

ROSAZEA – AKTUELLER KENNTNISSTAND UND THERAPIEOPTIONEN

PRIV.-DOZ. DR. MED. HABIL. THOMAS JANSEN

DERMATOLOGISCHE PRAXIS, KOLUMBAHOF 5, 50667 KÖLN UND
HEDDESdorFER STRASSE 20-22, 56564 NEUWIED,
LEHRAUFTRAG UNIVERSITÄT DUISBURG-ESSEN

1. EINLEITUNG

Die Rosazea ist eine häufige chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die überwiegend im Gesicht von Erwachsenen auftritt. Ein oftmals simultanes Auftreten der Leitsymptome wie (transiente, persistierende) Erytheme, Teleangiektasien, Papeln und Pusteln sowie diffuse Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasien im zentrofazialen Bereich mit fakultativ okulärer Beteiligung prägt das heterogene klinische Bild der Erkrankung. Je nach phänotypischer Ausprägung und psychischer Situation des Patienten kann die Lebensqualität unterschiedlich stark beeinträchtigt sein. Die genaue Ursache für die Entstehung der Rosazea ist noch weitgehend unklar. Es ist jedoch bekannt, dass

die Pathogenese einem multifaktoriellen Prozess unterliegt und durch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse moduliert wird. Entzündliche Vorgänge stehen dabei im Vordergrund und begleiten bereits die ersten Symptome der Erkrankung. Bisher gibt es keine kurativen Therapieoptionen. Allerdings stehen Möglichkeiten zur effektiven Symptombesserung und Rezidivprophylaxe zur Verfügung.

Die vorliegende CME-Fortbildung gibt einen aktuellen Überblick über Pathogenese und Klinik der Rosazea und erläutert Therapieoptionen.

2. EPIDEMIOLOGIE DER ROSAZEA

Die Rosazea ist eine der häufigsten Dermatosen im Erwachsenenalter. Bisher liegen jedoch keine genauen Daten zu ihrer Häufigkeit vor. Weltweit variieren die Angaben zur Häufigkeit je nach Untersucher erheblich. Es wird geschätzt, dass 2–5 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland an einer Rosazea erkrankt sind [Jansen 2011]. Eine aktuelle prospektive Studie mit 3.052 Erwachsenen ermittelte für Deutschland sogar eine Häufigkeit von 12,3 % [Tan *et al.* 2016]. Obwohl die ersten Symptome der Rosazea bereits im Kindesalter auftreten können, liegt das Häufigkeitsmaximum in einem Lebensalter zwischen 30 und 50 Jahren [Kellen u. Silverberg 2016]. Darüber hinaus ist die Rosazea

bevorzugt bei hellhäutigen sonnenempfindlichen Individuen mit nord- und westeuropäischem Ursprung verbreitet und wird daher im angloamerikanischen Schrifttum auch als „Fluch der Kelten“ bezeichnet [Elewski *et al.* 2011, Jansen u. Plewig 1997a]. Dunkelhäutige Individuen und Asiaten sind dagegen deutlich seltener betroffen [Büchner 2005, Reinholz *et al.* 2013]. Die Rosazea tritt bei beiden Geschlechtern auf, jedoch erkranken Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer. Männliche Individuen neigen häufiger zu schwereren Verläufen mit phymatösen Veränderungen [Powell 2005].

3. KLINISCHES BILD DER ROSAZEA

Es gibt unterschiedliche Symptome und Erscheinungsformen, die gemeinsam oder auch unabhängig voneinander auftreten und das klinische Bild der Rosazea prägen können. Die Merkmale umfassen zentrofaziale flüchtige Rötungsanfälle (*Flushing*, transientes Erythem), persistierende Erytheme (*Erythema congestivum*), Teleangiektasien, schubweise auftretende entzündliche Läsionen (Papeln und Pusteln) und in schweren Fällen auch konfluierende Knoten, Ödeme, Phyme (phymatöse Rosazea) und okuläre Symptome (Ophthalmorosazea) [Starr u. Macdonald 1969] (Abbildung 1).

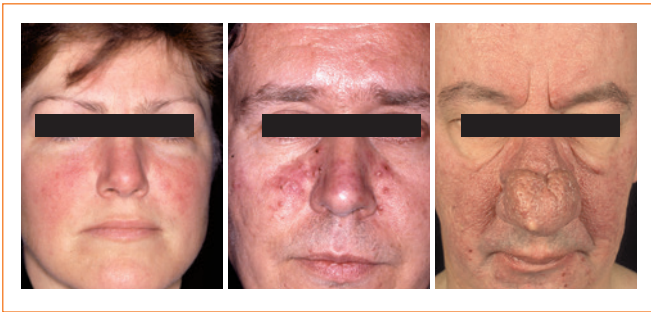


Abbildung 1: Klinisches Spektrum der Rosazea: erythemato-teleangiektatische (links), papulopustulöse (Mitte) und phymatöse Rosazea (rechts).

Eine Augenbeteiligung tritt in 3–58 % der Fälle auf, wobei die Hautveränderungen in den meisten Fällen vorangehen; am häufigsten entwickeln sich eine Blepharitis und eine Konjunktivitis, selten droht eine perforierende Keratitis mit der Gefahr von Erblindung [Powell 2005].

Für den chronischen Verlauf der Rosazea ist ein episodischer Wechsel von Schub- und Remissionsphasen charakteristisch. Zudem besteht in der Regel eine auffällige Überempfindlichkeit der Gesichtshaut gegenüber Reizen (UV-Strahlung, chemische und physikalische Irritation, gewürzte Speisen, heiße Getränke, Alkohol, Mikroben etc.),

4. PATHOGENESE DER ROSAZEA

Nach heutigem Kenntnisstand ist die Pathogenese der Rosazea multifaktoriell bedingt [Del Rosso 2012a, Del Rosso 2012b, Rainer *et al.* 2017, Schauber *et al.* 2013, Steinhoff *et al.* 2011, Steinhoff *et al.* 2013, Yamasaki *et al.* 2007, Yamasaki u. Gallo 2011]. Es besteht eine genetische Disposition. Individuen mit positiver Familienanamnese für die Rosazea haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls diese Erkrankung zu entwickeln [Abram *et al.* 2010].

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Manifestation, Aufrechterhaltung und Progression der Rosazea. Neben genetischen Faktoren können eine gestörte Hautbarrierefunktion

aber auch ungeeignete Dermatokosmetika (z.B. alkoholhaltige *Cleanser*) und Therapeutika (z.B. längerfristig eingesetzte topische Glukokortikoide) können eine Verschlechterung der Symptomatik bewirken.

