

Rosazea

Rosacea



I. Pfeffer, M. Schaller

Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen

Lernziele



Kenntnisse über:

- ▶ Stadieneinteilung
- ▶ Sonderformen
- ▶ Triggerfaktoren
- ▶ Pathogenese
- ▶ Prophylaxe und Therapiemöglichkeiten

Einleitung



Die Rosazea ist eine sehr häufige entzündliche Erkrankung der Haut, aber auch der Augen, die vor allem im Erwachsenenalter auftritt. Meist beginnt sie zwischen der 3. und 4. Lebensdekade. Hellhäutige, keltische Typen sind häufiger betroffen. In Europa leiden etwa 10% der Bevölkerung unter Rosazea. Frauen sind deutlich häufiger als Männer [1], Südeuropäer sind seltener betroffen. Kinder können ebenfalls erkranken, allerdings selten [2]. Über 10 Mio. Amerikaner sind betroffen, davon sind ebenfalls die meisten nordeuropäischen Ursprungs. In einer Befragung von 600 amerikanischen Patienten hatten 42% irische, deutsche oder britische Vorfahren [3]. Etwa ein Drittel der Erkrankten hat eine positive Familienanamnese bezüglich der Rosazea [2]. Die Erkrankung ist charakterisiert durch Flushing, persistierende Erytheme, Teleangiektasien, Papeln und Papulopusteln (◉ **Abb. 1**). Sekundär, aber auch primär kann es zu Lymphödem, Hyperplasien des Bindegewebes und der Talgdrüsen kommen, was im Extremfall zum Rhinophym führt. Typischerweise treten die Symptome im zentrofazialen Bereich auf, aber auch extrafaziale Lokalisationen, wie Hals, Dekolleté, Rücken und Kopf, können betroffen sein. Bei etwa 30–50% der Rosazea-Patienten liegt auch eine Augenbeteiligung (Rosacea ophthalmica) vor [4].

Rosazea ist eine häufige entzündliche Erkrankung, von der vor allem hellhäutige Menschen (keltischer Typ) betroffen sind. Die Familienanamnese ist zu etwa 30% positiv.

Die klinischen Erscheinungsformen der Rosazea weisen somit eine große Heterogenität auf. Im US-amerikanischen Raum unterteilt man sie in 4 große Untergruppen: die erythematoteleangiektatische Form, die papulopustulöse Form, die phymatöse Form und die okuläre Form [5].

Stadieneinteilung

In Deutschland hält man sich aktuell an eine Stadieneinteilung orientierend an der Klassifikation von Lehmann [4,6]. Demnach gibt es 4 Stadien. Ein Vorstadium mit Flushing als Hauptsymptom, die Haut reagiert äußerst empfindlich auf äußere und innere Reize, sogenannte Triggerfaktoren. Exogene Reize sind z.B. UV-Strahlung, Hitze, Kälte und chemische Irritationen, wie Kosmetika. Scharfe Speisen, Stress und dadurch erhöhter Blutdruck sowie heiße Getränke wirken als endogene Trigger (◉ **Tab. 1**). Das Stadium I, die sogenannte Rosacea erythematoso-teleangiectatica, ist charakterisiert durch ein persistierendes Erythem und kleine Teleangiektasien (◉ **Abb. 2**). Im Stadium II, der Rosacea papulopustulosa, kommt es zu einzelnen oder disseminierten Papeln und Pusteln. Das Bild ähnelt dem der Acne vulgaris, Komedonen findet man aber im Gegensatz dazu nicht (◉ **Abb. 3**). Stadium III ist die glandulär-hyperplastische Rosazea mit diffuser Fibrosierung und flächiger Verdickung der Haut durch Talgdrüsenhyperplasie. In der lokalisierten Ausprägung kommt es zu Phymen an Nase (Rhinophym), Kinn (Gnatophym), Stirn (Metophym), Ohr (Otophym) und Augenlid (Blepharophym) (◉ **Tab. 2**), wobei das Rhinophym am häufigsten anzutreffen ist (◉ **Abb. 4**) [6–8].

Histologische Merkmale der Rosazea können ektatische Blut- und Lymphgefäße, perivaskuläre sowie perifollikuläre lymphohistiozytäre Infiltrate und Ödem sowie Elastose sein. Im Stadium III zeigen sich histopathologisch vergrößerte Talgdrüsen, dilatierte follikuläre Infundibula,

VNR

2760512012137991140

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306695>
 Akt Dermatol 2012; 38:
 217–228 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Martin Schaller
 Universitäts-Hautklinik
 Liebermeisterstr. 25
 72076 Tübingen
 Martin.Schaller@
 med.uni-tuebingen.de

Abb. 1 Zentrofaziales Erythem, Papeln und Pusteln bei einer Rosazea-Patientin, Bildquelle: Universitäts-hautklinik Tübingen.



Abb. 2 Stadium I: Rosacea erythematoso-teleangiectatica, Bildquelle: Universitäts-hautklinik Tübingen.



Abb. 3 Stadium II: Rosacea papulopustulosa, Bildquelle: Universitäts-hautklinik Tübingen.



Tab. 1 Triggerfaktoren.

Exogene Trigger	Endogene Trigger
UV-Strahlung	scharfe Speisen
Hitze	heiße Getränke
Kälte	alkoholische Getränke
Wind	Stress und Emotionen
Kosmetika	Blutdruckerhöhung

Zysten, dilatierte Gefäße und perifollikuläre lymphohistiozytäre Infiltrate [4, 9].

Differenzialdiagnose Je nach Stadium der Rosazea sind u. a. folgende Erkrankungen als Differenzialdiagnosen in Erwägung zu ziehen:

- ▶ Acne vulgaris,
- ▶ Lupus erythematoses,
- ▶ Polymyositis,

- ▶ Arzneimittelreaktionen,
- ▶ Fotodermatosen,
- ▶ Karzinoidsyndrom,
- ▶ Polycythaemia vera,
- ▶ allergische oder toxische Kontaktekzeme,
- ▶ Follikulitiden,
- ▶ Lupus pernio oder
- ▶ Granulomatosen (▶ Tab. 2).

Differenzialdiagnostisch zur Ophthalmo-Rosazea kommen vor allem virale und bakterielle Blepharokonjunktivitiden infrage.

Die typische Lokalisation der Erkrankung ist zentrofazial. Im deutschsprachigen Raum unterteilt man 4 Stadien. Das Vorstadium mit Flushing als Hauptsymptom, die Rosacea erythematoso-teleangiectatica, die Rosacea papulopustulosa und die glandulär-hyperplastische Rosazea.

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen der Rosazea sind immer noch nicht geklärt. Die auslösenden oder verstärkenden Triggerfaktoren sind gut untersucht, aber die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht verstanden. In der Vergangenheit wurde die Rosazea als eine seborrhische Erkrankung angesehen. Der Zusammenhang besteht allerdings vor allem in der Lokalisation der Dermatose in den seborrhischen Arealen. Eine Seborrhö ist aber nicht immer anzutreffen und scheint auch keine Rolle bezüglich der Schwere der Erkrankung zu spielen [10]. Andere Ansätze sahen Zusammenhänge mit gastrointestinalen Beschwerden, vor allem in Zusammenhang mit *Helicobacter-pylori*-Infektionen. Allerdings wird dies in der Literatur äußerst kontrovers diskutiert. Es fehlen vor allem randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien hierzu, sodass dieser Zusammenhang von den meisten Experten abgelehnt wird [11].

