Maximilians Universität München

Frauenlobstr. 9-11

80337 München

e-mail: juergen.schauber@med.uni-muenchen.de

**Interessenkonflikt**

Siehe Tabelle 1

**Englischer Titel**

Rosacea

**Hinweis**

Im Zuge der Erstellung dieser Leitlinie fand eine informelle Konsensfindung der Experten statt. Die vorliegende Leitlinie wurde vom Vorstand der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) verabschiedet.

## 1. Definition (Tietze)

Rosazea ist eine häufige, entzündliche, vornehmlich das Gesicht betreffende Dermatose vorzugsweise des Erwachsenenalters. Die Erkrankung zeichnet sich durch einen chronischen, schubhaften Verlauf aus, wobei klinisch-morphologisch unterschiedliche Schweregrade abgegrenzt werden können. Im Initialstadium können flüchtige Erytheme im Gesicht auftreten, welche später persistieren. Weiterhin sind Teleangiektasien - hauptsächlich an den Wangen – sehr häufig. Papeln und Papulopusteln sind für den Schweregrad II typisch. Auch an das Gesicht angrenzende Hautareale, wie Hals, Brust, Rücken und Kopfhaut können betroffen sein. Andere Formen sind durch ein Lymphödem und eine diffuse Hyperplasie des Bindegewebes und der Talgdrüsen, sogenannte Phymen, gekennzeichnet. Diese können mit den anderen Hautveränderungen vergesellschaftet sein oder auch unabhängig von diesen auftreten. Die Erkrankung betrifft häufig auch die Augen. Das klinische Erscheinungsbild der Rosacea papulopustulosa kann dem der Akne ähneln, es fehlen jedoch Komedonen und die Patienten sind deutlich älter als typische Aknepatienten. Auch wird bei Rosazea noch diskutiert, ob es sich um eine primär folliculäre Erkrankung handelt. Synonyme: Acne rosacea, Couperose, Gesichtsrose (obsolet: Acne erythematososa, Kupferrose, Kupferfinne, Rotfinne)

## 2. Epidemiologie (Tietze)

Es liegen nur wenige größere Studien zur Epidemiologie der Rosazea vor. In einer aktuellen Studie aus Großbritannien wurde eine Inzidenz von 1,65/1.000 Personenjahren [Definition der Inzidenz = X neue Fälle/ 100 000 Einwohner/Jahr, d.h. 165/100 000 Einwohner/Jahr] festgestellt, mit jährlich 4-5000 neu diagnostizierten Fällen [1]. Die Prävalenz der Rosazea wurde in verschiedenen Studien untersucht, allerdings bestehen zwischen den Ergebnissen erhebliche Diskrepanzen. So ermittelte eine deutsche Studie in einer Kohorte mit 90.880 Personen eine Prävalenz der Rosazea von 2,3% [2], eine in Schweden durchgeführte Studie, in der 809 Arbeiter untersucht worden, hingegen eine Prävalenz von 10% [3]. In einer estnischen Studie wurde bei 348 Angestellten eine Prävalenz von sogar 22% festgestellt, allerdings war die untersuchte Zielgruppe 30 Jahre oder älter, was die Prävalenz automatisch erhöht, da die Erkrankung gewöhnlich erst im höheren Lebensalter auftritt [4]. Tatsächlich erfolgt in 80% der Fälle die Diagnose einer Rosazea im Alter von 30 Jahren oder später [1]. Interessanterweise zeigen sich bezüglich der betroffenen Altersgruppen und des betroffenen Geschlechts Unterschiede: Frauen erkranken ab dem Alter von ca. 35 Lebensjahren und haben die höchste Prävalenz im Alter von 61-65 Jahren, bei Männern hingegen erhöht sich das Vorkommen der Erkrankung erst ab dem 50. Lebensjahr deutlich

und zeigt die höchste Prävalenz im Alter von 76-80 Jahren [5]. In seltenen Fällen können auch Kinder betroffen sein [6]. Einige Studien zeigen insgesamt eine erhöhte Rate an weiblichen Betroffenen [1, 3]. Allerdings belegen andere Studien eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung und sogar eine leichte Verschiebung der Prävalenz in Richtung der männlichen Bevölkerung [2, 4, 5]. Der keltische, hellhäutige Typ (Fitzpatrick I-II) ist im Vergleich zu dem südländisch dunkelhäutigen Typ häufiger betroffen, allerdings kann die Erkrankung auch bei Patienten mit Hauttyp IV-V auftreten [7, 8]. Eine Augenbeteiligung wurde in etwa 20% (3-58% je nach Studie) der von Rosazea betroffenen Patienten beobachtet [1, 9], wobei in 20% der Fälle die Augenbeteiligung vor der Hautbeteiligung aufgetreten war. Kinder, die bereits an Rosazea erkranken, leiden deutlich häufiger, gelegentlich auch ausschließlich unter einer Rosacea der Augen. [6, 10] Klinische Unterformen der Rosazea wie der Morbus Morbihan und die Rosacea fulminans sind selten. Der Morbus Morbihan betrifft häufiger das männliche Geschlecht, wohingegen bei Rosacea fulminans ausschließlich junge Frauen betroffen sind. Rauchen scheint sich zumindest nicht negativ auf die Krankheitsentstehung auszuwirken [1].

### **3. Pathogenese (Reinholz, Schauber)**

Die Pathophysiologie und Ursachen der Rosazea sind nach wie vor nicht geklärt. Vermutlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen [11, 12]. Störungen im angeborenen Immunsystem, neuroinflammatorische Mechanismen, ultraviolette Strahlung, lokale Entzündungsreaktionen auf kutane Mikroorganismen, sowie Veränderungen der Gefäß- und möglicherweise Lymphgefäßregulation scheinen eine Rolle zu spielen [12-14].

#### *Die Rolle der angeborenen Immunität und antimikrobieller Peptide*

Ein Mechanismus des angeborenen Immunsystems zur unspezifischen Abwehr von Pathogenen an Körperoberflächen ist die Produktion von antimikrobiellen Peptiden. Cathelicidine sind eine Familie von antimikrobiellen Peptiden, die in der Haut produziert werden. Der einzige humane Vertreter dieser Familie, das Cathelicidinpeptid LL-37, zeigt zusätzlich zu seiner antibiotischen Wirkung immunmodulierende und angiogenetische Eigenschaften. Bei Rosazea ist die Produktion und Aktivierung von Cathelicidipeptiden gestört [12]. Insbesondere wurde bei Patienten mit Rosazea eine vermehrte kutane Produktion von Cathelicidin-Vorläufermolekülen und von Cathelicidin-spaltenden Proteasen beobachtet [12, 15]. In der Folge bewirkt die erhöhte Proteaseaktivität der Haut und die erhöhte Cathelicidinproduktion das Auftreten eines Spektrums an aktiven kleinen Cathelicidinfragmenten mit einem Muster Rosazea-typischer Peptide. Zwei dieser Peptide,

die nicht in normaler Haut gefunden wurden, induzieren die Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-8 aus Keratinozyten [15]. Gleichzeitig triggert die Injektion humaner, Rosazea-typischer Cathelicidinpeptide in die Haut von Mäusen ein Rosazea-ähnliches Krankheitsbild mit Erythem, Ödem und Infiltration von Entzündungszellen [15]. Eine weitere Funktion der Cathelicidin-Peptide ist die Aktivierung des Blutgefäßwachstums [16]. Gleichzeitig induziert LL-37 die Sekretion des Gefäßwachstumsfaktors VEGF aus Keratinozyten [17].