Erytheme sind in allen Stadien (Subtypen) nachweisbar und können das Erstsymptom der Erkrankung sein. Sie sind nicht beweisend für das Vorliegen einer Rosazea, aber leichter auslösbar, intensiver und länger anhaltend als bei Hautgesunden. Die Diagnosestellung erfolgt anhand von klinischen Kriterien, wobei andere im Gesicht auftretende Erkrankungen wie *Acne vulgaris*, periorale (Rosazea-artige) Dermatitis, seborrhoisches Ekzem, *Lupus erythematoses*, Dermatomyositis sowie Kollisionsdermatosen (z.B. Kombination von Rosazea und Erwachsenen-Akne [*Acne tarda*]) differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen sind.

Neben der Ophthalmorosazea existieren noch weitere Sonderformen der Rosazea (*Rosacea conglobata*, *Rosacea fulminans*, lupoide oder granulomatöse Rosazea, Steroid-Rosazea, Gram-negative Rosazea sowie solides persistierendes Gesichtsoedem bei Rosazea) [Jansen u. Plewig 1997a], auf die im Rahmen dieser CME-Fortbildung nicht näher eingegangen werden kann.

Da die Hautveränderungen im Gesicht für andere Menschen gut sichtbar sind, werden sie von den Patienten oftmals als entstehend empfunden und können mit sozialer Stigmatisierung und Komorbidität (bis hin zur Depression) einhergehen [Oussedik *et al.* 2018]. Der psychosoziale Einfluss und die Einschränkung der Lebensqualität können erheblich sein. Gefördert wird diese Belastungssituation für den Patienten durch das weit verbreitete Vorurteil, die Hautveränderungen seien eine Folge von überhöhtem Alkoholkonsum.

sowie Stimuli wie UV-Strahlung, chemische und physikalische Reize, gewürzte Speisen, heiße Getränke, Alkohol und Mikroben (z.B. *Demodex folliculorum*) durch Stimulation von peripheren Nervenendigungen in der Haut die Entstehung der Rosazea herbeiführen [Steinhoff *et al.* 2011, Steinhoff *et al.* 2013]. Hypersensitivität der Gesichtshaut und Erythembildung sind die Folge. Wichtige Mediatoren der neurovaskulären Antwort auf viele der Triggerfaktoren sind spezielle thermosensitive Sensoren, sogenannte TRP (*Transient Receptor Potential*)-Kanäle (z.B. TRPV1 und TRPA1). Sie scheinen in der Haut von Rosazea-Patienten eine reduzierte Aktivierungsschwelle aufzuweisen und/

oder vermehrt exprimiert zu werden [Schauber *et al.* 2013, Steinhoff *et al.* 2011]. Die Aktivierung der Ionenkanäle führt zur Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden (z.B. Substanz P, *Calcitonin Gene-Related Peptide* [CGRP], *Vasoactive Intestinal Peptide* [VIP] und *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide* [PACAP]) [Holmes u. Steinhoff 2017, Rainer *et al.* 2017]. In der Folge kommt es zur Rekrutierung von Entzündungszellen (z.B. Makrophagen) und zur Aktivierung von Mastzellen [Schauber *et al.* 2013].

Eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems und eine neurovaskuläre Dysregulation führen durch Beeinflussung verschiedener zellulärer Mediatoren zu einer vermehrten Vasodilatation, glandulären Hyperplasie (Fibrose) und neurovaskulären Entzündung [Holmes u. Steinhoff 2017, Reinholz *et al.* 2013] und prägen das klinische Bild der Erkrankung (Abbildung 2).

Im Zentrum der gestörten Interaktion zwischen dem Immun- und Nervensystem steht eine chronische Entzündung der Gesichtshaut. Erytheme sind das erste sichtbare Zeichen der entzündlichen Vorgänge und weisen vergleichbare Charakteristika (Zellmuster etc.) wie Papulopusteln auf [Steinhoff *et al.* 2011]. Daher stellen sie nicht nur ein kosmetisches Problem dar und sollten stets mitbehandelt werden. Folgerichtig ist bereits bei der erythemato-teleangiektatischen Rosazea eine entzündliche Aktivität nachweisbar. Das angeborene Immunsystem scheint in allen Stadien (Subtypen) der Rosazea eine wichtige Rolle zu spielen. So werden in allen Stadien (Subtypen) vermehrt Makrophagen nachgewiesen. Darüber hinaus treten Mastzellen in allen Stadien (Subtypen) auf, die über die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren zur neurovaskulären

Entzündung beitragen sowie die Fibrosierung der Gesichtshaut mit Entwicklung von phymatösen Veränderungen fördern.

Toll-like-Rezeptoren [TLR], Zytokine und antimikrobielle Peptide sind Schlüsselfaktoren der kutanen angeborenen Immunantwort. In der Rosazea-Haut konnte eine erhöhte Expression von TLR-2 nachgewiesen werden [Yamasaki *et al.* 2011]. Die Aktivierung von TLR-2 durch mikrobielle Komponenten, chemische und physikalische Reize, Gewebeschädigung sowie UV-induzierte Apoptose führt zur Induktion antimikrobieller Signalkaskaden. Dazu gehören die Sekretion von pro-inflammatorischen Effektormolekülen (z.B. des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin [speziell: LL-37]) und von Serinproteasen (z.B. Kallikrein-5 [KLK-5]) sowie die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, *Reactive Oxygene Species*) [Bakar *et al.* 2007, Coda *et al.* 2013]. Die LL-37-Transkription wird durch Vitamin D, aber auch durch sogenannten Endoplasmatisches-Retikulum (ER)-Stress der Zelle aktiviert, einen zweiten Vitamin-D-unabhängigen Signalweg.

Rosazea-Patienten weisen ungewöhnlich hohe Cathelicidin-Spiegel in der Epidermis auf [Yamasaki *et al.* 2007]. In der gesunden Haut wird durch proteolytische Spaltung des inaktiven Vorläuferpeptids hCAP18 mittels KLK-5 die aktive Form LL-37 generiert, welche das angeborene Immunsystem mit seinen antimikrobiellen Eigenschaften unterstützt [Yamasaki *et al.* 2007, Yamasaki u. Gallo 2011]. Das in der Rosazea-Haut vermehrt und verändert exprimierte Peptid LL-37 weist pro-inflammatorische und pro-angiogenetische Eigenschaften auf [Reinholz *et al.* 2012, Yamasaki *et al.* 2007].