Demodex Auch *Demodex folliculorum* wurde bezüglich der Entstehung untersucht, mitunter wurde eine erhöhte Dichte von Demodex-Befall in Rosazea-Patienten beobachtet [12]. Eine Metaanalyse ergab, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Demodex-Befall und Rosazea besteht. Hierbei war jeweils die Schwere des Demodex-Befalls entscheidender für den Zusammenhang zu Rosazea als die Tatsache, dass ein Demodex-Befall vorliegt [13].

Cathelicidin In letzter Zeit wurden Untersuchungen bezüglich der Rolle des antimikrobiellen Moleküls Cathelicidin in der Rosazea-Pathogenese durchgeführt. Diese basieren auf der These, dass bei Rosazea-Patienten eine Dysregulation des angeborenen Immunsystems vorhanden ist [2]. Normalerweise führt ein Anstoßen des angeborenen Immunsystems (z. B. durch exogene Trigger, wie UV-Licht oder mikrobielle Stimuli) in der Haut zu einem kontrollierten Anstieg von Zytokinen und antimikrobiellen Molekülen, z. B. Cathelicidin. Bei



Rosazea-Patienten wurden im Gegensatz zu Nichterkrankten erhöhte Spiegel und auch veränderte Varianten von Cathelicidin gefunden. Diese Varianten regulierten die Leukozytenchemotaxis, die Angiogenese und die Produktion von extrazellulären Matrixkomponenten. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Cathelicidin rosazeartige Veränderungen der Haut induzieren kann [14].

Cathelicidin induziert über mehrere Signalwege Veränderungen der Endothelzellen und könnte so eine Erklärung für die vaskulären Effekte sein [2].

Die bei Rosazea zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht geklärt. Das antimikrobielle Peptid Cathelicidin könnte eine bedeutende Rolle spielen. Grundlage dieses neuen Ansatzes ist die Annahme, dass eine Dysregulation des angeborenen Immunsystems bei Rosazea-Patienten vorliegt.

Vaskuläre Hyperaktivität Des Weiteren wurden Untersuchungen angestellt, einen vermehrten Blutfluss in der Haut der Patienten nachzuweisen und damit eine vaskuläre Hyperaktivität als Pathogenesefaktor zu manifestieren [15]. In rosazeabefallener Haut fand man eine Überexpression von VEGF (vascular endothelial growth factor), CD31 und D2-40, sodass mehr Stimulatoren für Gefäß- und Lymphendothelien vorhanden sind [16]. UV-Licht induziert VEGF in der Haut [17], was die Verstärkung der Symptome nach UV-Exposition erklären könnte.

Eine Überexpression von VEGF, CD31 und D2-40, vor allem in Zusammenhang mit der Verschlechterung nach UV-Exposition, scheint eine weitere Rolle zu spielen.

Reaktive Sauerstoffspezies Auch ein Zusammenhang zwischen Entzündung bei Rosazea und der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS: reactive oxygen species), die von Entzündungszellen freigesetzt werden, ist in der Diskussion. Bei Rosazea-Patienten wurden höhere ROS-Konzentrationen in der Gesichtshaut gemessen als bei Gesunden [18]. Dies würde auch die Wirkung der bei Rosazea eingesetzten Medikamente, wie Tetrazykline, Metronidazol, Azelainsäure und Vitamin-A-Säurederivate, erklären, da diese die Bildung von ROS hemmen [19,20].

Hier kommt außerdem die Rolle der UV-Strahlung ins Spiel. UV-Licht erzeugt ROS und aktiviert das zelluläre „signaling“ Signaltransduktionswege in Keratinozyten. ROS erhöhen die Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMP; vor allem MMP-1 und -2) in dermalen Fibroblasten. Erhöhte Aktivitäten von ROS fördern so die entzündliche Antwort und verursachen außerdem Schäden der Gefäße und der dermalen Matrix über die Erhöhung der MMP-Expression und Unterdrückung der Kollagenproduktion in der Dermis [2]. Bei Ophthalmo-Rosazea kann man entsprechend erhöhte Aktivitäten von MMP-8 und MMP-9 im Tränenfilm messen [21].

Tab. 2 Stadieneinteilung.

Stadium	Symptome	Differenzialdiagnosen
Vorstadium Rosazeadiathese	Flushing (reversibel)	Karzinoidsyndrom, konstitutionelle Gesichtsrötung, Erythema e pudore bei Erythrophobie
Stadium I Rosacea erythemato-teleangiectatica	persistierendes Erythem, Teleangiektasien	Erysipel, Facies mitralis, Kortikoderm, Lupus erythematoses, Polycythaemia vera, Dermatomyositis
Stadium II Rosacea papulopustulosa	Papeln, Pusteln, Ödem oft schubweise	Acne vulgaris (mit Komedonen), periorale Dermatitis, chronisch aktinische Dermatitis, Arzneimittelreaktionen, allergische/toxische Kontaktekzeme, Follikulitis
Stadium III glandulär-hyperplastische Rosazea	entzündliche Knoten und Infiltrate, Gewebhyperplasien, (Rhinophym, Gnatophym, Metophym, Otophym, Blepharophym)	Lupus pernio, eosinophiles Granulom



Abb. 4 Stadium III: glandulär-hyperplastische Rosazea, Bildquelle: Universitätsklinik Tübingen.

Bei Rosazea sind erhöhte Aktivitäten von reaktiven Sauerstoffspezies gefunden worden. Sie induzieren die Expression von Matrix-Metalloproteinasen in dermalen Fibroblasten und verstärken so Entzündung und vaskuläre Schäden.

Sonderformen

▼ **Ophthalmo-Rosazea**

Bei etwa 30–50% der Patienten, die an Rosazea erkrankt sind, sind auch die Augen betroffen (Rosacea ophthalmica) [4]. Das häufigste Symptom ist das trockene Auge, charakterisiert durch erhöhte Lichtempfindlichkeit, Fremdkörpergefühl, gerötete, trockene, brennende und tränende Augen. Außerdem können Konjunktivitiden, Blepharitiden bis hin zu schwerwiegenden Hornhautulzerationen auftreten (► Abb. 5) [22]. Die okulären Symptome und die Symptome der Haut korrelieren nicht miteinander, deshalb wird eine Ophthalmo-Rosazea häufig leicht übersehen [4,23]. Ophthalmo-Rosazea kann somit auch als Erstmanifestation einer Rosazea in Erscheinung treten.



Abb. 5 Blepharokonjunktivitis und Ödem bei Ophthalmorosea, Bildquelle: Universitätsklinik Tübingen.

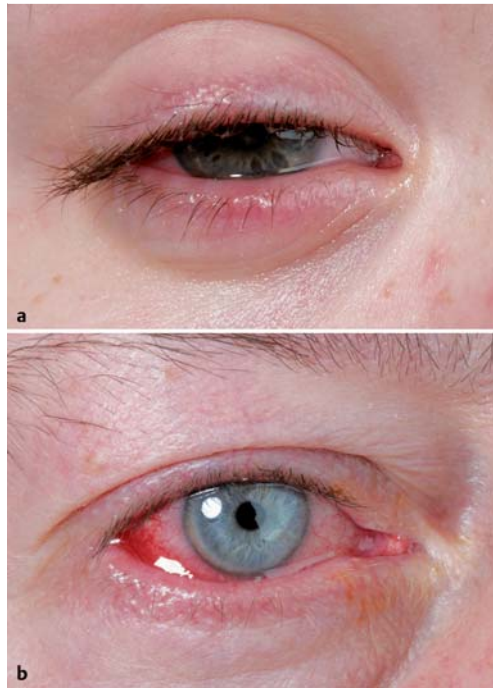


Abb. 6 Entzündlichen Knoten und Pusteln bei Rosacea fulminans, Bildquelle: Universitätsklinik Tübingen.