#### *Die Rolle von Toll-like Rezeptoren*

Toll-like Rezeptoren sind Sensoren für Gefahrensignale und werden durch bestimmte pathogen- oder krankheits-assoziierte Muster (PAMPs oder DAMPs) aktiviert. Ein Mitglied der Toll-Rezeptor-Familie, Toll-like Rezeptor 2 (TLR2) wird in betroffener Haut bei Rosazea-Patienten vermehrt exprimiert [18]. TLR2 interagiert mit verschiedenen Liganden und eine Aktivierung von TLR2 führt zur Induktion der Serinprotease Kallikrein 5 in Keratinozyten [18]. Die Aktivität von Serinproteasen wie Kallikrein 5 ist in der Haut bei Rosazea erhöht [15]. Kallikrein 5 ist eine der Proteasen, welche das Cathelicidinpeptid LL-37 spalten bzw. dieses in weitere pro-entzündliche Fragmente zerlegen [19]. Ein möglicher aktivierender Ligand für TLR2 in der Haut bei Rosazea Patienten ist Chitin, welches u.a. von Milben in der Haut wie der Demodex-Milbe abgegeben wird [20].

#### *Die Rolle von Mikroorganismen - Demodex folliculorum*

Demodex-Milben werden als möglicher Auslöser der Entzündungsreaktion bei Rosazea diskutiert. Tatsächlich ist die Dichte der Besiedelung der Haut mit der Milbe Demodex folliculorum bei Rosazea signifikant höher als auf der Haut der gesunden Vergleichspopulation [21-23]. Bei Rosazeapatienten konnten zudem spezifische IgG-Antikörper gegen Demodex nachgewiesen werden [24]. Therapien, die eine Verminderung der Demodex-Dichte in der Haut bei Rosazea bewirken, haben anti-inflammatorische Effekte [25]. Dies lässt vermuten, dass Demodex als Kofaktor für die Entzündungsreaktion bei Rosazea eine Rolle zu spielen scheint.

#### *Die Rolle von Neuroinflammation und Gefäßhyperreaktivität*

Rosazea Patienten klagen häufig über rezidivierende, flush-artige Rötungen des Gesichts. Der Konsum von scharfen Speisen, Alkohol oder ein abrupter Temperaturwechsel werden in Zusammenhang mit den Flush Episoden berichtet. Bei einigen Patienten wurde tatsächlich eine vermehrte Durchblutung der Haut bei Flush dokumentiert [26, 27]. Vermutlich liegt bei diesen Patienten eine Überempfindlichkeit auf physiologische Stimuli vor [22, 27], wobei eine neurogene Entzündungsreaktion und ein Einfluss von Mastzellen diskutiert wird: Blutgefäße,

sensorische Nerven und Mastzellen sind in der Haut bei Rosazea eng beieinander lokalisiert. In der Haut bei Rosazea-Patienten findet sich eine signifikant erhöhte Anzahl an Mastzellen [28]. Eine Dysregulation neuroimmunologischer und neurovaskulärer Kommunikationsmechanismen wird bei der frühen Rosazea (erythematöse Formen) als auslösender Faktor diskutiert [14].

#### **4. Klinik (Kilian)**

Patienten mit Rosazea zeigen ein typisches klinisches Bild: Die Erkrankung manifestiert sich vorrangig zentrofazial, Stirn, Nase, Kinn und Wangen sind am häufigsten betroffen. Die Brustregion, Nacken sowie die Kopfhaut können zudem befallen sein (extrafaziale Rosazea). Leitsymptome für Rosazea sind Flush, persistierende Erytheme, Papeln und Pusteln, Lymphödeme sowie Teleangiektasien [29]. Das Erythem persistiert typischerweise mindestens drei Monate und spart charakteristischerweise die Periorbitalregion aus [29]. Weitere Symptome sind Brennen und Stechen, das Auftreten von Plaques, lokalisierte oder diffuse Ödeme, Hauttrockenheit, das Auftreten von Phymen und/oder eine Augenbeteiligung [29].

##### **4.1 Schweregrade**

###### *Vorstadium - Rosazeadiathese*

Zu Beginn können flüchtige, anfallsartige Erytheme auftreten. Diese können durch verschiedenartige endogene und exogene Reize ausgelöst werden. Exogene Faktoren sind irritierende chemische Stoffe, z.B. Kosmetika wie Seife, aber auch Hitze oder Kälte und UV-Strahlung, Endogene Reize sind scharfe Speisen, Alkohol, heiße Getränke, aber auch psychischer Stress. Die Haut der Betroffenen ist sehr leicht reizbar, was oft zu einer starken emotionalen Verunsicherung führt [30]. Subjektiv besteht häufig erheblicher Leidensdruck [31]. Dieses als flushing und blushing bezeichneten Symptome werden in unterschiedlicher Häufigkeit auch bei den folgenden Schweregraden der Rosazea gefunden.

###### *Schweregrad I: Rosacea erythematosa-teleangiectatica*

Hierbei leiden die Patienten unter einem persistierenden Erythem. Weiterhin treten mehr oder minder stark ausgeprägte Teleangiektasien auf. Die meisten Patienten beschreiben darüber hinaus ein Brennen, Stechen, Juckreiz oder auch Trockenheit und Schuppung der betroffenen Haut.

Differentialdiagnosen: Polycythaemia vera, Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Mischkollagenosen, Karzinoidsyndrom, Mastozytose, allergisches Kontaktekzem, arterielle Hypertonie, UV induzierte kutane Gefäßschäden.

#### *Schweregrad II: Rosacea papulopustulosa*

Typisch ist ein persistierendes zentrofaziales Erythem mit einzeln oder gruppiert stehenden, in der Regel symmetrisch angeordneten, entzündlich geröteten Papeln und Pusteln, die längerfristig (über Wochen) bestehen können. Ebenfalls finden sich sukkulente Papeln mit feinlamellöser Schuppung. Möglicherweise besteht ein Lymphödem. Im weiteren Verlauf kann das gesamte Gesicht betroffen sein. Im Ausnahmefall können sich die Effloreszenzen auch an Brust, Hals, Dekolleté und auf der Kopfhaut befinden. Dieser Schweregrad kann der Acne vulgaris ähneln, allerdings treten keine Komedonen auf.

Differentialdiagnosen: Acne papulopustulosa, periorale Dermatitis, allergisches oder toxisches Kontaktekzem, gramnegative Follikulitis, eosinophile Follikulitis, Perifolliculitis capitis.

#### *Schweregrad III: Glandulär-hyperplastische Rosazea*

Diese Form ist durch eine Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasie gekennzeichnet, die sich lokalisiert in Form von Knollen, so genannten Phymen, sowie diffus manifestiert. Vorzugsweise sind männliche Patienten betroffen. Phyme können auch zusammen mit anderen Erscheinungsformen auftreten. Sie sind für die Patienten besonders belastend und kommen an Nase (Rhinophym), Kinn/Kiefer (Gnathophym), Stirn (Metophym), Ohr (Otophym) oder Augenlid (Blepharophym) vor [32]. Es ist unklar, ob Rhinophympatienten gehäuft zu Basalzellkarzinomen neigen, allerdings können sich Basalzellkarzinome in Rhinophymen leicht verbergen.

Differentialdiagnose: Lupus pernio, eosinophiles Granulom.

## **4.2 Sonderformen (Kilian, Zierhut)**

### *Ophthalmorosazea*

Circa 30-50% der Patienten mit kutaner Rosazea entwickeln zusätzlich eine Augenbeteiligung. Die Hautbeteiligung kann aber bei primär an einer Augenbeteiligung leidenden Patienten recht diskret vorhanden sein, was eine genaue Anamnese erforderlich macht. Wie bei der Hautrosazea wird die okuläre Rosazea auch zunehmend bei Kindern diagnostiziert. Die häufigsten Symptome der Ophthalmorosazea ergeben sich aus einer Blepharitis und dem daraus resultierenden trockenen Auge und sind daher unspezifisch. Hierzu gehören Fremdkörpergefühl, trockene, brennende oder tränende Augen, sowie ein

geröteter Lidrand. Bei deutlicher Störung des Tränenfilms führt dies zu wechselnden Sehstörungen (Verschwommensehen, erhöhte Lichtempfindlichkeit). Blepharitis (mit Teleangiektasien am Lidrand, gelegentlich auch Chalazien oder Hordeola) und Konjunktivitis sind die häufigsten Manifestationen der okulären Rosazea. Gelegentlich kann ein Lid- bzw. periorbitales Ödem auftreten. Als Folge der Blepharokonjunktivitis kommt es nicht selten zu Korneaulzerationen mit Hornhautneovaskularisationen. Skleritis und anteriore Uveitis sind seltene Manifestationen [9, 33]. Speziell durch Hornhautulzerationen mit nachfolgender -perforation kann es zu schwersten Sehbeeinträchtigungen kommen, die eine Keratoplastik erforderlich machen. Haut- und Augensymptome korrelieren bezüglich ihres Ausprägungsgrades nicht und treten bei 20% der Patienten über Jahre getrennt voneinander auf [34, 35]. Aus diesem Grund werden Augenbeteiligungen oft übersehen. Die okuläre Rosazea stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Sie manifestiert sich gelegentlich schon im Kindesalter (mit und ohne Hautveränderungen der Rosazea).