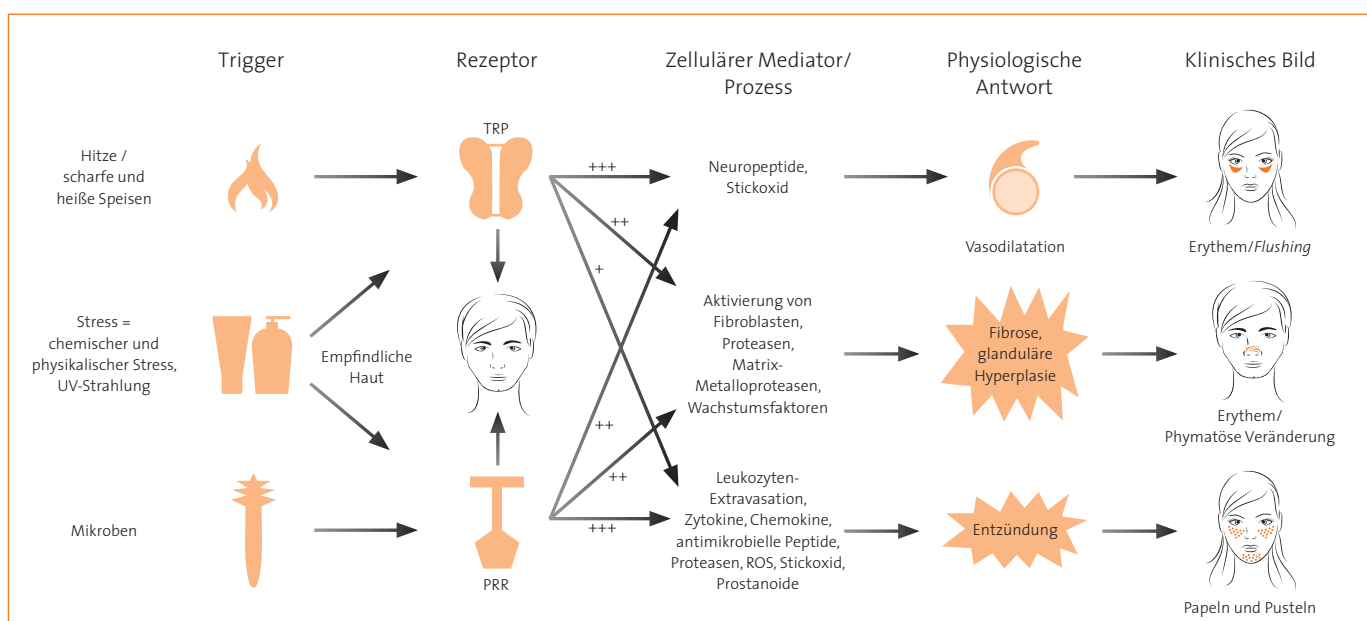


Abbildung 2: Zusammenhang von molekularen Pathomechanismen und klinischen Merkmalen bei der Rosazea; modifiziert nach [Holmes u. Steinhoff 2017]. PRR = *Pattern Recognition Receptors*; ROS = *Reactive Oxygene Species*; TRP = *Transient Receptor Potential*

Neben der gesteigerten Produktion von LL-37 und pathologischen Peptidfragmenten (z.B. FA-29), die in normaler Haut nicht vorkommen, wurde anhand von humanen und murinen Hautmodellen gezeigt, dass eine erhöhte Aktivität von Cathelicidin-prozessierenden Serinproteasen, insbesondere von KLK-5, in der Rosazea-Haut besteht [Coda *et al.* 2013] (Abbildung 3). LL-37 und KLK-5 könnten daher zukünftig vielversprechende Angriffspunkte für eine zielgerichtete Rosazea-Therapie darstellen, die sich an der Pathogenese orientiert.

Die UV-Strahlung stellt den wohl bedeutendsten Triggerfaktor für die Rosazea dar. Sie moduliert neben LL-37 die TLR-Signaltransduktion, indem sie die Entstehung von ROS fördert und somit die Entzündungsreaktion verstärkt [Schauber *et al.* 2013]. LL-37 steigert die P2X7-Rezeptor-vermittelte Sekretion von Interleukin(IL)-1 β und verstärkt synergistisch die ohnehin pro-inflammatorische und angiogenetische Wirkung der UV-B-Strahlung [Salzer *et al.* 2014].

Eine Aktivierung des TLR-Signalweges wird auch mit *Demodex folliculorum*, der Haarbalgmilbe, assoziiert. Demnach scheint die Milbe aufgrund ihrer Chitinhülle über den LL-37-Signalweg die Entzündungsreaktion zu verstärken. Rosazea-Patienten weisen im Vergleich zu Kontrollpatienten eine signifikant höhere Milbendichte im Talgdrüsenfollikel auf, wodurch die Entstehung der Rosazea begünstigt werden könnte [Yamasaki u. Gallo 2009]. Durch die Fehlregulation des angeborenen Immunsystems könnte die Kontrolle der Milbenpopulation verloren gehen, die sich in der Folge ungehemmt vermehren kann und pathologische Eigenschaften gewinnt. Aber auch der Befall

der Milbe mit dem Bakterium *Bacillus oleronius* wird mit der veränderten Immunantwort von Rosazea-Patienten in Verbindung gebracht [Lacey *et al.* 2007].

Komponenten des Inflammasoms, eines Bestandteils des angeborenen Immunsystems, wie NOD-like-Rezeptor 3, Caspase-1 und das nachgeschaltete IL-1 β werden verstärkt exprimiert und können eine vermehrte Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen hervorrufen, die zur Entzündungsreaktion beitragen [Holmes u. Steinhoff 2017].

Insbesondere in den 90er Jahren wurde der Einfluss einer *Helicobacter-pylori*-Besiedelung der antralen Magenschleimhaut auf die Entstehung der Rosazea kontrovers diskutiert. Während in manchen Studien die Eradikation von *Helicobacter pylori* zu einer Verbesserung der Rosazea-Symptomatik führte [Büchner 2005, Yamasaki u. Gallo 2009], konnten andere Studien keinen Zusammenhang feststellen [Bamford *et al.* 1999]. Eine aktuelle Meta-Analyse deutet auf eine schwache Assoziation beider Erkrankungen ohne statistische Signifikanz hin [Jorgensen *et al.* 2017], sodass eine klinische Relevanz von *Helicobacter pylori* für die Rosazea zweifelhaft ist.

Insgesamt lassen bisherige Studienergebnisse eine Schlüsselfunktion der angeborenen Immunantwort und des vaskulären Systems vermuten. Neuere Studien zeigen, dass die Immunantwort bei der Rosazea neben einer Einwanderung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und Mastzellen auch durch eine T-Zell-Infiltration gekennzeichnet ist [Buhl *et al.* 2015, Holmes u. Steinhoff 2017]. Die T-Zell-Antwort wird dabei von