Rosacea conglobata

Entsprechend ihrem Pendant, Acne conglobata, zeichnet sich die Rosacea conglobata durch große, entzündliche Knoten, infiltrierte und indurierte Plaques aus, allerdings fehlen Komedonen, und das Auftreten ist meist auf das Gesicht beschränkt [24].

Rosacea fulminans

Die frühere Bezeichnung Pyoderma faciale wurde erstmals 1940 von O'Leary und Kierland beschrie-

ben. Es kommt hierbei zum plötzlichen Auftreten von großen entzündlichen Knoten und konfluierenden Sinus im Gesicht. Ausschließlich junge Frauen sind betroffen, wobei ein gehäuftes Auftreten während der Schwangerschaft typisch ist (☉ **Abb. 6**). Histopathologisch sieht man Nekrosen und Abszesse sowie Granulozytenansammlungen. Auch pseudoepitheliomatische Hyperplasien werden gefunden [4]. Die Genese ist ungeklärt, aber eine infektiöse Ursache konnte nie gefunden werden. Plewig et al. sahen die Erkrankung als eine Maximalvariante der Rosacea an und schlugen 1992 vor, sie in Rosacea fulminans umzunennen, analog der entsprechenden Erkrankung Acne fulminans. Im Gegensatz zu Acne fulminans fehlen aber entzündliche systemische Begleitsymptome, wie Arthritis und Fieber [25,26].

Granulomatöse Rosacea

Diese Form tritt bei dunkelhäutigen im Gegensatz zu hellhäutigen Patienten gehäuft auf. Es dominieren solide, gelbbraunliche Knoten und Papeln im Bereich der Wangen, periokulär und perioral (☉ **Abb. 7**). Histologisch bestehen Ähnlichkeiten zu Sarkoidose oder kutaner Tuberkulose [27], es zeigen sich gemischte lymphohistiozytäre Infiltrate, epitheloide Granulome, teils mit verkäsender Nekrose [28].

Steroidrosazea

Diese tritt vor allem nach lang andauernder topischer Therapie mit steroidhaltigen Externa auf. Oft als diffuses Erythem mit oder ohne zentrofaziale Papulopusteln, bis hin zu Knoten und Teleangiektasien [29]. Initial kommt es unter Steroiden zur Besserung. Im Verlauf allerdings treten eine Hautatrophie sowie oben genannte Symptome auf. Die Therapie der Steroidrosazea ist schwierig, und nach Absetzen der steroidhaltigen Topika kommt es meist zu einem Reboundeffekt [30].

Morbus Morbihan

Hier kommt es zu einem persistierenden Erythem und derben Lymphödemen der oberen Gesichtshälfte.

Betroffen sind vor allem Stirn, Augenlider, Nase, aber auch Wangen. Die Erkrankung wird als seltene Komplikation der Rosacea angesehen [31]. Epitheloidzellgranulome, angeordnet um dermale Lymphgefäße, verursachen eine Schädigung und Verengung dieser, was das Zustandekommen der Ödeme erklären könnte [32]. Außerdem findet man eine mastzellinduzierte Fibrose, die zur Induration führt [33].

Rosacea bei Kindern

Rosacea in der Kindheit ist selten, wird aber noch seltener richtig diagnostiziert, sodass mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen ist. Die Symptome entsprechen denen der Erwachsenen mit Telean-



giektasien, Papeln und Pusteln. Phyme sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Oftmals stehen okuläre Symptome bei nur geringer Ausprägung der kutanen Rosazea im Vordergrund [34]. In einer Untersuchung von Chamaillard et al. gingen bei 55% der Betroffenen die okulären Symptome dem Auftreten der Hauterscheinungen voraus. Die Symptome reichten von Gerstenkörnern und Blepharokonjunktivitiden bis zu Keratitiden. Bei 2 Kindern traten sogar Hornhautulzerationen auf [35]. Trotz seltenem Vorkommen sollte, vor allem wegen der oft schweren okulären Komplikationen, Rosazea bei Kindern differenzialdiagnostisch nicht außer Acht gelassen werden. Bei Kindern, bei denen man beispielsweise die Diagnose einer periorbitalen Dermatitis stellt, sollte man daran denken, dass sie ebenso gut unter Rosazea leiden könnten, vor allem wenn okuläre Beschwerden, z.B. ein Chalazion, nebenbefundlich bestehen [36].

Bei Kindern mit okulären Symptomen sollte immer auch an Rosazea gedacht werden.

Extrafaziale Rosazea

Die extrafazialen Manifestationen sind äußerst selten, und in der Literatur sind nur Einzelfälle beschrieben. Vorwiegend sind Männer betroffen, wobei die betroffenen Hautareale, wie oberer Rücken, Dekolleté, Hals und Kopfhaut, meist sonnexponiert sind (► **Abb. 8**) [37,38].

Therapie

Bezüglich der Pathophysiologie kamen in den letzten Jahren immer wieder neue Ansätze auf. Letztendlich ist sie immer noch nicht geklärt. Demnach sind die therapeutischen Ansätze vielfältig und in erster Linie symptomatisch.

Die Therapie richtet sich nach dem Stadium und der Form der Rosazea (► **Tab. 3**).

Die erythemato-teleangiektatische Form (Stadium I) ist dabei am schwierigsten zu therapieren. Es gibt eine Vielzahl an unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten. Topische, systemische Therapien, auf Laser und Licht basierende Therapien und chirurgische Verfahren. Metronidazol, Tetracykline, Azelainsäure und Sulfacetamid gehören zu den am meisten verordneten Medikamenten bei Rosazea [39].

Allerdings fehlen immer noch große, randomisierte, kontrollierte Studien zur Rosazea-Therapie. In der 2011 aktualisierten, systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration wurde die Effektivität und Sicherheit der Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Rosazea untersucht. Es stellte sich heraus, dass trotz einer hohen Rate an systematischen Fehlern unter vielen der Studien einige doch die Effektivität von topischem Metronidazol, Azelainsäure und systemischem



Abb. 7 Gelbbräunliche Papeln bei der granulomatösen Rosazea, Bildquelle: Universitätshautklinik Tübingen.



Abb. 8 Extrafaziale Rosazea im Brustbereich, Bildquelle: Universitätshautklinik Tübingen.

Doxyzyklin (40 mg) im Gegensatz zu Placebo nachweisen konnten. Des Weiteren konnten Gollnick et al. in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie einen signifikanten Effekt von systemischem Isotretinoin gegenüber Placebo nachweisen [40]. Auch die Anwendung von 0,5%iger Cyclosporin-Emulsion bei Ophthalmorosea war in einer der untersuchten Studien deutlich effektiver als die bloße Anwendung von Tränenersatzflüssigkeit [41].

Die Therapie zielt in erster Linie auf die Symptome und richtet sich nach dem Stadium und der Form der Rosazea. Große, randomisierte, kontrollierte Studien zur Rosazea-Therapie fehlen.