Differentialdiagnosen: Bakterielle, virale und allergische Konjunktividen, Phlyktänulosa, Herpes-simplex-Virus Keratitis, Traumata.

#### *Rosacea conglobata*

Nur ein Bruchteil der von Rosazea betroffenen Patienten entwickelt diese Form, bei der es zu großen inflammatorischen Knoten, Plaques mit Infiltration und Induration kommt, die im Gegensatz zur Acne conglobata nur im Gesicht auftreten [36].

Differentialdiagnose: Acne conglobata.

#### *Rosacea fulminans*

Früher auch als Pyoderma faciale bezeichnet, ist sie die Maximalvariante der Erkrankung. Sie tritt akut bis perakut innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen ausschließlich bei jungen Frauen im Gesicht (an Stirn, Wangen und Kinn), gehäuft in und nach der Schwangerschaft, auf. Hierbei finden sich große, elevierte, verbackene, teils fluktuierende Knoten und zahlreichen Pusteln. Seborrhö ist ein konstantes Merkmal dieser Form. Das körperliche Wohlbefinden der Patientinnen ist anders als das seelische in der Regel kaum beeinträchtigt, in seltenen Fällen wurden Fieber und Gewichtsverlust beobachtet. Bei bakteriologischen Untersuchungen konnten nie für die Erkrankung verantwortliche Keime gefunden werden. Die Erkrankung neigt nicht zu Rezidiven, ihre Pathogenese ist völlig ungeklärt [36-38].

Differentialdiagnosen: Acne conglobata (meist Männer, längere Anamnese), Acne fulminans (männliche Adoleszenten Krankheitsgefühl, Fieber), Bromoderm, Jododerm, gramnegative Follikulitis.



### *Gramnegative Rosazea*

Zu diesem seltenen Krankheitsbild kommt es nach Monate langer Therapie einer Rosazea mit topischen oder systemischen Antibiotika. Dadurch entsteht eine Selektion von gramnegativen Keimen, die zu einer entzündlichen Erkrankung ähnlich der gramnegativen Follikulitis führt. Klinisch imponieren Pusteln auf erythematösem Grund. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis von gramnegativen Bakterien, am häufigsten sind Klebsiellen, Proteus species, E. coli, Acinetobacter species und Pseudomonas species. Auf Grund von Ähnlichkeiten zur papulo-pustulösen Rosazea (Schweregrad II) wird dieses Krankheitsbild nicht immer korrekt diagnostiziert [39]. Eine Unterscheidung ist aufgrund der andersartigen Therapie erforderlich.

Differentialdiagnosen: Rosacea papulopustulosa, gramnegative Follikulitis.

### *Steroidrosazea*

Eine länger andauernde topische oder auch systemische Therapie einer Rosazea mit Glukokortikoiden kann zu einer Steroidrosazea führen. Im Verlauf der Therapie mit topischen Kortikosteroiden kommt es zunächst zu einer Besserung des Hautzustandes, anschließend allerdings treten eine Steroidatrophie, zunehmend auch Teleangiektasien, folliculäre Papulopusteln und düsterrote flächige Erytheme auf. Weiterhin kommt ein Spannungsgefühl der Haut hinzu. Das Krankheitsbild ist von einer massiven Infestation durch Demodex-Milben begleitet. Nach Absetzen der Glukokortikoide kommt es fast regelmäßig zur Exazerbation aber dann im weiteren Verlauf zur langsamen Abheilung [40].

Differentialdiagnosen: Andere Unterformen der Rosazea, Acne vulgaris.

### *Granulomatöse (lupoide) Rosazea*

Hier finden sich disseminiert stehende bräunlich-rötliche Papeln und Knötchen, die bevorzugt an Oberlidern, Unterlidern, Jochbeinregion und perioral auftreten. Die restliche Gesichtshaut ist gerötet; weiterhin finden sich meist die typischen Zeichen der Rosazea. Diese Form der Rosazea gilt als schwer behandelbar [41].

Differentialdiagnosen: Lupoide periorale Dermatitis, kleinknotige Sarkoidose, lupoide Steroidrosazea.

### *Morbus Morbihan*

Namensgebend für diese Erkrankung ist die Region Morbihan in der Bretagne, in der diese Erkrankung gehäuft auftritt [42]. Es bestehen durch eine verstärkte Beteiligung der Lymphgefäße derbe, kaum eindrückbare Ödeme. Wangen, Nase und Stirn sind besonders betroffen.

Differentialdiagnosen: Melkersson-Rosenthal-Syndrom, solides Gesichtsoedem bei Acne vulgaris, Nasennebenhöhlenerkrankungen.

#### *Rosazea im Kindesalter*

Die Rosazea bei Kindern unterscheidet sich vom Erscheinungsbild her nicht wesentlich von der Rosazea des Erwachsenen [43]. So kann sich die Rosazea teleangiektatisch, papulopustulös sowie okulär manifestieren. Sogar eine Rosacea fulminans wurde bei einem dreijährigen Mädchen beschrieben [44]. Im Gegensatz zur Rosazea bei Erwachsenen konnte eine Talgdrüsenhyperplasie im Sinne eines Phyma nicht beobachtet werden. Auch bei Kindern kann die okuläre Beteiligung oft der kutanen Beteiligung vorausgehen.

Differentialdiagnosen: Steroidrosazea, periorale Dermatitis, granulomatöse periorale Dermatitis, systemischer Lupus erythematosus, Acne vulgaris, Demodikose bei immunsupprimierten Kindern, Gianotti-Crosti-Syndrom.

## **5. Histopathologie (Schauber)**

Eine histopathologische Abklärung bei Rosazea ist selten notwendig, das klinische Bild meist typisch. Der histopathologische Befund ist zudem unspezifisch und von der Form der Rosazea abhängig. Bei allen Typen finden sich in unterschiedlicher Ausprägung folgende histopathologische Merkmale: ekstatische Blut- und Lymphgefäße, superfizielles perivaskuläres sowie perifollikuläres lymphohistiozytäres Infiltrat, ein geringes Ödem und zahlreiche verdickte elastische Fasern. Im Schweregrad I sind histopathologische Veränderungen noch gering ausgeprägt [45]. Im Schweregrad II sind die genannten histologischen Merkmale deutlich verstärkt vorhanden. Hinzu kommen eine Spongiose der Follikelfundibula, intrafollikuläre Anreicherung von Neutrophilen sowie ein lymphohistiozytäres Infiltrat. Weiterhin findet sich eine Zerstörung der Architektur der unteren Dermisanteile [46]. Phyma sind histopathologisch gekennzeichnet durch vergrößerte Talgdrüsenfollikel, dilatierte follikuläre Infundibula mit gelegentlichen Zysten, dilatierte Gefäße und ein perifollikuläres lymphohistiozytäres Infiltrat. Granulome, Eiter und Fibroplasie finden sich häufig [32]. Die granulomatöse Rosazea zeichnet sich durch perifollikuläre und perivaskuläre nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome mit Lymphozyten und Plasmazellen aus. Ebenso können Follikelrupturen auftreten [47]. Typisch für eine Rosacea fulminans sind Granulozytenansammlungen und Nekrosen sowie ausgedehnte Abszesse und eine pseudoepitheliomatöse Hyperplasie. Bei der Rosacea conglobata finden sich eine diffuse Verbreiterung des gesamten Bindegewebes sowie Hyperplasie der Talgdrüsenfollikel [38]. Beim Morbus Morbihan ist eine Mastzellenanreicherung in allen Etagen des Bindegewebes

auffällig. Durch eine mastzellinduzierte Fibrose könnte die Gewebsinduration erklärt werden [48].