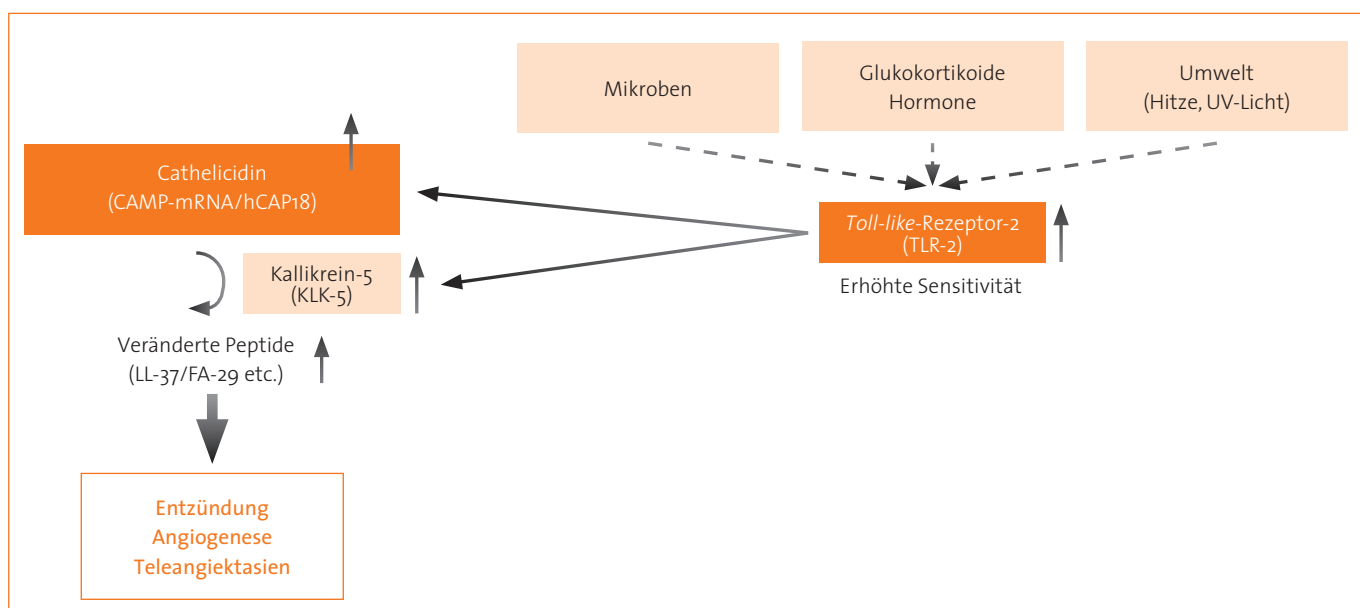


Abbildung 3: Die Aktivität des angeborenen Immunsystems bei der Rosazea; modifiziert nach [Yamasaki u. Gallo 2011].

einer Th1/Th17-polarisierten Entzündung mit einer erhöhten Expression von Interferon- γ , Chemokinen und IL-17 dominiert [Buhl *et al.* 2015]. So scheint neben dem angeborenen Immunsystem auch das adaptive Immunsystem in den Pathomechanismus der Rosazea involviert zu sein. Zukünftige Studien werden zeigen, inwiefern das angeborene und adaptive Immunsystem in der frühen Phase der Rosazea-Pathogenese interagieren.

5. KLASSIFIKATION DER ROSAZEA

Aufgrund der Komplexität der Rosazea mit heterogenem Erscheinungsbild unterliegt die Klassifikation einem stetigen Wandel, sodass sich bislang noch kein allgemein akzeptierter internationaler Konsens etablieren konnte. Die Rosazea verläuft in Schüben, die zu unterschiedlicher Krankheitsausprägung führen, sodass klinisch verschiedene Stadien unterteilt werden können. Gemäß klassischer Sichtweise wird die Rosazea in ein Vorstadium (Prä-Rosazea) und drei Hauptstadien (*Rosacea erythemato-teleangiectatica*, *Rosacea papulopustulosa* und glandulär-hyperplastische oder hypertrophe Rosazea) eingeteilt [Jansen u. Plewig 1997b]. Der Verlauf der Erkrankung ist individuell unterschiedlich; die Rosazea kann in jedem Stadium sistieren. Die Stadien werden also nicht obligat durchlaufen.

Bei vielen Patienten dominiert die Manifestation eines einzelnen klinischen Merkmals, anhand dessen die Rosazea von einer Expertenkommission der amerikanischen Rosazea-Gesellschaft im Jahre 2002 in vier klinische Subtypen (anstelle von Stadien) unterteilt wurde: (I) erythemato-

Das Lymphgefäß- und Blutgefäßsystem nehmen eine entscheidende Funktion in der Pathogenese der Rosazea ein. In allen Rosazea-Stadien (Subtypen) kommt es zu einer Erweiterung der Lymphgefäße, die bereits bei Patienten mit subklinischem Ödem vorhanden ist [Schauber *et al.* 2013]. Ein erhöhter Blutfluss in der Dermis äußert sich mit der für Rosazea typischen Flush-Symptomatik und kann bei gehäuftem Auftreten zu einer anhaltenden Gefäßerweiterung mit persistierenden Erythemen und Teleangiektasien führen [Büchner 2005].

teleangiektatisch, (II) papulopustulös, (III) phymatös und (IV) okulär [Elewski *et al.* 2011, Wilkin *et al.* 2002]. Allerdings finden sich oftmals Übergänge und Mischbilder der vier Subtypen. In einer Studie konnte eine Überlappung bestimmter Genprofile und klinischer Merkmale der vier Rosazea-Subtypen nachgewiesen werden [Steinhoff *et al.* 2011].

Das verbesserte Verständnis der Rosazea-Pathogenese führte im Jahre 2017 zur Modifikation der bisherigen Rosazea-Klassifikation [Gallo *et al.* 2018, Tan *et al.* 2017]. Demnach wird für die Diagnosestellung der Phänotyp unter Berücksichtigung aller individuell vorhandenen klinischen Merkmale und Symptome herangezogen, wobei mindestens ein diagnostisches Kriterium oder zwei Hauptmerkmale für die Diagnose erforderlich sind (Tabelle 1). Hierbei wird eine Beurteilung des Schweregrades jedes einzelnen phänotypischen Merkmals anhand einer 5-Punkte-Skala (reine Haut/kein Auftreten, reine Haut/minimales Auftreten, leicht, mittelschwer, schwer) empfohlen [Tan *et al.* 2017] (Tabelle 2).

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Rosazea nach ROSCO (ROSacea COnsensus); modifiziert nach [Gallo *et al.* 2018, Tan *et al.* 2017].

Diagnostische Kriterien	Hauptmerkmale	Nebenmerkmale
Persistierendes zentrofaziales Erythem periodisch verstärkt durch potenzielle Triggerfaktoren Phymatöse Veränderungen	<i>Flushing</i> / transientes zentrofaziales Erythem Entzündliche Papeln und Pusteln Teleangiektasien Okuläre Manifestationen: • Lidrandteleangiektasien • Blepharitis • Keratitis/Konjunktivitis/Sklerokeratitis	Brennen Stechen Ödem Hauttrockenheit

Tabelle 2: Beurteilung der Schweregrade anhand einzelner phänotypischer Merkmale nach ROSCO; modifiziert nach [Tan *et al.* 2017].