Prophylaxe

Grundsätzlich sollte Rosazea-Patienten geraten werden, einen ausreichenden und vor allem konsequenten Lichtschutz zu betreiben. Außerdem ist die Vermeidung von oben genannten Triggerfaktoren sehr bedeutend. Zur Gesichtspflege wird empfohlen, seifenfreie Reinigungsprodukte zu verwenden und Externa, die z.B. Menthol, Kampfer, Natriumlaurylsulfat und Adstringenzen enthalten, zu meiden. Von wasserfesten Kosmetika wird außerdem abgeraten [4]. Nach Meinung der Autoren spricht auch nichts gegen ein vollständiges Meiden von Kosmetika.



Tab. 3 Sonderformen und ihre Therapie [4].

Sonderform	Symptome	Therapie
Rosacea ophthalmica	Fremdkörpergefühl, gerötete, trockene, brennende und tränende Augen, Konjunktivitiden, Blepharitiden Hornhautulzerationen	topisch: Augenlidhygiene, Lubrikantien, Metronidazol, Cyclosporin A, Glukokortikoide systemisch: Doxzyklin 50 – 100 mg/d oder in subantimikrobieller Dosis (40 mg/d) für mindestens 6 Monate
Rosacea conglobata	große, entzündliche Knoten, infiltrierte, indurierte Plaques	systemisch Isotretinoin 10 – 20 mg für etwa 6 Monate, anfangs in Kombination mit Glukokortikoiden in ausschleichender Dosierung über Wochen
Rosacea fulminans	große, entzündliche Knoten, konfluierende Sinus	systemisch Isotretinoin 10 – 20 mg für etwa 6 Monate, anfangs in Kombination mit Glukokortikoiden in ausschleichender Dosierung über Wochen
granulomatöse Rosacea	solide, gelb-bräunliche Knoten und Papeln	Tetrazykline (z. B. Doxzyklin) Isotretinoin (10 – 20 mg/d) Dapson in Einzelfällen beschrieben
Steroidrosacea	diffuses Erythem +/- zentrofaziale Papulopusteln, entzündliche Knoten, Teleangiektasien	konsequente Karenz topischer/systemischer Glukokortikoide, topische Calcineurininhibitoren, orale Antibiotika oder systemisches Isotretinoin (10–20 mg/d)
Morbus Morbihan	persistierendes Erythem, derbe Lymphödeme der oberen Gesichtshälfte	niedrigdosiertes systemisches Isotretinoin (10 – 20 mg/d) für 3 – 6 Monate + Ketotifen (Mastzellmembranstabilisator) 2 × 1 mg/d

Tab. 4 Topische Therapie [55].

Therapeutika	Dosierung	Anwendung
Metronidazol	Deutschland: 0,75 %ige Creme/Gel/Lotion International: 0,25 %, 0,75 %, 1 %ige Creme/ Gel/Lotion 1 – 2-mal täglich	Rosacea erythematoso-teleangiectatica Rosacea papulopustulosa in Kombination mit systemischer Therapie
Azelainsäure	20 %ige Creme oder 15 %iges Gel, 1 – 2-mal täglich	Rosacea erythematoso-teleangiectatica Rosacea papulopustulosa in Kombination mit systemischer Therapie
Schwefelrezepturen	10 % Sulfacetamid und 5 % Sulfur, 1 – 2-mal täglich	Rosacea erythematoso-teleangiectatica Rosacea papulopustulosa in Kombination mit systemischer Therapie
Permethrin	5 %ige Creme, 2-mal täglich	Zweitlinie bei Rosacea erythematoso-teleangiectatica und Rosacea papulopustulosa
topische Retinoide	Adalpalen 0,1 %ige Creme oder Gel	Drittlinie bei Rosacea papulopustulosa



Topische Therapie

Vor allem sind hier Metronidazol und Azelainsäure zu nennen. Als Zweitlinienpräparate dienen Permethrin, Calcineurininhibitoren und Schwefelrezepturen [42].

Eine alleinige topische Therapie ist meist im Stadium I und in einem leichten Stadium II der Rosacea ausreichend (● Tab. 4).

Metronidazol

Metronidazol gehört zur Gruppe der Nitroimidazole und ist das am besten evaluierte topische Medikament bei der Rosacea-Therapie [6]. Bezüglich der Wirkweise bei Rosacea sind vor allem entzündungshemmende Effekte von Bedeutung. International sind 0,25 %ige, 0,75 %ige, 1 %ige Creme, Gel oder Lotion verfügbar. In Deutschland ist die 0,75 %ige Zubereitung erhältlich.

Die Effektivität wurde mehrfach als statistisch signifikant höher gegenüber Placebo gewertet [41]. In Einzelfällen wurde von Typ-IV-Sensibilisierungen gegenüber topischem Metronidazol berichtet [43], jedoch ist die irritative Komponente in Studien gegenüber Azelainsäure geringer. Eine langfristige prophylaktische Anwendung über Jahre, insbesondere zur Erhaltungstherapie nach Absetzen systemischer Behandlungen, wird empfohlen.

Azelainsäure

Azelainsäure ist eine natürlich vorkommende Dicarbonsäure mit antientzündlicher Wirkung. Es gibt Hinweise, dass die Wirkung über eine Suppression von UV-induzierter RNA-Expression und die Freisetzung der Zytokine IL-1 β , IL-6 und TNF- α vermittelt wird. Weiterhin wird die Expression von PPAR γ , einem entzündungshemmenden Signalmolekül, erhöht [44].

Die Präparate sind als 20 %ige Creme oder 15 %iges Gel erhältlich. 15 %iges Azelainsäure-Gel soll bei 2-mal täglicher Anwendung einen vergleichbar guten bzw. sogar besseren Effekt auf die Rückbildung von Papeln und Pusteln bei mittelschwerer Rosacea papulopustulosa als 0,75 %iges Metronidazol-Gel haben. Die Wirkung gegenüber Teleangiektasien ist beschränkt [45–47]. Die Nebeneffekte der Therapie beschränken sich auf leichtes Brennen, Kribbeln und Jucken der Haut.

Schwefelrezepturen

Sulfacetamid kommt aus der Familie der Sulfonamide und hat antibakterielle Wirkeigenschaften. In einer vergleichenden Arbeit über die topische Therapie mit 10 % Sulfacetamid und 5 % Sulfur zeigte sich eine Reduktion von Erythemen sowie von entzündlichen Läsionen [48].

Permethrin

Permethrin ist ein Insektizid aus der Gruppe der Pyrethroide. Bekannt ist es bei der Behandlung von Läusebefall und bei Scabies. Aufgrund der

Rolle von *Demodex folliculorum* kam es zum Einsatz bei Rosazea. Eine kontrollierte Studie zeigte eine vergleichbare Effektivität von 5%iger Permethrin-Creme zur Metronidazol-Therapie bei der papulopustulösen Form [49].

Calcineurininhibitoren

Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus haben ebenso antiinflammatorische Effekte und können deshalb auch bei Rosazea eingesetzt werden. Vor allem bei steroidinduzierter Rosazea scheinen Calcineurininhibitoren gute Erfolge zu erzielen [50,51]. Aufgrund der gut wirksamen zugelassenen Alternativen und der Kosten ist die Gabe jedoch kritisch zu sehen.

Topische Antibiotika

1%-Clindamycin/5%-Benzoylperoxid-Gel einmal täglich zeigt reduzierende Effekte auf entzündliche Läsionen und Erytheme bei moderaten bis schweren Formen von Rosazea [52]. Auch Erythromycin und topische Tetracykline finden hin und wieder Anwendung. Allerdings muss bei topischen Antibiotika immer das Risiko einer Typ-IV-Sensibilisierung bedacht werden, weswegen eine Anwendung nicht empfohlen wird.