## **6. Therapie**

### **6.1 Allgemeine Maßnahmen (Klövekorn)**

Individuelle Provokationsfaktoren, so weit diese durch den Krankheitsverlauf erkennbar sind, sollten gemieden werden. Werden kosmetische Mittel angewandt, sollten diese wenig fetthaltig und gut verträglich sein [49]. Insbesondere ist auf einen geeigneten Schutz vor UVA und UVB Strahlung zu achten. Manchen Experten gelten physikalische Sonnenblocker (Titandioxid, Zinkoxid) als besonders verträglich. Reinigungsmittel sollten seifenfrei sein. Der Patient sollte Gesichtswasser oder andere Präparate, die Menthol, Kampfer, Natriumlaurylsulfat bzw. Adstringenzen enthalten, vermeiden. Wasserfeste Kosmetika sollten möglichst nicht verwendet werden. Auch wenn keine spezielle Rosazea-Diät empfohlen werden kann, sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Vasodilatation und Flushsymptomatik im Gesicht führen, z. B. Alkohol, scharf gewürzte Speisen und heiße Getränke. Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit der Haut bei Rosazeapatienten sollten auf aggressive Reinigungssubstanzen verzichtet werden. Auf Seifen ist zu verzichten, da diese alkalisch sind und den pH der Haut erhöhen. Eine pH-Anhebung kann zu Irritationen der Haut führen [50]. Die Anwendung von abdeckender Foundation/Make-up verschlechterte eine Rosazea nicht [51]. Durch die Anwendung dekorativer Kosmetik (Abdeckung) ist zudem ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten zu erzielen.

### **6.2 Topische Therapie (Schöfer)**

Eine topische Therapie ist für die Rosacea erythematoso-teleangiectatica und Rosacea papulopustulosa in vielen Fällen ausreichend. Bei schweren Fällen wird sie mit einer systemischen Behandlung kombiniert (s. Kap. 6.3). In Deutschland sind für die topische Rosazeabehandlung Arzneimittel mit 0,75 % Metronidazol in unterschiedlichen Grundlagen und 15 % Azelainsäure in Gelform zugelassen. Weitere Topika werden bei der Rosazea im Rahmen eines Off-label-use eingesetzt. Die verschiedenen Grundlagen (Gele, Emulsionen etc.) der Topika spielen für Verträglichkeit und die Wirksamkeit bei der meist besonders empfindlichen Haut der Rosazeapatienten neben den Wirkstoffen eine bedeutende Rolle.

### *Metronidazol*

Metronidazol ist das am häufigsten angewendete und international verbreiteste, topische Rosazea-Medikament. Der Wirkmechanismus ist noch nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich ist ein antiinflammatorischer oder immunsupprimierender Effekt für den therapeutischen Erfolg verantwortlich. Die Wirksamkeit wurde in mehreren Plazebo-kontrollierten Studien nachgewiesen und in einem Cochrane-Review zusammenfassend dargestellt [52]. Auch bei einer einmal täglichen Anwendung zeigte sich eine Wirkung auf Erytheme, Papeln und Pusteln sowohl bei 0,75 %igen als auch bei 1 %igen Zubereitungen [53]. In Deutschland stehen Topika mit 0,75% Metronidazol zur Verfügung (Creme, Gel, Lotion, Emulsion). Sie unterscheiden sich in ihrer Wirkung nicht maßgeblich voneinander [54]. Metronidazol zeigte sich in direkten Vergleichsstudien mit topischer Azelainsäure [55-57] gleich wirksam. Geringe Unterschiede in der Bewertung der Wirksamkeit durch Patienten bzw. Ärzte wurden als klinisch nicht relevant eingestuft [56].

### *Azelainsäure*

In Deutschland ist ein 15 %iges Gel, nicht aber die korrespondierende 20 %ige Creme zur Therapie der Rosazea (*Rosacea papulopustulosa*) zugelassen. Die Wirksamkeit wird auf einen antiinflammatorischen Effekt und auf eine Normalisierung der Keratinisierung zurückgeführt. Es gibt Hinweise auf eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit bezüglich des Ansprechens von Papeln und Pusteln beim Vergleich von Azelainsäure mit Metronidazol [52, 58].

### *Weitere Topika*

Alternativ verwendet werden eine 5 %ige Permethrin Creme [25, 59], sowie 1 %ige Clindamycin Zubereitungen [59, 60]. Der Vergleich von 5 %iger Permethrin-Creme mit 0,75 %igem Metronidazol-Gel zeigte einen ähnlichen Effekt bezüglich der Reduktion von Papeln und Pusteln [25]. Clindamycin reduziert bei äußerer Anwendung (1%ig) die Zahl von Papeln, Pusteln und Knoten [61], sollte aber wie die anderen systemisch angewandten Antibiotika Erythromycin und Tetrazyklin zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen und Sensibilisierungen möglichst nicht topisch angewandt werden. Ebenfalls zu nennen sind topische Retinoide, speziell Adapalen. Im Vergleich mit Metronidazol hatte Adapalen eine bessere Wirkung auf entzündliche Läsionen, zeigte aber einen schlechteren Effekt bezüglich der Reduktion der Erytheme [62], bei womöglich verspätetem Wirkeintritt [63]. Im Gegensatz dazu deuteten die Ergebnisse einer Studie mit Retinaldehyd auf einen günstigen Einfluss auf die vaskuläre Komponente hin. Erythem und Teleangiektasien konnten hier vermindert werden [64]. Topische Anwendung der Calcineurininhibitoren Tacrolimus 0,03 oder 0,1% Salbe [65, 66] und Pimecrolimus 1% Creme [22, 67-70] zeigten eine gute Wirksamkeit in der

Behandlung der Steroid-induzierten Rosazea. Die Anwendung von Tacrolimus bei papulopustulöser Rosazea bewirkte eine Verringerung des Erythems, hatte aber keinen Effekt auf papulopustulöse Läsionen [65]. Benzoylperoxid kann bei unempfindlichen Patienten zu einer Besserung des Hautbildes führen, allerdings zeigt es einen gegenteiligen Effekt bei empfindlicher Haut [66]. Es sind auch Kombinationspräparate mit Clindamycin und Erythromycin zur Rosazeatherapie geprüft worden [71].

#### *Topische Erhaltungstherapie*

Die Rosazea hat als chronisch-entzündliche Gesichtsdermatose die Tendenz nach Absetzen der Behandlung zu rezidivieren. Durch intensive systemische oder topisch/systemische Kombinationstherapie erreichte Verbesserungen des Hautzustandes können mittels topischer Erhaltungstherapie über längere Zeit erhalten werden [72] zeigten, dass mit topischen Metronidazolpräparaten eine erfolgreiche Erhaltungstherapie durchgeführt werden kann.

#### *Ausblick für die topische Therapie*

Zur Behandlung des bisher topisch nur schwer zu beeinflussenden Erythems (z.B. bei Rosacea erythematoso und Rosacea teleangiectatica oder beim vaskulär vermittelten Erythem bei anderen Schweregraden der Rosazea) steht mit Brimonidin 1% in einer Gelgrundlage ein symptomatisch wirksamer hochselektiver Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonist vor der Zulassung, der nach einmal täglicher Anwendung zu einer effektiven langanhaltenden Vasokonstriktion führt. Es wurden weder Tachyphylaxie- noch Reboundphänomene der Erytheme beobachtet [73].

Eine bessere Beeinflussung von Rosazea-assoziierten Teleangiektasien und Erythemen wurde auch durch die Anwendung von Metronidazol in einer neuartigen w/o Mikroemulsion beschrieben (Split-Face-Studie [74])

Brimonidin Gel und Metronidazol in einer Mikroemulsion sind zur Zeit der Erstellung dieser Leitlinie in klinischer Prüfung und noch nicht zugelassen.