Hauptmerkmale	Empfohlene Bewertungsmerkmale
Flushing/transiente Erytheme	<ul style="list-style-type: none"> • Intensität • Frequenz der Episoden • Dauer der Episoden • Beteiligte Hautareale • Assoziierte Symptome
Persistierende Erytheme	<ul style="list-style-type: none"> • Intensität • Ausmaß
Entzündliche Papeln und Pusteln	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Läsionen • Ausmaß der fazialen Beteiligung • Zusätzliche Berücksichtigung der Intensität von periläsionalen Erythemen und Beteiligung nicht-fazialer Hautareale
Teleangiektasien	<ul style="list-style-type: none"> • Größe der Gefäße • Ausmaß der Beteiligung
Phymatöse Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündung • Hautverdickungen • Verformungen • Beteiligte Hautareale

6. THERAPIE DER ROSAZEA

6.1 Allgemeine Empfehlungen

Bislang existieren keine kurativen Therapieoptionen für die Rosazea. Es wird aber eine Reihe wirksamer Medikamente angeboten, die eine gute Kontrolle der Symptome ermöglichen und Rezidive verhindern (Abbildung 4). Gleichzeitig ist es notwendig, Rosazea-auslösende Triggerfaktoren, wie z.B. Hitze, UV-Strahlung, chemische und physikalische Reize, scharf gewürzte Speisen, Alkohol, heiße Getränke und Stress zu vermeiden. Die Faktoren, welche die Rosazea auslösen, können dabei individuell variieren. Daher sind eine umfangreiche Aufklärung der Patienten über die Vermeidung der identifizierten Triggerfaktoren und den chronischen Verlauf der Erkrankung sowie eine gute psychologische Führung

durch den Arzt zentrale Komponenten im Behandlungsregime [Rainer *et al.* 2017]. Neben der medikamentösen Behandlung stehen auf dem Markt spezielle adjuvante kosmetische Pflegeserien und Make-Ups zur Verfügung, die dem Schutz und der Stabilisierung der leicht irritierbaren Haut von Rosazea-Patienten dienen. Hierfür werden Produkte auf wässriger Basis empfohlen, die wenig Irritanzen enthalten. Eine ausreichende Protektion im UV-A- und UV-B-Bereich stellt einen weiteren wichtigen Aspekt in der Behandlung der Rosazea dar [Elewski *et al.* 2011, Powell 2005, Schaller *et al.* 2016, Schaubert *et al.* 2013]. Aufklärung und Führung, Dermatokosmetik sowie Pharmako- und sonstige Therapien bilden somit die Eckpfeiler im Therapiekonzept der Rosazea [Elewski *et al.* 2011].

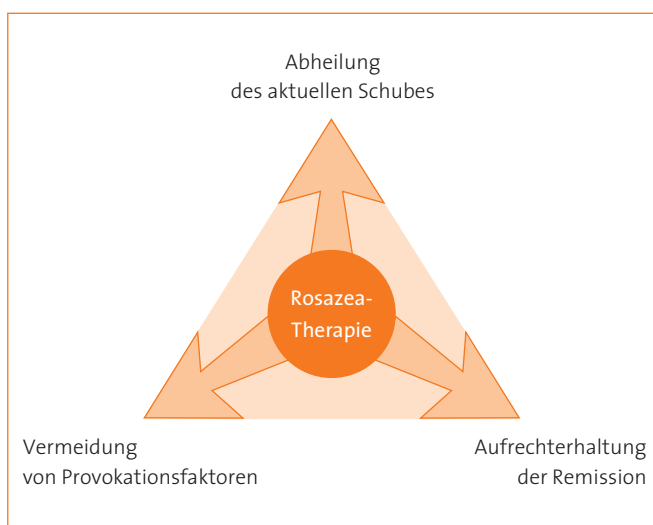


Abbildung 4: Ziele der Rosazea-Therapie.

6.2 Topische Therapie

Topische Behandlungsstrategien gelten als Therapiestandard bei leichten bis mittelschweren Rosazea-Formen. Hierfür stehen vier Wirkstoffe in unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung [Reinholz *et al.* 2013, Schaller *et al.* 2016, van Zuuren u. Fedorowicz 2015] (Tabelle 3). Gleichzeitig kann die Rosazea-Therapie auch anti-parasitär wirksame Medikamente einbeziehen, um die folliculäre Kolonisation mit entzündungsfördernden Demodex-Milben möglichst gering zu halten. Daneben finden verschiedene topische Wirkstoffe wie Makrolid-Analoga, Permethrin, Retinoide sowie immunmodulierende Substanzen in Form von Off-Label-Behandlungen Anwendung [Rainer *et al.* 2017].

Tabelle 3: In Deutschland zugelassene topische Wirkstoffe für die Rosazea-Therapie.

Wirkstoff	Darreichungsform	Eigenschaften
Azelainsäure (15%)	Gel	Anti-inflammatorisch gegen Papeln und Pusteln sowie periläsionale Erytheme
Metronidazol (0,75%)	Creme, Gel, Lotion	Anti-inflammatorisch gegen Papeln und Pusteln sowie periläsionale Erytheme
Ivermectin (1%)	Creme	Anti-inflammatorisch gegen Papeln und Pusteln sowie anti-parasitär
Brimonidin (0,5%)	Gel	Vasokonstriktorisch gegen diffuse persistierende Erytheme

6.2.1 Azelainsäure

Azelainsäure, eine endogen vorkommende C₉-Dicarbonsäure, ist als 15%iges Gel in Deutschland zur topischen Behandlung von papulopustulöser Rosazea zugelassen. Trotz niedrigerer Wirkstoffkonzentration erreicht das lipidarme (< 3%) Hydrogel verglichen mit der 20%igen Creme eine vergleichbar hohe Konzentration in der Dermis [Sieber u. Hegel 2014]. Azelainsäure verfügt über ein breites Wirkungsspektrum und zielt auf pro-inflammatorische Mediatoren im Rosazea-Pathomechanismus ab. So hemmt der Wirkstoff die Produktion von ROS in Keratinozyten sowie die UV-B-induzierte Überexpression von pro-inflammatorischen Zytokinen [Elewski *et al.* 2011]. Zudem normalisiert er die Keratinisierung [Reinholz *et al.* 2013] und hat Einfluss auf wichtige Komponenten der angeborenen Immunantwort, z. B. Cathelicidin [Coda *et al.* 2013]. Eine Studie an humanen und murinen Modellen zeigte, dass Azelainsäure darüber hinaus in der Lage ist, die Expression und Aktivität von Kallikrein-5 und CAMP signifikant zu hemmen [Coda *et al.* 2013] (Abbildung 5).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azelainsäure konnte in zwei multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit 664 Patienten belegt werden [Thiboutot *et al.* 2003]. Bei zweimal täglicher Anwendung reduziert Azelainsäure 15% Gel im Vergleich zum Placebo signifikant sowohl papulopustulöse Läsionen (Studie 1: 58% Azelainsäure vs. 40% Placebo;

Studie 2: 51% Azelainsäure vs. 39% Placebo) als auch Erytheme (Studie 1: 44% Azelainsäure vs. 29% Placebo; Studie 2: 46% Azelainsäure vs. 28% Placebo) von Patienten mit mittelschwerer Rosazea. Azelainsäure ist hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit nicht nur einem Placebo, sondern auch dem topischen Wirkstoff Metronidazol überlegen [Elewski *et al.* 2003, van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. So wurde in einer multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten Parallelgruppen-Studie eine geringere Anzahl von (entzündlichen) Läsionen und ausgeprägten Erythemen unter einer Behandlung mit Azelainsäure 15% Gel verglichen mit Metronidazol 0,75% Gel beobachtet [Elewski *et al.* 2003]. Metronidazol wies sein Effektivitätsmaximum bereits nach acht Wochen auf, wohingegen Azelainsäure auch nach 15 Wochen Anwendung das klinische Bild weiterhin verbesserte.