Topische Retinoide

Die Datenlage bezüglich des Einsatzes von topischen Retinoiden bei Rosazea ist äußerst dünn. Das klinische Ansprechen zeigt sich oft relativ spät [53].

Adapalene hat komedolytische, antiproliferative und antientzündliche Eigenschaften und wird deshalb erfolgreich vor allem in der Therapie der Akne eingesetzt. Bei Rosazea zeigt Adapalene zwar eine relativ gute Wirkung auf entzündliche Läsionen, jedoch bezüglich der Erytheme keinen effektiven Einfluss [54]. Aufgrund der häufigen Nebenwirkungen, wie Austrocknung, Hautirritation, Brennen und Erythem, bei vergleichsweise sehr guter Verträglichkeit und Wirksamkeit von topischem Metronidazol, bleibt jedoch Metronidazol das Mittel der ersten Wahl.

Eine alleinige topische Therapie ist meist im Stadium I und in einem leichten Stadium II ausreichend. Im Vordergrund steht hier vor allem Metronidazol, das am besten evaluierte topische Medikament in der Rosazea-Therapie.

Systemische Therapie

Vor allem systemische Antibiotika, wie Metronidazol, Erythromycin, Clindamycin oder Tetracykline, finden bei Rosazea Anwendung (► Tab. 5). Auch Isotretinoin und Dapson sowie weitere Medikamente, insbesondere Betablocker, die gegen das Flushing wirken sollen, werden verwendet.

Tab. 5 Systemische Therapie.

Therapeutika	Dosierung	Anwendung	Nebenwirkungen
Tetracykline	Tetracyclin 250 – 1000 mg/d Doxyzyclin 100 – 200mg und 40 mg/d (subantimikrobielle Dosierung) Minozyclin 100 – 200 mg	Rosacea erythematosa-teleangiectatica Rosacea papulopustulosa in Kombination mit topischer Therapie glandulär-hyperplastische Rosazea	UV-Empfindlichkeit, gastrointestinale Nebenwirkungen, bakterielle Resistenzen, Kandidosen, Pseudotumor cerebri, DRESS-Syndrom
Makrolide	Erythromycin 250 – 1000 mg/d Clarithromycin Azithromycin 250 – 500 mg/d	bei Tetracyclin-Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen wie Schwangerschaft Zweitlinie bei Rosacea papulopustulosa	gastrointestinale Nebenwirkungen, Cholestase, bakterielle Resistenzen
Isotretinoin	10 – 20 mg pro Tag	Rosacea papulopustulosa glandulär-hyperplastische Rosazea	Cheilitis, trockene Haut, Teratogenität, bei niedriger Dosierung (10 – 20 mg/d) vernachlässigbar: Nasenbluten, Hypercholesterinämie, Hepatotoxizität, muskuloskeletale Veränderungen, Nachtblindheit

Tetracykline

Tetracykline sind wohl die wichtigsten und häufigsten oralen Präparate in der Rosazea-Therapie. Tetracykline sind Breitspektrum-Antibiotika und werden schon seit Jahrzehnten bei Rosazea eingesetzt, wobei inzwischen der Ansatz vorherrscht, dass die nicht antibiotischen Wirkeigenschaften der Tetracykline wahrscheinlich ihre klinische Wirkung vermitteln. Es kommt zu einer Hemmung der Angiogenese und der Expression von Matrix-Metalloproteinasen. Die Zytokinmodulation und die Reduktion der Chemotaxis von Neutrophilen hemmen die entzündliche Antwort [4,56 – 59].

Tetracyclin 250 – 1000 mg täglich, Doxyzyclin 100 – 200 mg sowie neuerdings 40 mg in einer teiltrardierten Form pro Tag und Minozyclin 100 – 200 mg täglich werden am häufigsten eingesetzt [53].

Tetracyclin als Erstgenerationspräparat wurde früher aufgrund der Annahme eingesetzt, dass bakterielle Pathogene in der Pathogenese der Rosazea ursächlich sind [60]. Die 2. Generation, Doxyzyclin und Minozyclin, haben eine bessere Bioverfügbarkeit und eine längere Halbwertszeit als Tetracyclin und werden deshalb bevorzugt verwendet [53].

Die Risiken einer Langzeittherapie mit Tetracyclinen bestehen in der Entwicklung von Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Beschwerden, Kandidosen und Lichtempfindlichkeit. Minozyclin führt manchmal zu Schwindel und Pigmentveränderungen, auch seltene Nebenwirkungen.



gen, wie das DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms) oder ein Pseudotumor cerebri kommen vor [60]. Vor allem besteht die Gefahr der Entwicklung von bakteriellen Resistenzen. Doxyzyklin zeigt schon in einer antiinflammatorischen und damit subantibakteriellen Dosis eine sehr gute Wirkung [61]. Neuerdings ist Doxyzyklin als teilretardierte Formulierung in der Dosis von 40 mg zugelassen. Doxyzyklin 40 mg ist eine subantimikrobielle Dosis und zeigt ein besseres Nebenwirkungsprofil als die höhere Dosierung von 100 mg. UV-Empfindlichkeit sowie gastrointestinale Nebenwirkungen treten nicht auf, und es besteht keine Gefahr bakterieller Resistenzen [41, 62].

Makrolide

Alternativ zu den Tetrazyklinen (bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen, wie Schwangerschaft und Alter < 8 Jahre) werden Erythromycin sowie Clarithromycin und Azithromycin eingesetzt. Erythromycin ist effektiv bei der papulopustulösen Form und wird in einer täglichen Dosis von 250–1000 mg verwendet. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind allerdings häufig. Die Zweitgenerationspräparate Azythromycin und Clarithromycin haben einen schnelleren Wirkeintritt und weniger Nebenwirkungen [60]. Im Vergleich zu Doxyzyklin zeigte Azithromycin in einer Untersuchung eine etwa gleichwertige Effektivität [63]. In einer weiteren Arbeit konnte man eine signifikante Reduktion der ROS-Konzentration nach der Therapie mit Azithromycin nachweisen [18].

Metronidazol

Eine orale Therapie mit Metronidazol kann vor allem Papulopusteln effektiv bessern, auch wurde in einer Arbeit berichtet, dass weniger Rückfälle nach Beendigung einer Therapie mit initial 500 mg Metronidazol täglich im Gegensatz zu Tetrazyklin auftraten [64]. Ein Vergleich zwischen Metronidazol 2-mal 200 mg pro Tag und Oxytetrazyklin 250 mg 2-mal täglich ergab bei beiden Gruppen eine Besserung der Symptome ohne signifikanten Unterschied [65]. Die Risiken einer Therapie mit systemischen Metronidazol sind z. B. das Auftreten von Krämpfen, Enzephalopathien und Neuropathien. Außerdem sollte Alkohol wegen der Gefahr von alkoholinduzierten Kopfschmerzen gemieden werden [53].

Isotretinoin

Systemische Retinoide können bei mehreren Stadien und Sonderformen der Rosazea eingesetzt werden. Papulopusteln, Erytheme, Teleangiektasien und auch Rhinophyme konnten durch Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) reduziert werden [7, 60, 66]. Auch im niedrig dosierten Bereich kommt es zu guten Ergebnissen. Isotretinoin in einer Dosierung von 0,3 mg/kg pro Tag zeigte einen statistisch signifikanten Effekt gegenüber

Plazebo in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 573 Patienten mit Rosazea im Stadium II und III. Dabei zeigte Isotretinoin eine ähnliche Effektivität wie Doxyzyklin. Die Verträglichkeit war gut, und im Gegensatz zur Dosierung von 0,5 mg/kg/Tag zeigten sich weniger Nebenwirkungen [40].