### **6.3 Systemische Therapie (Schaller)**

Die systemische Therapie sollte insbesondere bei schweren und therapieresistenten, leichteren Formen der Rosazea angewendet werden. Am häufigsten werden bislang Tetracycline, speziell Doxycyclin und Minozyklin, verwendet. Bisher als einziges Präparat zugelassen für die Therapie der Rosazea ist 40 mg Doxycyclin in antiinflammatorischer Dosierung und mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

## *Tetrazykline*

### Erste Generation

Seit Jahrzehnten werden Tetrazykline in der Behandlung von Rosazea eingesetzt. So bewirkte eine zweimal tägliche Gabe von 250 mg über 4 Wochen bei 78 % der Patienten eine deutliche Besserung des Hautbefundes bei papulopustulöser Rosazea. Eine Stabilisierung des Krankheitsbildes konnte mit einer täglichen Gabe oder einer Einnahme von 250 mg Tetrazyklin (sensu stricto) an jedem zweiten Tag erreicht werden. Allerdings besteht eine hohe Rezidivrate nach Absetzen der Therapie [75]. Die antibiotische Therapie ist sehr effektiv gegen die Papeln und Pusteln als Ausdruck der Entzündung, hat allerdings nur einen geringen Effekt auf Erythem und Teleangiektasien. Tetrazyklin kann in der Dosierung von 250-1000 mg pro Tag eingesetzt werden [76].

Die Wirkung der Tetrazykline beruht nach heutigem Verständnis auf nicht-antibiotischen Wirkmechanismen. Die Substanzen dieser Arzneistoffgruppe haben durch die Inhibition der Angiogenese, der Chemotaxis der Neutrophilen, von proinflammatorischen Zytokinen und Metalloproteinasen nicht nur auf die Rosazea, sondern auch auf Autoimmunerkrankungen und andere Krankheiten eine positive Wirkung [77]. In Bezug auf neue Erkenntnis zur Pathophysiologie der Rosazea konnte als molekularer Wirkungsmechanismus gezeigt werden, dass Doxycyclin die proteolytische Aktivierung für die Entstehung der Rosazea wichtiger, Kallikrein verwandter, Peptidasen und die Aktivierung von Cathelicidin hemmen kann und dadurch möglicherweise seine anti-entzündlichen Effekte vermittelt [78] (s. Kap. 3)

### Zweite Generation

Die zweite Generation der Tetrazykline (Minozyklin, Doxycyclin) ist ähnlich effektiv in der Therapie der Rosazea. Diese Medikamente bieten im Vergleich zum Tetrazyklin der ersten Generation den Vorteil der besseren Bioverfügbarkeit sowie der längeren Halbwertszeit. Weiterhin bieten diese Tetrazykline die Möglichkeit, zu Mahlzeiten eingenommen zu werden, was die gastrointestinalen Nebenwirkungen verringert [79]. Doxycyclin und Minozyklin werden in der Therapie der Rosazea, außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, in einer höheren Dosierung von 100-200 mg pro Tag angewandt [76].

### Niedrig dosiert Doxycyclintherapie

Bisher als einziges systemisches Präparat zugelassen für die Therapie der papulopustulären Rosazea ist 40 mg Doxycyclin mit veränderter Wirkstofffreisetzung, das sich inzwischen als Therapiestandard der ersten Wahl etabliert hat. Das 40 mg Präparat basiert galenisch auf

einer Kombination aus einer den Wirkstoff sofort freisetzenden Formulierung (30 mg) und einer retardiert freisetzenden Komponente (10 mg). Die solitäre Wirkstärke und besondere Galenik bedingen eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs und dadurch therapiebedeutsame Unterschiede. Das Arzneimittel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht antimikrobiell wirksam, so dass nicht mit unerwünschten antibiotischen Wirkungen, insbesondere nicht mit einer Zunahme der Bakterienresistenz, zu rechnen ist [80]. Die Behandlungsoption wird wegen der klinisch relevanten sub-antimikrobielle Dosierung auch als anti-entzündliche Doxycyclin-Therapie bezeichnet [81]. Del Rosso et al. publizierten zwei Phase III Studien, in denen entweder mit antientzündlichem Doxycyclin 40 mg/täglich (n = 269) oder Plazebo (n = 268) für 16 Wochen behandelt wurde mit anschließender Nachbeobachtung über 4 Wochen [82]. Ausgehend von einer mittleren Anzahl von 20 Papeln oder Pusteln zeigte sich ein signifikanter Rückgang um 12 Läsionen in Studie 1 und um 10 Läsionen in Studie 2 in der Verumgruppe im Vergleich zu 6 bzw. 4 Läsionen in der Plazebogruppe. In beiden Studien heilten signifikant mehr mit Verum behandelte Patienten ab (30 % / 15 %) im Vergleich zur Plazebogruppe. In 2008 erschien eine weitere Studie, die eine niedrig dosierte Doxycyclintherapie mit einer konventionell dosierten Behandlung verglich. Del Rosso behandelte in einer doppelblinden Studie Patienten mit Rosacea papulopustulosa entweder mit 100 mg (n= 47) oder 40 mg (n= 44) Doxycyclin mit veränderter Wirkstofffreisetzung über 16 Wochen [83]. Insgesamt beendeten 37 beziehungsweise 30 Patienten die Studie. Bezüglich der Reduktion von Papeln zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach 16 Wochen. Beide Präparate zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit. Die Häufigkeit von meist gastrointestinalen Nebenwirkungen war jedoch in der 100 mg Doxycyclin Behandlungsgruppe signifikant höher (26% der Patienten, vs. 5% der Patienten in der 40 mg Doxycyclin Behandlungsgruppe). Die niedrig dosierte Doxycyclintherapie mit veränderter Wirkstofffreisetzung zeigt damit die gleiche Wirksamkeit wie der konventionell dosierte Ansatz ist jedoch besser verträglich. Die 40 mg Doxycyclintherapie mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist aufgrund der Resultate in klinischen Studien und aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes zu präferieren. Dieses ist zudem von besonderer Bedeutung für Patienten, die über Nebenwirkungen (Candidose, gastrointestinale Unverträglichkeit, Lichtempfindlichkeit, Hyperpigmentierungen) einer früheren Antibiotikabehandlung berichten. Desweiteren bei Patienten, die Bedenken haben über Monate ein Antibiotikum einzunehmen. In einer Pilotstudie zeigte sich Doxycyclin in antiinflammatorischer Dosierung weiterhin auch sehr wirksam bei der Behandlung der okulären Rosazea [84]. Weiterhin zeigt Doxycyclin im Vergleich der Tetrazykline ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als Minozyklin [85]. Gleichzeitig erscheint das Risiko/Nutzen Profil für Doxycyclin gegenüber Minozyklin deutlich günstiger. Vor diesem

Hintergrund sollte Minozyklin nicht mehr als First Line Therapie inflammatorischer Dermatosen in Betracht gezogen werden [86].

#### *Makrolide*

Als Alternative insbesondere bei Intoleranz gegen Tetrazykline, Therapieresistenz oder Kontraindikationen wie Schwangerschaft stehen Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin zur Verfügung. Die orale Gabe von 250-1000 mg pro Tag Erythromycin gilt als effektive Therapie für papulopustulöse Rosazea, wird aber aufgrund der unter Therapie häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen seltener empfohlen [76]. Demzufolge sollte Erythromycin für Patienten mit Kontraindikationen gegen Tetrazykline vorbehalten bleiben [87]. Clarithromycin in der Dosierung von 250 mg zweimal täglich für vier Wochen gefolgt von der einmal täglichen Gabe von 250 mg für weitere vier Wochen war erfolgreich in der Reduktion des Erythems sowie der Papeln und wirkte schneller als Doxycyclin [88]. Nach einer 12 wöchigen Behandlung mit Azithromycin in absteigender Dosierung konnte eine Verbesserung des Gesamtbildes um 75 % sowie eine Minderung der entzündlichen Läsionen um 89 % im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden [89].