Azelainsäure 15% Gel ist für die Behandlung der papulopustulösen Rosazea und Akne zugelassen. Der Einsatz von Azelainsäure ist besonders günstig, wenn neben der Rosazea weitere (Kollisions-) Dermatosen vorliegen, bei denen eine derartige Therapie erfolgversprechend ist. Das ist insbesondere dann der Fall, wenn die Rosazea neben Akne, seborrhoischem Ekzem oder Melasma besteht. Der therapeutische Effekt bei gleichzeitig bestehenden Melasmen ist in der Hemmung der Tyrosinase und der damit verbundenen Verminderung der Melaninsynthese durch Azelainsäure zu sehen.

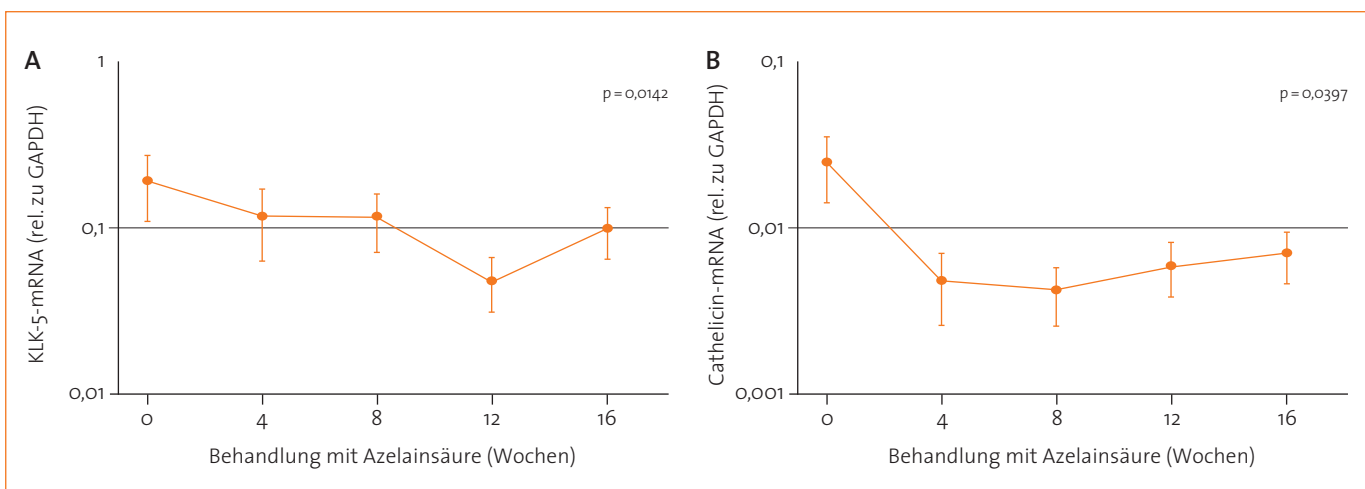


Abbildung 5: Azelainsäure 15% Gel hemmt die KLK-5- und Cathelicidin (CAMP)-mRNA-Expression bei Rosazea-Patienten; modifiziert nach [Coda *et al.* 2013].

Azelainsäure weist ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf und fördert durch ihren antimikrobiellen, jedoch nicht antibiotischen Wirkmechanismus keine bakterielle Resistenz. Lokale Hautreaktionen, wie z. B. Brennen, Stechen oder Juckreiz, sind meist von leichter bis mittelschwerer Intensität und vorübergehend. Die Wirksamkeit von Azelainsäure bei papulopustulöser Rosazea basiert gemäß einer systematischen Cochrane-Analyse auf qualitativ hochwertiger Evidenz [van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Auch die hohe Adhärenz gegenüber einer Therapie mit Azelainsäure 15 % Gel sowie die niedrige Abbruchrate sprechen für ihren bevorzugten Einsatz in der Rosazea-Therapie [Elewski *et al.* 2011]. Die Anwendung von Azelainsäure 15 % Gel sollte bei Schwangeren und stillenden Müttern jedoch mit Vorsicht erfolgen.

6.2.2 Metronidazol

Metronidazol, ein synthetisches Nitroimidazol-Derivat, war der erste auf dem deutschen Markt zugelassene Wirkstoff zur topischen Behandlung von papulopustulöser Rosazea und wird mit einer Konzentration von 0,75 % in unterschiedlichen Zubereitungen (Creme, Gel und Lotion) angeboten [Schaller *et al.* 2016]. Das pharmakologische Wirksamkeitsprofil von Metronidazol ist noch nicht vollständig bekannt. Der Wirkstoff scheint aber die entzündliche Signalgebung zu beeinflussen, indem er die Generierung von ROS und weiterer pro-inflammatorischer Mediatoren inhibiert [Elewski *et al.* 2011, Reinholz *et al.* 2013].

Die Wirksamkeit von Metronidazol konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [van Zuuren *et al.* 2011]. So zeigte eine multizentrische, offene Phase-IV-Studie mit 582 Patienten, dass eine zweimal tägliche Anwendung einer 0,75%igen Gel-Formulierung des Wirkstoffes bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer papulopustulöser Rosazea dem Placebo überlegen ist [Wolf u. Del Rosso 2007]. Dabei weist eine 0,75%ige Formulierung die gleiche Effektivität in der Reduktion von Läsionen und Erythemen auf wie eine Konzentration von 1 % [Dahl *et al.* 2001]. Für die topische Behandlung von papulopustulöser Rosazea wurde dem Wirkstoff allerdings nur eine mittlere Evidenzqualität zugeschrieben [van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Bislang existieren keine Studien, die ausschließlich an Patienten mit erythemato-teleangiektatischer Rosazea durchgeführt wurden.

Metronidazol ist im ersten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert, da eine mögliche Absorption und mutagene Effekte nicht ausgeschlossen werden können [Powell 2005].