Auch bei extrafazialer Rosazea wurde über eine gute Wirksamkeit von Isotretinoin in einer niedrigen Dosierung von 10–20 mg täglich berichtet. Im Vergleich zur Normaldosis von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht pro Tag ist das Auftreten von Nebenwirkungen deutlich reduziert [37]. Es ist zu beachten, dass beim Einsatz von systemischen Retinoiden aufgrund der Teratogenität unbedingt eine sichere Kontrazeption durchzuführen ist.

In der systemischen Therapie kommen am häufigsten Tetrazykline zum Einsatz. Die klinische Wirkung dieser Breitspektrum-Antibiotika wird vermutlich durch nicht antibiotische Mechanismen vermittelt.

Weitere Therapeutika

Glukokortikoide sollten nur in schweren Fällen, wie Rosacea fulminans, eingesetzt werden. Dies sollte dann jedoch nur in Kombination mit oralen Retinoiden geschehen [67].

Für das ansonsten eher schwer zu therapierende Stadium I der Rosazea, der erythematoteleangiektatischen Form, findet man in der Literatur Fallberichte über die erfolgreiche topische Anwendung von Xylometazolin 0,05% und Oxymetazolinhydrochlorid 0,05%. Aufgrund ihrer vasokonstriktiven Eigenschaften waren diese beiden Medikamente in der Lage, Erythem und Telangiektasien bei regelmäßiger topischer Anwendung auf die betroffenen Hautareale deutlich zu reduzieren. Diese Effekte traten sowohl kurzfristig als auch lang anhaltend auf. Nebenwirkungen traten bei diesen Patienten nicht auf. Es wird angenommen, dass nicht nur die Vasokonstriktion, sondern auch eine deutliche antiinflammatorische Wirkeigenschaft der alphaadrenergen Rezeptoragonisten eine bedeutende Rolle spielen [68, 69].

Bezüglich des Flushing und der Erytheme gibt es in der Literatur weitere Fallberichte von Wirksamkeiten unterschiedlichster Medikamente, z. B. Betablocker, Acetylsalicylsäure, Clonidin, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer u. a. Allerdings gibt es derzeit keine kontrollierten Studien hierzu [60].

Nicht medikamentöse Therapieansätze

Vor allem bei der phymatösen Form der Rosazea steht die operative Therapie im Vordergrund. Das überschüssige Gewebe wird chirurgisch abgetragen. Hier gibt es unterschiedliche operative Methoden, z. B. das elektrochirurgische Abtragen



mithilfe einer monopolen Drahtschlinge. Außerdem die Totalexzision mit nachfolgender Hauttransplantation, laserchirurgisch z. B. mithilfe von CO₂-Laser oder gepulstem Farbstofflaser und kryochirurgische Methoden [70–72]. Auch im Stadium I (▶ **Abb. 9**) können Teleangiektasien und auch Erytheme mittels Laser angegangen werden, hier kommen der gepulste Farbstofflaser, Kupferdampflaser, Kryptonlaser, gepulster Neodym-YAG-Laser und Argon-Laser zum Einsatz [4].

Zusammenfassung

Rosazea ist eine sehr häufige, entzündliche Erkrankung der Haut und teilweise der Augen mit typischer Lokalisation und stadienabhängiger Morphe. Sie kommt vor allem beim hellhäutigen Erwachsenen vor, aber auch Kinder können selten betroffen sein. Es gibt eine Vielzahl an Sonderformen von Rosazea, was sehr unterschiedliche histologische Befunde und klinische Verläufe bedingt. In 30–50% kommt es zu einer Augenbeteiligung, was sehr häufig bei fehlendem Hautbefund fehlendiagnostiziert wird.

Exogene und endogene Reize können als Triggerfaktoren fungieren, wobei vor allem UV-Licht eine große Rolle spielt.

Die Pathophysiologie ist noch immer ungeklärt. Es gibt unterschiedlichste Ansätze, u. a. könnte das antimikrobielle Peptid Cathelicidin eine Schlüsselrolle spielen. Grundlage dieses neuen Ansatzes ist die Annahme, dass eine Dysregulation des angeborenen Immunsystems bei Rosazea-Patienten vorliegt. Im Zusammenhang mit der Verschlechterung nach UV-Exposition scheinen eine VEGF-Überexpression sowie erhöhte Aktivitäten von reaktiven Sauerstoffspezies weitere entscheidende Faktoren zu sein.

Die Therapie kann sowohl topisch als auch systemisch erfolgen und richtet sich nach dem Stadium und Form der Rosazea, wobei die antiinflammatorischen Wirkeigenschaften der unterschiedlichen Arzneimittel die Effektivität bedingen.

Auch hier stehen vielfältige Optionen zur Verfügung, wobei vor allem Metronidazol unter den topischen Präparaten und der Einsatz von Tetracyclinen unter den systemischen Therapeutika im Vordergrund stehen.

Interessenkonflikt: Professor Dr. Martin Schaller war innerhalb der letzten zwei Jahre Mitglied der Advisory Boards und/oder hat Rednerhonorare von Abbott, Galderma, Dermapharm und York Pharma erhalten.



Abb. 9 Ausgeprägte Teleangiektasien im Wangenbereich, Bildquelle: Universitätshautklinik Tübingen.

Literatur

- 1 Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 419–423
- 2 Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 77–81
- 3 National Rosacea Society. Rosacea Review. Im Internet: http://www.rosacea.org/rr/2008/spring/article_3.php Stand: 18.07.2008
- 4 Gauwerky K, Klövekorn W, Korting HC et al. Rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 996–1003
- 5 Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327–341
- 6 Lehmann P. Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy. *Hautarzt* 2005; 56: 871–885
- 7 Jansen T, Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg* 1998; 14: 241–253
- 8 Ezra N, Greco JF, Haley JC et al. Gnatophyma and otophyma. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 266–272
- 9 Aloï F, Tomasini C, Soro E et al. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 468–472
- 10 Burton JL, Pye RJ, Meyrick G et al. The sebum excretion rate in rosacea. *Br J Dermatol* 1975; 92: 541–543
- 11 Wedi B, Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 273–282
- 12 Forton F, Germaux MA, Brasseur T et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 74–87
- 13 Zhao YE, Wu LP, Peng Y et al. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol* 2010; 146: 896–902
- 14 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
- 15 Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 590–593
- 16 Goma AH, Yaar M, Eyada MM et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 748–753
- 17 Brauchle M, Funk JO, Kind P et al. Ultraviolet B and H2O2 are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996; 271: 21793–21797
- 18 Bakar O, Demirçay Z, Yuksel M et al. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 197–200
- 19 Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S et al. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic



- acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. Arch Dermatol Res 1990; 282: 449–454
- 20 Yoshioka A, Miyachi Y, Imamura S et al. Anti-oxidant effects of retinoids on inflammatory skin diseases. Arch Dermatol Res 1986; 278: 177–183
 - 21 Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. J Fr Ophthalmol 2007; 30: 239–246
 - 22 Akpek EK, Merchant A, Pinar V et al. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. Ophthalmology 1997; 104: 1863–1867
 - 23 Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC et al. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. Arch Dermatol 1997; 133: 49–54
 - 24 Plewig G. Akne und Rosacea. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H et al., Hrsg. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer; 2005
 - 25 Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? Arch Dermatol 1992; 128: 1611–1617
 - 26 Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. Dermatology 1994; 188: 251–254
 - 27 Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A Review. P T 2009; 34: 38–45
 - 28 Helm KF, Menz J, Gibson LE et al. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 1038–1043
 - 29 Mekyadeh N, Meiss F, Marsch WC et al. Steroid-aggravated rosacea: successful therapy with pimecrolimus. Hautarzt 2007; 58: 338–342
 - 30 Rathi SK, Kumrah L. Topical corticosteroid-induced rosacea-like dermatitis: a clinical study of 110 cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011; 77: 42–46
 - 31 Lamparter J, Kottler U, Cursiefen C et al. Morbus Morbihan: A rare cause of edematous swelling of the eyelids. Ophthalmologie 2010; 107: 553–557
 - 32 Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K et al. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermatol 2008; 33: 764–767
 - 33 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: 932–935
 - 34 Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. Pediatr Dermatol 1992; 9: 22–26
 - 35 Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. Arch Dermatol 2008; 144: 167–171
 - 36 Hong E, Fischer G. Childhood ocular rosacea: considerations for diagnosis and treatment. Australas J Dermatol 2009; 50: 272–275
 - 37 Bostanci O, Borelli C, Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. Acta Derm Venereol 2010; 90: 409–410
 - 38 Pereira TM, Vieira AP, Basto AS. Rosacea with extensive extrafacial lesions. Int J Dermatol 2008; 47: 52–55
 - 39 Yentzer BA, Fleischer AB Jr. Changes in rosacea comorbidities and treatment utilization over time. J Drugs Dermatol 2010; 9: 1402–1406
 - 40 Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea – doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: 505–515
 - 41 van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev 2011; 3: CD003262
 - 42 Sobottka A, Lehmann P. Rosacea 2009: new advances in pathophysiology, clinical staging and therapeutic strategies. Hautarzt 2009; 60: 999–1009
 - 43 Madsen JT, Thormann J, Kerre S et al. Allergic contact dermatitis to topical metronidazole – 3 cases. Contact Dermatitis 2007; 56: 364–366
 - 44 Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. Exp Dermatol 2010; 19: 813–820
 - 45 Elewski BE, Fleischer AB Jr, Parisier 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
 - 46 Frampton JE, Wagstaff AJ. Azelaic acid 15% gel: in the treatment of papulopustular rosacea. Am J Clin Dermatol 2004; 5: 57–64
 - 47 Liu RH, Smith MK, Basta SA et al. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Dermatol 2006; 142: 1047–1052
 - 48 Torok HM, Webster G, Dunlap FE et al. Combination sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% cream with sunscreens versus metronidazole 0.75% cream for rosacea. Cutis 2005; 75: 357–363
 - 49 Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. Dermatology 2002; 205: 265–270
 - 50 Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 995–998
 - 51 Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. Indian J Dermatol 2011; 56: 30–32
 - 52 Breneman D, Savin R, VandePol C et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. Int J Dermatol 2004; 43: 381–387
 - 53 Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 876–882
 - 54 Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS et al. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. Int J Dermatol 2005; 44: 252–255
 - 55 Goldgar C, Keahey DJ, Houchins J. Treatment options for acne rosacea. Am Fam Physician 2009; 80: 461–468
 - 56 Monk E, Shalita A, Siegel D. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. Pharmacol Res 2011; 63: 130–145
 - 57 Alvarenga LS, Mannis MJ. Ocular rosacea. Ocul Surf 2005; 3: 41–58
 - 58 Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22: 287–294
 - 59 Iovieno A, Lambiase A, Micera A et al. In vivo characterization of doxycycline effects on tear metalloproteinases in patients with chronic blepharitis. Eur J Ophthalmol 2009; 19: 708–716
 - 60 Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. Skin Therapy Lett 2007; 12: 1–5, 9
 - 61 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: 904–907
 - 62 Del Rosso Q. Anti-inflammatory dose doxycycline in the treatment of rosacea. J Drugs Dermatol 2009; 8: 664–668
 - 63 Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M et al. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. Int J Dermatol 2008; 47: 284–288
 - 64 Guilhou JJ, Guilhou E, Malbos S et al. [Metronidazole therapy in rosacea (author's transl)]. Ann Dermatol Venereol 1979; 106: 127–129
 - 65 Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. Br J Dermatol 1980; 102: 443–445
 - 66 Nikolowski J, Plewig G. Oral treatment of rosacea with 13-cis-retinoic acid. Hautarzt 1981; 32: 575–584
 - 67 Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. J R Soc Med 1997; 90: 144–150
 - 68 Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. Arch Dermatol 2007; 143: 1369–1371
 - 69 Kim JH, Oh YS, Ji JH et al. Rosacea (erythematotelangiectatic type) effectively improved by topical xylometazoline. J Dermatol 2011; 38: 510–513
 - 70 Rordam OM, Guldbakke K. Rhinophyma: big problem, simple solution. Acta Derm Venereol 2011; 91: 188–189
 - 71 Moreira A, Leite I, Guedes R et al. Surgical treatment of rhinophyma using carbon dioxide (CO2) laser and pulsed dye laser (PDL). J Cosmet Laser Ther 2010; 12: 73–76
 - 72 Kempiak SJ, Lee PW, Pelle MT. Rhinophyma treated with cryosurgery. Dermatol Surg 2009; 35: 543–545

CME-Fragen Rosazea

1 Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Rosazea ist eine häufige entzündliche Erkrankung, von der vor allem hellhäutige Menschen (keltischer Typ) betroffen sind.
- B Frauen sind im Gegensatz zu Männern deutlich häufiger von Rosazea betroffen.
- C Typisch für Rosazea ist die große Heterogenität in ihrer klinischen Erscheinung.
- D Etwa 3–5% der Rosazea-Patienten sind von einer Augenbeteiligung (Rosacea ophthalmica) betroffen.
- E Etwa 30% der Betroffenen haben eine positive Familienanamnese bezüglich Rosazea.

2 Was gehört typischerweise *nicht* zu den Triggerfaktoren von Rosazea?

- A scharfe Speisen
- B UV-Strahlung
- C Haltung eines felltragenden Haustieres
- D kalter Wind
- E psychischer Stress

3 Welche Aussage zur Einteilung von Rosazea trifft *nicht* zu?

- A Histologisch zeichnen sich alle Rosazea-Formen durch ekzematöse Blut- und Lymphgefäße, perivaskuläre sowie perifollikuläre lymphohistiozytäre Infiltrate, Ödem und Elastose aus.
- B Im Vorstadium, der sogenannten Rosazea-Diathese, treten persistierende Erytheme im zentrofazialen Bereich auf.
- C Im Stadium III, der glandulär-hyperplastischen Rosazea, kann es zu einem Otophym kommen.
- D Im US-amerikanischen Raum zählt Ophthalmorosea zu den 4 großen Untergruppen.
- E Polycythaemia vera ist eine Differenzialdiagnose.

4 Ein Patient klagt seit einigen Wochen über trockene und brennende Augen. Tränenersatzmittel, die ihm der Augenarzt empfohlen hatte, erbrachten keine Besserung. Wie schätzen Sie den Fall ein?