#### *Metronidazol*

Es konnte gezeigt werden, dass Metronidazol 200 mg zweimal täglich in Kombination mit einer 1 %igen Hydrokortisoncreme über sechs Wochen eine Verbesserung des Schweregrades der Rosazea bei 10 von 14 Patienten bewirkt [90]. Bei Applikation über einen Zeitraum von 12 Wochen ist Metronidazol oral 200 mg zweimal täglich ähnlich wirksam wie Oxytetracyclin, 2 mal 250 mg täglich [91]. Während einer Metronidazol-Therapie können durch eine Disulfiram-artige Wirkung alkoholinduzierte Kopfschmerzen auftreten. Aus diesem Grund sollte Alkohol gemieden werden [41].

#### *Weitere Antibiotika*

Weitere Studien konnten einen Effekt auch für Cotrimoxazol, Clindamycin, Chloramphenicol und Ampicillin nachweisen. Allerdings sind die Erfahrungen begrenzt und aufgrund dessen sollte der Einsatz beschränkt bleiben [41, 92].

#### *Isotretinoin*

In mehreren Studien konnte das Vitamin-A-Säure-Derivat Isotretinoin eine Verbesserung der Rosazea bewirken [93-96]. Der Wirkungseintritt kann allerdings im Vergleich zur antibiotischen Therapie verzögert sein. Die Anwendung von Isotretinoin führt zu einer merklichen Reduktion von Papeln, Pusteln, Erythemen und Teleangiektasien [97]. Die Reduktion des Erythems kann durch eine Isotretinoin-induzierte Dermatitis und Xerosis



maskiert sein. Zuzufolge Laser-Doppler Untersuchungen ist die Hautdurchblutung im Gesicht vermindert. Sogar die Reduktion von Rhinophymen konnte erreicht werden [48]. Im Gegensatz zur üblichen Dosierung mit 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag kann bei deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil mit einer niedrigeren Dosis wie 10 bis 20 mg täglich erfolgreich behandelt werden.

Systemisches Isotretinoin ist als wirksames Arzneimittel in der Behandlung schwerer Rosazea-Formen lange bekannt, wird aber aufgrund fehlender evidenzbasierter klinischer Studien bis heute nur off-label bei Rosazea angewendet. In der Studie von Gollnick et al. wurden 573 Patienten mit Rosazea Subtyp II und III in 35 deutschen Zentren verblindet und randomisiert behandelt [98]. Sie erhielten 12 Wochen lang entweder eine von drei verschiedenen Isotretinoin-Dosen (0,1 mg, 0,3 mg oder 0,5 mg pro kg Körpergewicht), Doxycyclin (oral 100 mg Doxycyclin täglich für 14 Tage, dann 50 mg täglich) oder Plazebo. Isotretinoin 0,3 mg/kg erwies sich als wirksamste Dosis mit einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Plazebo. Auch zeigte Isotretinoin 0,3 mg/kg eine signifikante Nicht-Unterlegenheit gegenüber Doxycyclin mit einer Reduktion der Läsionen um 90% verglichen mit 83% bei Doxycyclin. Während die klinischen Prüfer eine vollständige Remission in 24% und eine deutliche Besserung in weiteren 57% der mit Isotretinoin 0,3 mg/kg behandelten Patienten erhoben, lag in der mit Doxycyclin behandelten Gruppe eine Remission in 14% und eine deutliche Besserung in 55% vor. Isotretinoin 0,3 mg/kg zeigte ein Sicherheitsprofil vergleichbar der Behandlung der Akne. Isotretinoin 0,5 mg/kg bewirkte häufiger eine Dermatitis facialis als 0,3 mg/kg. In dieser ersten großen und methodisch validen Dosisfindungs- und Wirksamkeitsstudie zur Therapie der Rosazea vom Subtyp II und III mit Isotretinoin zeigte sich dieses systemische Retinoid als hervorragend geeignet für die Behandlung von schweren und mittelschweren Rosazea-Formen. Die Dosis von 0,3 mg/kg KG/d Isotretinoin erwies sich als die effiziente Dosierung mit signifikanter Überlegenheit gegenüber Plazebo und Nicht-Unterlegenheit zu Doxycyclin. In weiteren Studien erwies sich Isotretinoin in einer niedrigen Dosierung von 10-20 mg täglich als sehr effektiv in der Behandlung der papulopustulösen Rosazea aber auch bei extrafazialer Lokalisation [99]. Aufgrund eigener Beobachtungen ist eine niedrig dosierte Isotretinointherapie mit 10 mg täglich bei okulärer Rosazea nicht kontraindiziert, sondern führt bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung der Augenbeschwerden.

Isotretinoin ist bislang für die Therapie der Rosazea nicht zugelassen, weiterhin besteht eine strikte Kontraindikation für eine gleichzeitige Tetrazyklingabe. Aufgrund der Embryotoxizität ist eine sichere Antikonzeption bei Frauen im gebärfähigen Alter zwingend erforderlich.

### *Glukokortikoide*

Sie sind für die Therapie der Rosazea nicht indiziert und können die Erkrankung verschlechtern. Nach Absetzen kann es zur Exazerbation kommen (Steroidrosazea) [36]. Einzige Ausnahme ist der kurzfristige Einsatz bei Rosacea fulminans.

## **6.4 Kombinierte topische und systemische Therapie (Kilian)**

Insbesondere bei stärkerer Ausprägung der Rosazea kommt die kombinierte Anwendung topischer und systemischer Arzneimittel in Betracht. Studiendaten liegen für die gleichzeitige topische Anwendung von Metronidazol und systemische Gabe von Tetrazyklinen, speziell Doxycyclin, vor. Fowler untersuchte die Wirksamkeit der gleichzeitigen systemischen Gabe von teilretardiertem Doxycyclin in einer Dosis von 40 mg einmal täglich oder Placebo kombiniert mit der topischen Anwendung von 1 % Metronidazol Zubereitungen. Die systemische Gabe von Verum zeigte dabei einen besseren Erfolg als Placebo, ohne dass eine Überlegenheit endgültig belegt werden konnte [100]. In einer weiteren Studie wurde die perorale Gabe von 20 mg Doxycyclin zwei mal täglich mit der von Placebo bei gleichzeitiger örtlicher Anwendung von 0,75 %iger Metronidazol-Lotion verglichen [101]. Dabei erwies sich das Verum bezüglich der Reduktion von entzündlichen Läsionen als überlegen. Del Rosso et al. untersuchten topisches 15 % Azelainsäure Gel plus Doxycyclin 40 mg täglich versus 1 % Metronidazol Gel plus Doxycyclin 40 mg täglich bei papulopustulöser Rosazea. Die Wirkung war in beiden Gruppen nachweisbar und gut tolerierbar, es konnte aber kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Gruppe mit Azelainsäure schien die Wirkung allerdings schneller und besser einzusetzen [102]. Bei mittelschwerer bis schwerer Rosazea werden deshalb Kombinationstherapien mit topischen First-Line-Präparaten (z.B. Metronidazol, Azelainsäure) und systemischen Rosazeapräparaten (z.B. antiinflammatorisch dosiertem Doxycyclin) empfohlen [103].

## **6.5 Alternative Therapieoptionen (Lehmann)**

### *Photodynamische Therapie*

Die photodynamische Therapie (PDT), bisher bei vor allem bei Präkanzerosen erfolgreich angewandt, konnte auch bei verschiedenen Formen der Rosazea in einzelnen Fällen aber auch kleinen Fallserien nach zwei- bis viermaliger Anwendung gute Ergebnisse erbringen [104, 105]. Die Wirksamkeit geht vermutlich unter anderem auf eine Stimulierung des Immunsystems sowie einen antimikrobiellen Effekt zurück [106]. In den letzten Jahren sind keine weiteren Studien zur PDT erschienen, so dass eine Bestätigung der ersten positiven Ergebnisse in größeren randomisierten, placebo-kontrollierten Studien noch aussteht.