6.2.3 Ivermectin

Der zur Behandlung von Demodikose angewandte Wirkstoff Ivermectin steht in Deutschland seit Juni 2015 auch für die einmal tägliche Anwendung als 1%ige Creme zur topischen Therapie der papulopustulösen Rosazea zur Verfügung. Das makrozyklische Lacton Ivermectin weist anti-inflammatorische und anti-parasitäre Eigenschaften auf [Stein *et al.* 2014], der genaue Wirkmechanismus ist jedoch nicht bekannt.

Die Zulassung von Ivermectin basiert auf zwei randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 1.371 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer papulopustulöser Rosazea, bei denen sich der Wirkstoff im Vergleich zum Placebo als überlegen wirksam erwiesen hat [Stein *et al.* 2014]. Daraufhin wurde für Ivermectin ein hoher Evidenzgrad festgelegt [van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Ein signifikant höherer Anteil an Ivermectin 1% Creme-behandelten Patienten erlangte im Rahmen dieser Studien gemäß *Investigator's Global Assessment (IGA)*-Skala eine Erscheinungsfreiheit und mehr Patienten wiesen eine reduzierte Anzahl an Läsionen gegenüber der Placebo-Gruppe auf (Studie 1: 38 % Ivermectin vs. 12 % Placebo; Studie 2: 40 % Ivermectin vs. 19 % Placebo) [Stein *et al.* 2014]. Zudem scheint gemäß einer Studie Ivermectin 1% Creme hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Metronidazol 0,75 % Creme überlegen zu sein [Taieb *et al.* 2015, van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Auch nach Absetzen einer initial erfolgreichen Therapie wurde hinsichtlich der Erhaltung der Therapieergebnisse eine Überlegenheit zugunsten von Ivermectin festgestellt [Taieb *et al.* 2016].

Lokale Reaktionen wie Irritationen, Stechen, Brennen, Hauttrockenheit und Juckreiz zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen von Ivermectin. Eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

6.2.4 Brimonidin

Brimonidin (-tartrat), ein hochselektiver α -2-Adrenorezeptor-Agonist, ist seit 2014 als 0,5%ige Gelformulierung für die einmal tägliche Behandlung des persistierenden Gesichtserythems zugelassen [Jackson *et al.* 2014]. Andere Symptome der Rosazea werden jedoch nicht beeinflusst [Del Rosso 2014]. Die vasokonstriktorische Wirksamkeit von Brimonidin wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studien sowie in zwei multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien nachgewiesen [Fowler *et al.* 2012]. Die Evidenz für Brimonidin-Gel zur Erythem-Behandlung ist

hoch [van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Unter der Therapie traten gemäß Cochrane-Analyse leichte und vorübergehende Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurde eine Verschlechterung von Erythem, *Flushing* und Juckreiz beobachtet. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen veranlasste die Behörden im Jahr 2016 dazu, die Verschreibungsempfehlung zu ändern. Diese beinhaltet nunmehr, die Dosis des Wirkstoffes schrittweise zu erhöhen, um eine optimale Balance zwischen Nebenwirkungen und therapeutischem Nutzen zu schaffen. Eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

6.2.5 Topische Erhaltungstherapie

Eine topische Erhaltungstherapie sichert den Erfolg der Induktionstherapie und dient der Rezidivprophylaxe. Sie kann z. B. mit Metronidazol oder Azelainsäure erfolgen [Reinholz *et al.* 2013]. Im Unterschied zu Metronidazol ist nach achtwöchiger Therapie mit Azelainsäure kein Wirksamkeitsplateau feststellbar [Elewski *et al.* 2003]. Sowohl für Metronidazol als auch für Azelainsäure konnte belegt werden, dass auch eine einmal tägliche Anwendung wirksam bei der *Rosacea papulopustulosa* ist [Thiboutot *et al.* 2008, Wolf *et al.* 2006]. Dieser Umstand gewährleistet insbesondere in Hinblick auf die notwendige Erhaltungstherapie eine größere Flexibilität in der Gestaltung der Erhaltungstherapie.

6.3 Systemische Therapie

Bei schweren Formen der Rosazea oder im Falle einer Therapieresistenz gegenüber topischen Anwendungen kommen systemische Antibiotika zum Einsatz [Anzengruber *et al.* 2017, Reinholz *et al.* 2013, Schaller *et al.* 2016, van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Oral applizierte Antibiotika zeigen eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen papulopustulöse Rosazea. Die Wirkstoffe greifen in den Entzündungsprozess der Rosazea ein [Elewski *et al.* 2011, Reinholz *et al.* 2013]. Hierbei entfaltet sich die anti-inflammatorische Wirksamkeit unabhängig von den antimikrobiellen Effekten. Die am häufigsten oral verabreichten Wirkstoffe sind die Tetracyclinderivate Doxycyclin und Minocyclin.

Die gute Wirksamkeit von Doxycyclin in niedriger sub-antimikrobieller Dosierung (40 mg pro Tag) gegen entzündliche Läsionen bei papulopustulöser Rosazea wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen und in der aktualisierten Fassung des Cochrane-Reviews mit einer hohen Evidenz konstatiert [van Zuuren u. Fedorowicz 2015]. Die Anwendung von Minocyclin wird gemäß aktueller europäischer Leitlinie nicht favorisiert, da in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen (z. B. Autoimmunhepatitis) auftreten können [Anzengruber *et al.* 2017].

Bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegenüber Tetracyclinen stehen Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin als Systemtherapeutika zur Verfügung. Aufgrund der möglichen Induktion einer Steroid-induzierten bzw. -aggravierten Rosazea und Rebound-Phänomenen nach Absetzen sollten Glukokortikoide nur im Bedarfsfall zur Behandlung von schweren entzündlichen Verlaufsformen wie der *Rosacea fulminans* angewendet werden.

Eine systemische Therapie mit Isotretinoin (13-*cis*-Retinsäure), einem Vitamin-A-Derivat, ist zwar bei entzündlichen Rosazea-Verläufen wirksam, aber nicht für diese Indikation zugelassen. Das Retinoid bleibt der Therapie von schweren, ansonsten therapieresistenten Formen der Rosazea und entzündlichen Sonderformen der Erkrankung wie der *Rosacea fulminans* vorbehalten.

6.4 Kombinierte topische und systemische Therapie

Eine kombinierte Therapie aus topischen und systemischen Wirkstoffen kommt bei mittelschweren bis schweren und rezidivierenden Verlaufsformen in Betracht. Ein multimodales Therapiekonzept, das adjuvante Dermatocosmetik, die Behandlung mit einem anti-inflammatorischen Wirkstoff alleine oder in Kombination mit einem vasoaktiven Wirkstoff vorsieht, stellt möglicherweise die Zukunft eines Behandlungsstandards dar. Erste Daten belegen eine überlegene Wirksamkeit der Kombination von Ivermectin und Brimonidin gegenüber dem Placebo [Gold *et al.* 2017]. Orales Doxycyclin ist in Kombination mit Azelainsäure vorteilhafter als in Kombination mit Metronidazol [Del Rosso *et al.* 2010]. Für eine Kombinationstherapie von oralem Doxycyclin und Ivermectin gibt es bislang keine Studiendaten. Sequenzielle Behandlungsstrategien können zudem beim Vorliegen mehrerer Symptome zur Therapieadhärenz beitragen.