- A Eine Ophthalmorosea ist sehr unwahrscheinlich, da der Patient keine rosazeatypischen Veränderungen der Gesichtshaut aufweist.
- B Wahrscheinlich hat der Patient sich eine Kontaktsensibilisierung gegen das Tränenersatzmittel zugezogen. Ich rate ihm dringend eine konsequente Karenz des Mittels.
- C Ich rate dem Patienten abzuwarten, selbst wenn es Ophthalmorosea wäre, verläuft diese mild. Schwerwiegende Komplikationen treten nicht auf.
- D Eine Stoßtherapie über 2 Wochen mit oralen Glukokortikoiden ist Therapie der Wahl.
- E Bei Ophthalmorosea ist die Augenlidhygiene und der Einsatz von Tränenersatzmitteln wichtig, außerdem kann systemisches Doxzyzyklin die Symptome bessern.

5 Bitte vervollständigen Sie den Satz: Bei glandulär-hyperplastischer Rosazea ...

- A scheint der topische Einsatz von Calcineurininhibitoren gute Erfolge zu erzielen.
- B sollte die operative Therapie an letzter Stelle stehen.
- C kommt es nach dem Absetzen von Isotretinoin typischerweise zu einem Reboundphänomen.
- D zeigen sich histopathologisch vergrößerte Talgdrüsen und dilatierte follikuläre Infundibula.
- E zeigen sich histopathologisch gemischte lymphohistiozytäre Infiltrate, epitheloide Granulome, teils mit verkäsender Nekrose.

6 Welche Aussage zur Pathophysiologie von Rosazea trifft *nicht* zu?

- A Ein neuer Ansatz zur Pathophysiologie der Rosazea geht davon aus, dass eine Dysregulation des angeborenen Immunsystems bei Rosazea-Patienten vorliegt.
- B Eine Metaanalyse zeigte eine signifikante Assoziation zwischen Demodex-Befall und Rosazea.
- C In randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien wurde die Bedeutung von *Helicobacter pylori* in der Entstehung der Rosazea mehrfach bewiesen.
- D Bei Rosazea-Patienten wurden veränderte Varianten von Cathelicidin, einem antimikrobiellen Molekül, gefunden. Diese regulierten u. a. die Leukozytenchemotaxis und die Angiogenese.
- E In befallener Haut fand man eine Überexpression von VEGF.

7 Welche Aussage trifft zu?

- A Bei Morbus Morbihan kommt es zu einem persistierenden Erythem und derben Lymphödemem der oberen Gesichtshälfte.
- B Bei Kindern ist Rosazea selten. Wenn sie jedoch auftritt, kommt es häufig zur Ausbildung von Rhinophymen.
- C Steroidrosea tritt typischerweise nach 1–2 Tagen der Anwendung topischer Glukokortikoide auf.
- D Die granulomatöse Rosazea-Form tritt gehäuft bei Patienten mit Hauttyp II nach Fitzpatrick auf.
- E Rosazea fulminans zeichnet sich durch ein gehäuftes Auftreten während der Menopause aus.

8 Welche Aussage zur topischen Therapie von Rosazea trifft *nicht* zu?

- A Ein konsequenter Lichtschutz sollte als prophylaktische Maßnahme täglich angewendet werden.
- B Topisches Metronidazol ist vor allem wegen seines entzündungshemmenden Effektes in der Rosazeatherapie von Bedeutung.
- C Als Zweitlinientherapie werden Permethrin, Calcineurininhibitoren und Schwefelrezepturen eingesetzt.
- D In Studien konnte die Effektivität von topischem Metronidazol und Azelainsäure im Gegensatz zu Plazebo nachgewiesen werden.
- E Topische Retinoide werden vor allem als Erstlinientherapie des Stadium I eingesetzt, da sie eine sehr gute Wirkung auf die persistierenden Erytheme zeigen.

9 Welche Aussage zur systemischen Rosazea-Therapie trifft zu?

- A Orale Tetrazykline werden erst seit Kurzem bei Rosazea eingesetzt.
- B Das DRESS-Syndrom ist eine seltene, aber schwere Nebenwirkung durch Isotretinoin.
- C Doxyzyklin 40 mg/Tag birgt aufgrund der subantimikrobiellen Dosis die Gefahr von bakteriellen Resistenzbildungen.
- D Neue Ansätze nehmen an, dass die Wirkung der Tetrazykline durch ihre nicht antibiotischen Eigenschaften vermittelt wird.
- E Isotretinoin hat bessere Effekte und weniger Nebenwirkungen in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht im Gegensatz zur Niedrigdosistherapie.

10 Welche Aussage trifft zu?

- A Die typische Lokalisation der Rosazea ist extrafazial.
- B Rosazea fulminans unterscheidet sich von Acne fulminans durch das Fehlen von entzündlichen systemischen Begleitsymptomen.
- C Nach dem Stadium II, der Rosacea papulopustulosa, kommt es fast immer zum Auftreten einer Augenbeteiligung im Schub.
- D UV-Licht reduziert reaktive Sauerstoffspezies in der Haut und wirkt somit protektiv bei Rosazea.
- E Bei extrafazialer Rosazea sind im Gegensatz zur typischen Rosazea vor allem nicht sonnenexponierte Areale betroffen.

CME-Fortbildung mit der Aktuellen Dermatologie

Zertifizierte Fortbildung Hinter der Abkürzung CME verbirgt sich „continuing medical education“, also kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung. Zur Dokumentation der kontinuierlichen Fortbildung der Ärzte wurde das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern etabliert. Hauptzielgruppe für das Fortbildungszertifikat sind Ärzte mit abgeschlossener Facharzt Ausbildung, die im 5-jährigen Turnus einen Fortbildungsnachweis erbringen müssen. Es ist jedoch auch für Ärzte im Praktikum bzw. in der Facharztweiterbildung gedacht.

Die Fortbildungseinheit In den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer ist festgelegt: „Die Grundeinheit der Fortbildungsaktivitäten ist der Fortbildungspunkt. Dieser entspricht in der Regel einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde (45 Minuten)“. Für die erworbenen Fortbildungspunkte muss ein Nachweis erbracht werden. Hat man die erforderliche Anzahl von 250 Punkten gesammelt, kann man das Fortbildungszertifikat bei seiner Ärztekammer beantragen, welches man wiederum bei der KV (niedergelassene Ärzte) oder bei seinem Klinikträger (Klinikärzte) vorlegen muss.

Anerkennung der CME-Beiträge Die Fortbildung in der Aktuellen Dermatologie wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung für das Fortbildungszertifikat anerkannt, das heißt, die Vergabe der Punkte kann direkt durch die Thieme Verlagsgesellschaft erfolgen. Die Fortbildung in der Aktuellen Dermatologie gehört zur Kategorie „strukturierte interaktive Fortbildung“. Entsprechend einer Absprache der Ärztekammern werden die von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannten Fortbildungsveranstaltungen auch von den anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt.

Datenschutz Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben getrennt und anonymisiert verarbeitet.

Teilnahme Jede Ärztin und jeder Arzt soll das Fortbildungszertifikat erlangen können. Deshalb ist die Teilnahme am CME-Programm der Aktuellen Dermatologie nicht an ein Abonnement geknüpft! Die Teilnahme ist im Internet unter <http://cme.thieme.de> möglich. Man muss sich registrieren, wobei die Teilnahme an Fortbildungen abonniertes Zeitschriften ohne Zusatzkosten möglich ist.

Teilnahmebedingungen Für eine Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates. Hierfür müssen 70% der Fragen richtig beantwortet sein.

CME-Fortbildung für Nicht-Abonnenten Teilnehmer, die nicht Abonnenten der Aktuellen Dermatologie sind, können für die Internet-Teilnahme dort direkt ein Guthaben einrichten, von dem pro Teilnahme ein Unkostenbeitrag abgebucht wird.

Teilnahme online unter <http://cme.thieme.de>