### *Laser und intensiv gepulste Lichtquelle*

Eine Lasertherapie kann die bei Rosazea bestehenden Teleangiektasien und das Erythem verbessern sowie auch ablativ bei Phymen eingesetzt werden [107-110]. Gepulster Farbstofflaser, Kupferdampflaser, Kryptonlaser, gepulster Neodym-YAG-Laser und Argon-Laser sind bei Teleangiektasien und Erythemen im Gesicht gleichermaßen wirksam. Allgemein ist die Wirkung auf die Teleangiektasien sehr gut, auf das flächige Erythem eher gering. Die Nebenwirkungsraten im Gesicht sind bei allen Therapieverfahren sehr gering, es wurden Hypopigmentierungen, Narben, Blasenbildung und Schmerzen beschrieben [111, 112]. Bei der ablativen Therapie, die vor allem bei Phymen eine Rolle spielt, kommen der CO<sub>2</sub>-Laser und der Erbium-YAG-Laser allein oder in Kombination in Frage [113]. Allerdings stehen hier auch operative Verfahren wie die Dermabrasion zur Verfügung [114].

Auch die Therapie mit einer intensiven gepulsten Lichtquelle (IPL), bei der ein größeres Spektrum von Wellenlängen verwendet wird, ist eine Möglichkeit in der Behandlung der Rosazea, insbesondere der Teleangiektasien. Im Übrigen kann hierbei auch eine größere Fläche behandelt werden [112].

### *Chirurgisch*

Eine operative Korrektur von Phymen kann mittels Dermabrasion oder Dermashaving erfolgen und gilt als aussichtsreichste Behandlungsmaßnahme [114, 115].

## **6.6. Therapie spezieller Formen der Rosazea (Lehmann, Zierhut)**

### *Ophthalmorosazea*

Es liegen keine kontrollierten Studien zum optimalen Medikament bzw. zur optimalen Therapiedauer vor. Ist die kutane Rosazea nicht so stark ausgebildet, dass eine systemische Therapie notwendig erscheint, kann bei leichteren Formen der okulären Rosazea eine lokale ophthalmologische Therapie ausreichend sein. Hierzu zählt einerseits die sog. Lidrandhygiene (nach Erwärmen die Lidränder werden die dort schlecht exprimierten Sekrete der Meibomschen Drüsen entfernt), sowie die Applikation von möglichst geligen, lipidhaltigen Tränenersatzmitteln (bis zu stündlicher Applikation, abhängig vom Schweregrad).

Zur Reduktion der entzündlichen Komponente haben sich einige Medikamente in der letzten Zeit bewährt. Topisches Cyclosporin (0.05%, 2x/die) hat in einer doppelblinden, randomisierten 3-monatigen Studie gegen Tränenersatzmittel die Parameter des Rosazea-induzierten trockenen Auges signifikant reduziert [116]. In weiteren Studien konnte allgemein

für Blepharitis Patienten eine Reduktion der Viskosität des Meimbomdrüsen Sekretes [117] und ihrer Einschlüsse [118] gezeigt werden. Auch für Azithromycin 1.5% (für die ersten 2 Tage 2x, danach 1x täglich für 4 Wochen) konnte in unkontrollierten Studien eine Besserung der Blepharitis nachgewiesen werden [119, 120]. Auch die Hautcreme Pimecrolimus wird, vorsichtig auf die Lider gestrichen, erfolgreich zur Reduktion der Entzündung eingesetzt.

Bei Weiterbestehen der Beschwerden bzw. entsprechender Hautsymptomatik hat sich Doxycyclin (50-100 mg, 2-mal täglich) als recht effektiv erwiesen. In einer Pilotstudie zeigte sich Doxycyclin in antiinflammatorischer Dosierung (erste Woche 2x40 mg, danach 1x40 mg) sehr wirksam bei der Behandlung der okulären Rosazea [84]. Die systemische Therapie zeigt erfahrungsgemäß nach 6-8 Wochen erste Erfolge, und sollte daher für ca. 6 Monate durchgeführt werden.

#### *Rosacea fulminans*

Als Therapie werden Isotretinoin (systemisch) und Glukokortikoide (topisch und systemisch) gegeben. Anfänglich wird mit 0,5-1,0 mg/kg KG pro Tag Prednisolon für 1-3 Wochen behandelt, anschließend wird über 1-2 Wochen ausgeschlichen. Nach Rückbildung der wesentlichsten Entzündungszeichen sollte eine orale Isotretinointherapie in der üblichen Dosierung erfolgen [38, 121].

#### *Gramnegative Rosazea*

Diese Erkrankung sollte mit systemischer Gabe von Isotretinoin in niedriger Dosis (10-20 mg) behandelt werden [121].

#### *Steroidrosazea*

Die Therapie kann durch konsequenten Entzug topischer und systemischer Glukokortikoide, topischer Anwendung von Calcineurininhibitoren, oraler Gabe von Antibiotika oder niedrig dosiertem, systemischem Isotretinoin (10-20 mg) erfolgen. Eine intensive Patientenführung ist wegen der zur erwartenden massiven Exazerbation nach Steroidentzug zu gewährleisten [122].

#### *Granulomatöse Rosazea*

Die Therapie erfolgt oral mit Tetrazyklinen, z. B. Doxycyclin in antientzündlicher Dosierung (40mg täglich), Gabe von Prednisolon (20-40mg täglich) für 7-14 Tage oder Isotretinoin (10-20 mg täglich) [36]. In zwei beschriebenen Fällen hat sich auch Dapson bewährt [123].

*Morbus Morbihan*

Niedrigdosiertes systemisches Isotretinoin (10-20 mg täglich) wird für 3-6 Monate in Kombination mit dem Mastzellmembranstabilisator (Ketotifen) 2 x 1 mg täglich gegeben. Bei starkem Befall der Augenregion konnte in wenigen Fällen sehr gute Ergebnisse mit intraläsionaler Triamcinolon Instillation und in 2 Fällen mit einer Blepharoplastik sowie konsekutiver Lymphdrainage erreicht werden [36, 124].

## Literatur

1. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 598-605.
2. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 865-73.
3. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69: 419-23.
4. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90: 269-73.
5. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 918-9.
6. Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 167-71.
7. Khaled A, Hammami H, Zeglaoui F, et al. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med.* 2010; 88: 597-601.
8. Alexis AF. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare. *Cutis.* 2010; 86: 60-2.
9. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology.* 1997; 104: 1863-7.
10. Nazir SA, Murphy S, Siatkowski RM, et al. Ocular rosacea in childhood. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 138-44.
11. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138, Suppl 3: S192-200.
12. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 77-81.
13. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138 Suppl 3: S184-91.
14. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011; 15: 53-62.
15. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007; 13: 975-80.
16. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1665-72.
17. Rodriguez-Martinez S, Cancino-Diaz JC, Vargas-Zuniga LM, Cancino-Diaz ME. LL-37 regulates the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and c-IAP-2 in human keratinocytes. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 457-62.
18. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 688-97.

19. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* 2006; 20: 2068-80.
20. Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R, et al. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One.* 2011; 6: e16594.
21. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology.* 2005; 210: 100-8.
22. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 327-41; quiz 42-4.
23. Sattler EC, Maier T, Hoffmann VS, et al. Noninvasive in vivo detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 1042-7.
24. Grosshans E, Dungler T, Kien TT, Kremer M. [Demodex folliculorum and rosacea: experimental and immunological studies]. *Z Hautkr.* 1980; 55: 1211-8.
25. Kocak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology.* 2002; 205: 265-70.
26. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 590-3.
27. Guzman-Sanchez DA, Ishiujji Y, Patel T, et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 800-5.
28. Aroni K, Tsagrioni E, Kavantzias N, et al. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Derm Res.* 2008; 300: 125-31.
29. 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.
30. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 273-85.
31. Gieler U, Kupfer J, Niemeier V, Brosig B. Psyche and skin: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 128-30.
32. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 468-72.
33. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea.* 2003; 22: 230-3.
34. Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Dermatol.* 1953; 65: 458-63.
35. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol.* 1986; 31: 145-58.