6.5 Dermatocosmetik

Adjuvante Dermatocosmetik ist ein integraler Bestandteil der Rosazea-Therapie. Während sie früher nur eine therapiebegleitende Hautpflege ermöglichte, unterstützen heute Aktivstoffe die medikamentöse und sonstige Therapie. Geeignete Dermatocosmetika sind ein wichtiges Instrument zur Sicherung der Therapieadhärenz der Patienten. An dieser Stelle sei auf die Leitlinie der Gesellschaft für Dermopharmazie zur Anwendung von Dermocosmetika bei der Rosazea hingewiesen [Kresken *et al.* 2015].

6.6 Physikalische Therapie

Mit nicht-medikamentösen Verfahren wie Laser- und IPL (intensiv gepulste Lichtquellen)-Technologien lassen sich gute kosmetische Ergebnisse bei vaskulären Veränderungen wie Erythem und Teleangiectasien erzielen. So werden Nd:YAG (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser), PDL (gepulster Farbstofflaser) und IPL als adjuvante Therapie der *Rosacea erythemato-teleangiectatica*

7. FAZIT

Die Rosazea ist eine weit verbreitete chronische Gesichtsdermatose mit fakultativer Augenbeteiligung. Dabei lässt sich eine große Variabilität an klinischen Erscheinungsbildern feststellen. Umwelteinflüsse und genetische Faktoren prägen das multifaktorielle Krankheitsgeschehen und führen zu einer anhaltenden kutanen Entzündung sowie neurovaskulären Veränderungen. Neue Erkenntnisse zum molekularen Pathomechanismus führten zur Erarbeitung einer symptomorientierten Klassifikation. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung ist eine jahre- bis jahrzehntelange Therapie (Induktions- und Erhaltungstherapie) erforderlich. Hierfür steht eine Vielzahl an wirksamen und

empfohlen. Zudem sind chirurgische Maßnahmen alleine oder in Kombination mit ablativen Laserverfahren (z. B. Erbium:YAG-Laser) für Patienten mit phymatösen Veränderungen von großer Bedeutung [Elewski *et al.* 2011]. Verschiedene Techniken sind in der Literatur beschrieben, wobei die Erfahrung des Operateurs für den Erfolg der einzelnen Methode am bedeutsamsten erscheint.

sicheren topischen und systemischen Therapieoptionen zur Verfügung, die auch für eine langfristige Behandlung geeignet sind. Insbesondere bei leichter bis mittelschwerer Rosazea basieren die verfügbaren topischen Behandlungsmaßnahmen (z. B. Azelainsäure, Ivermectin) auf hoher Evidenz. Zudem sind bei schwereren Verläufen Kombinationen von topischen und systemischen Therapieoptionen gut etabliert. Auf Grundlage des verbesserten pathophysiologischen Verständnisses rückt dabei eine individuelle, symptomorientierte Strategie im Therapiemanagement der Rosazea in den Vordergrund.

8. LITERATUR

- Abram K, Silm H, Maarros HI, *et al.* Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:565-571
- Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, *et al.* Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1775-1791
- Bakar O, Demircay Z, Yuksel M, *et al.* The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:197-200
- Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, *et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. *Arch Dermatol* 1999;135:659-663
- Büchner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005;210:100-108
- Buhl T, Sulk M, Nowak P, *et al.* Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol* 2015;135:2198-2208
- Coda AB, Hata T, Miller J, *et al.* Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:570-577
- 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;45:723-730
- Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012a;5:16-25
- Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 2: the central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012b;5:26-36
- Del Rosso JQ. Management of cutaneous rosacea: emphasis on new medical therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2029-2038
- 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;9:607-613
- Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, *et al.* Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:188-200
- 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;139:1444-1450
- Fowler J, Jarratt M, Moore A, *et al.* 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;166:633-641
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, *et al.* Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:148-155
- Gold LS, Papp K, Lynde C, *et al.* Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol* 2017;16:909-916
- Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26:659-667
- Jackson JM, Fowler J, Moore A, *et al.* Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol* 2014;13:699-704
- Jansen T. Formes cliniques et classification de la rosacée. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138 (Suppl 2):S138-147
- Jansen T, Plewig G. Die chronisch-progrediente Gesichtsdermatose Rosazea. *Dtsch Arztebl* 1997a;94:A-97-103
- Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997b;90:144-150
- Jorgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, *et al.* Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:2010-2015
- Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. *Cutis* 2016;98:49-53
- Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W. Leitlinie der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. Dermokosmetika zur Anwendung bei Rosazea. 2015;1-16
- Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, *et al.* Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157:474-481
- Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial burden and other impacts of rosacea on patients' quality of life. *Dermatol Clin* 2018;36:103-113
- Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803
- Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermaendocrinol* 2017;9:e1361574
- Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol* 2012;24:126-135
- Reinholz M, Tietze J, Kilian K, *et al.* Rosazea-S1-Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:768-780
- Salzer S, Kresse S, Hirai Y, *et al.* Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea. *J Dermatol Sci* 2014;76:173-179
- Schaller M, Schöfer H, Homey B, *et al.* Aktueller Stand der systemischen Rosazea-Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14 (Suppl 6):29-37
- Schauber J, Homey B, Steinhoff M. Aktuelles Verständnis der Pathophysiologie der Rosazea. *Hautarzt* 2013;64:481-488
- Sieber MA, Hegel JK. Azelaic acid: properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27 (Suppl 1):9-17
- Starr PA, Macdonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med* 1969;62:9-11
- Stein L, Kirck L, Fowler J, *et al.* Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014;13:316-323
- Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, *et al.* Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:2-11
- Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(Suppl 1):S15-26
- Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, *et al.* Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:829-836
- Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, *et al.* Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1103-1110
- Tan J, Almeida LM, Bewley A, *et al.* Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:431-438
- Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, *et al.* Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:428-434
- Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:836-845
- Thiboutot DM, Fleischer AB, Jr., Del Rosso JQ, *et al.* Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008;7:541-546
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2015;173:651-662
- 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;165:760-781
- 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;46:584-587
- Wolf JE, Jr., Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis* 2007;79:73-80
- 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(Suppl 4):3-11
- Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, *et al.* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-980
- Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009;55:77-81
- Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:12-15
- 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;131:688-697

Impressum

Autor:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Thomas Jansen
Dermatologische Praxis, Köln und Neuwied

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW MEDIPOINT, Bonn

Layout:

Hannah Honnef
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter:

medLearning, München

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von Jenapharm GmbH angeboten (€ 7.450,00). Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.