36. Melnik B, Jansen T. Akne und Rosazea. In: Dermatologie und Venerologie. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, et al. (Hrsg) 6th Edition, Berlin-Heidelberg. Springer, 2012: 1197-1229.
37. Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? Arch Dermatol. 1992; 128: 1611-7.
38. Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. Dermatology. 1994; 188: 251-4.
39. Jansen T MB, Plewig G Gramnegative Follikulitis als Begleitkomplikation bei Rosazea. Akt Dermatol. 1994; 20: 381–84.
40. Leyden JJ, Thew M, Kligman AM. Steroid rosacea. Arch Dermatol. 1974; 110: 619-22.
41. Lehmann P. [Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy]. Hautarzt. 2005; 56: 871-85; quiz 86-7.
42. Holzle E, Jansen T, Plewig G. [Morbihan disease--chronic persistent erythema and edema of the face]. Hautarzt. 1995; 46: 796-8.
43. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. Derm Ther. 2006; 19: 196-201.
44. Firooz A, Firoozabadi MR, Dowlati Y. Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year-old girl with oral isotretinoin. Int J Dermatol. 2001; 40: 203-5.
45. Aroni K, Tsagrioni E, Lazaris AC, et al. Rosacea: a clinicopathological approach. Dermatology. 2004; 209: 177-82.
46. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. Arch Dermatol. 1969; 100: 683-91.
47. Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol. 1991; 25: 1038-43.
48. Jansen T, Regele D, Schirren CG, et al. [Persistent erythema and edema of the face associated with rosacea and lymph vessel dysplasia]. Hautarzt. 1998; 49: 932-5.
49. Kerscher M, Reuther T. Der Fluch der Kelten – kosmetische Aspekte bei der Rosazea. In: Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie. Schöfer H (Hrsg) Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2003, S 67 - 72.
50. Borelli C, Korting HC. [Non-pharmacologic management of rosacea]. Hautarzt. 2011; 62: 828-33.
51. Draelos ZD, Colon LE, Preston N, et al. The appearance of facial foundation cosmetics applied after metronidazole gel 1%. Cutis. 2011; 87: 251-9.
52. van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, et al. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2011; 165: 760-81.
53. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, et al. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: 723-30.



54. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 317-9.
55. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 961-5.
56. Elewski BE, Fleischer AB, Jr., Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 1444-50.
57. Wolf JE, Jr., Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis*. 2006; 77: 3-11.
58. Del Rosso JQ, Bhatia N. Azelaic acid gel 15% in the management of papulopustular rosacea: a status report on available efficacy data and clinical application. *Cutis*. 2011; 88: 67-72.
59. Signore RJ. A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazole gel in acne rosacea. *Cutis* 1995; 56: 177-9.
60. Del Rosso JQ. Medical treatment of rosacea with emphasis on topical therapies. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5: 5-13.
61. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 65-7.
62. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, Esturk E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 2005; 44: 252-5.
63. Korting HC, Schollmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 876-82.
64. Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, et al. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology*. 1999; 199 Suppl 1: 53-6.
65. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 107-8.
66. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 499-512; quiz 13-4.
67. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 396-9.
68. Cunha PR, Rossi AB. Pimecrolimus cream 1% is effective in a case of granulomatous rosacea. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86: 71-2.
69. Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, et al. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 251-6.
70. Kim MB, Kim GW, Park HJ, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2011; 38: 1135-9.

71. Ozturkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afsar FS. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol.* 2004; 31: 610-7.
72. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 679-83.
73. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Brimonidine Phase IISG. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 633-41.
74. Tirnaksiz F, Kayis A, Celebi N, et al. Preparation and evaluation of topical microemulsion system containing metronidazole for remission in rosacea. *Chem Pharm Bull.* 2012; 60: 583-92.
75. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol.* 1966; 78: 649-52.
76. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2007; 12: 1-5, 9.
77. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 258-65.
78. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 1435-42.
79. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis* 1991; 48: 411-7.
80. Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today.* 2007; 43: 27-34.
81. McKeage K, Deeks ED. Doxycycline 40 mg capsules (30 mg immediate-release/10 mg delayed-release beads): anti-inflammatory dose in rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11: 217-22.
82. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 791-802.
83. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 573-6.
84. Pfeffer I, Borelli C, Zierhut M, Schaller M. Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9: 904-7.
85. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Therap* 2005; 27: 1329-42.
86. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, et al. French Network of Regional Centers of P. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1333-41.

87. Korting HC, Schollmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; 22: 287-94.
88. Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 1997; 36: 942-6.
89. Bakar O, Demircay Z, Gurbuz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 2004; 43: 151-4.
90. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet.* 1976; 1: 1211-2.
91. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol* 1980; 102: 443-5.
92. Marks R, Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. A controlled trial. *Lancet.* 1971; 2: 1049-52.
93. Nikolowski J, Plewig G. [Rosacea. Oral therapy with 13-cis retinoic acid]. *Hautarzt* 1980; 31: 660-1.
94. Schmidt JB, Raff M. [13-Cis-retinoic acid: a new form of treatment of rosacea (author's transl)]. *Wien Klin Wochensch.* 1982; 94: 115-8.
95. Marsden JR, Shuster S, Neugebauer M. Response of rosacea to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 484-8.
96. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol.* 1986; 25: 660-3.
97. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 1998; 134: 884-5.
98. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8: 505-15.
99. Bostanci O, Borelli C, Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. *Act Dermatol Venereol.* 2010; 90: 409-10.
100. Fowler JF, Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 641-5.
101. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 791-7.
102. Del Rosso JQ, Bruce S, Jarratt M, et al. Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 607-13.
103. Bhatia ND, Del Rosso JQ. Optimal management of papulopustular rosacea: rationale for combination therapy. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 838-44.
104. Nybaek H, Jemec GB. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. *Dermatology.* 2005; 211: 135-8.

105. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1199-202.
106. Maisch T, Szeimies RM, Jori G, Abels C. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3: 907-17.
107. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea. *Annal Dermatol Venereol.* 2011; 138 Suppl 3: S219-22.
108. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg* 2009; 35: 920-8.
109. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 628-32.
110. Goldberg DJ. Lasers and light sources for rosacea. *Cutis* 2005; 75: 22-6.
111. Bahmer F, Drosner M, Hohenleutner U, et al. Recommendation for laser and intense pulsed light (IPL) therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 1036-42.
112. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HA. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1285-9.
113. Goon PK, Dalal M, Peart FC. The gold standard for decortication of rhinophyma: combined erbium-YAG/CO2 laser. *Aesthet Plast Surg.* 2004; 28: 456-60.
114. Sadick H, Riedel F, Bran G. [Rhinophyma in rosacea. What does surgery achieve?]. *Hautarzt.* 2011; 62: 834-41.
115. Petres J. [Therapy of rhinophyma]. *Hautarzt.* 1985; 36: 433-5.
116. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* 2009; 26: 651-9.
117. Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocular Pharmacol Ther.* 2006; 22: 47-53.
118. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2006; 25: 171-5.
119. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea.* 2010; 29: 781-8.
120. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea.* 2010; 29: 871-7.
121. Jansen T, Plewig G. [The oral treatment of rosacea with isotretinoin]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1995; 120: 1745-7.
122. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. *Ind J of Dermatol.* 2011; 56: 30-2.

123. Krause MH, Torricelli R, Kundig T, Trueb RM, Hafner J. [Dapsone in granulomatous rosacea]. Hautarzt 1997; 48: 246-8.

124. Renieri G, Brochhausen C, Pfeiffer N, Pitz S. [Chronic eyelid oedema and rosacea (Morbus Morbihan): diagnostic and therapeutic challenges]. Klin Monatbl Augenheilkd. 2011; 228: 19-24.

17.02.2017: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 28.02.2018

**Erstellungsdatum:** 12/2008

**Überarbeitung von:** 03/2013

**Nächste Überprüfung geplant:** 03/2017

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**