

## Kapitel 9.2.3 <Rosazea>

von <[Helmut Schöfer](#)>

### Inhalt

- 9.2.3.1 Einleitung/Definition
- 9.2.3.2 Epidemiologie
- 9.2.3.3 Pathogenese
- 9.2.3.4 Klinische Stadien
  - Vorstadium: Rosazea Diathese
  - Stadium 1: Rosacea erythematos/teleangiectaticum (Erythema congestivum)
  - Stadium 2: Rosacea papulopustulosa
  - Stadium 3: Glandulär-hyperplastische Rosazea
- 9.2.3.5 Sonderformen
  - Okuläre Rosazea
  - Rosacea granulomatosa
  - Rosacea conglobata
  - Rosacea fulminans (Pyoderma faciale)
  - Rosazea durch Kortikosteroide (Steroid-Rosazea)
  - Rosazea durch Halogene
  - „Gramnegative“ Rosazea
  - Morbus Morbihan
- 9.2.3.6 Differenzialdiagnosen
- 9.2.3.7 Diagnostik
- 9.2.3.8 Therapie
  - Allgemeines
  - Topische Therapie
  - Systemische Therapie
  - Kombinierte topisch-systemische Behandlung
  - Adjuvante Maßnahmen
- 9.2.3.9 Zusammenfassung/Schlussbetrachtung
  - Literatur

### 9.2.3.1 Einleitung/Definition

Die Rosazea, auch Kupferrose, Kupferfinne, Couperose, Erythrosis facialis, Gesichtrose und fälschlich Acne rosacea oder Acne erythematos genannt, ist eine häufige und chronische Hauterkrankung des Gesichtes. Sie tritt im Erwachsenenalter auf und verläuft meist über viele Jahre schubweise in drei Stadien (Rosacea erythematos, Rosacea papulopustulosa, glandulär-hyperplastische Rosazea), die sich durch eine unterschiedliche Morphologie und eine differente Therapie unterscheiden. Hinzu kommen eine Reihe von klinischen Sonderformen mit spezifischen Differenzialdiagnosen und therapeutischen Besonderheiten (okuläre Rosazea, lupoid/granulomatöse Rosazea, R. conglobata, R. fulminans, Steroid-Rosazea, Halogen-Rosazea, gramnegative Rosazea, Morbus Morbihan). Die nomenklatorische Nähe zur Akne begründet sich auf alten deskriptiven Bezeichnungen, die lediglich die makromorphologischen Gemeinsamkeiten (Papeln und Pusteln im Gesicht) herausstellten. In Abgrenzung zur Akne handelt es sich bei der Rosazea jedoch nicht um eine Erkrankung der Talgdrüsenfollikel, sondern primär um eine Erkrankung der Gefäße und des Bindegewebes des Gesichtes. Im angelsächsischen Sprachraum wird

dennoch an der Bezeichnung „acne rosacea“ festgehalten. Die Krankheitsbezeichnung Rosazea ist von dem lateinischen Begriff für rosenfarbig (rosaceus) abgeleitet.

### 9.2.3.2 Epidemiologie

Die Rosazea tritt in Deutschland bei etwa 2-5% aller Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren auf. Schätzungsweise sind 2-4 Millionen Menschen betroffen. Für ganz Europa ist ein deutliches Nord-Süd-Gefälle zu beobachten. In den skandinavischen Ländern, besonders aber auch in Irland und England, wo der hellhäutige, rothaarige keltische Hauttyp vorherrscht, erreicht die Prävalenz unter den Erwachsenen bis zu 10% (Berg 1989), zum Mittelmeer hin nimmt sie auf weniger als 2% ab. Am häufigsten erkranken 35-45-Jährige, jedoch kann der Erkrankungsbeginn schon vor dem 20. Lebensjahr liegen. Sehr selten erkranken Kinder (Drolet 1992). Zeitliche Überschneidungen mit der Acne vulgaris der Jugendlichen und der Acne tarda sind möglich. Frauen sind im Verhältnis 3 zu 2 häufiger betroffen als Männer, der Krankheitsverlauf ist jedoch bei Frauen meist weniger schwer. Eine Ausnahme ist die R. fulminans. Sie tritt ausschließlich bei (meist jüngeren) Frauen auf. Das Rhinophym kommt dagegen überwiegend bei Männern vor.

### 9.2.3.3 Pathogenese

Für das Auftreten der Rosazea im mittleren Erwachsenenalter sind neben einer genetischen Prädisposition eine Vielzahl von Umweltfaktoren und anderen Einflüssen verantwortlich gemacht worden. Die Beweise für eine erbliche Anlage sind nicht sehr stringent: Etwa 30-40% aller Rosazea-Patienten haben ein Familienmitglied mit Rosazea. Eine türkische Arbeitsgruppe fand genetische Veränderungen der Glutathion-S-Transferasen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Rosazea einhergehen (Yazici 2006). Interessanterweise schützt dieses Enzym Endothelzellbindungen vor oxidativem Stress. Damit ergibt sich eine weitere Unterstützung der Theorie, dass freie Sauerstoffradikale eine wesentliche Funktion bei der Pathogenese der Rosazea spielen (Tisma 2009). Reaktive Sauerstoffspezies der Neutrophilen werden bei der Rosazea in erhöhter Konzentration in der Haut nachgewiesen (Oztas 2003, Yamamoto 2001). Alle bei der Rosazeatherapie eingesetzten Antibiotika (Tetrazykline, Erythromycin, Metronidazol) und auch Dapson vermindern bereits in subantibiotischen Dosen die reaktiven Sauerstoffspezies (freie Radikale).

Es gilt als sicher, dass bei gegebener Prädisposition intensives UV-Licht und andere Reizungen der Gesichtshaut (Kosmetika, Seifen, Syndets, Aknemittel, berufliche Exposition mit hautreizenden Substanzen, Hitze usw.) die Erkrankung erstmalig hervorrufen oder eine bereits bestehende Rosazea verschlechtern können (Provokationsfaktoren).

Neben den reaktiven Sauerstoffspezies scheinen auch Stickoxide (NO) von Endothelzellen und Keratinozyten sowie diverse hochregulierte antimikrobielle Peptide bei der Entzündungsreaktion der Rosazea beteiligt zu sein. Cathelicidin und seine Isoformen (besonders LL-37) werden vermehrt exprimiert und führen zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Yamasaki 2007, Schaubert 2008a). Es resultieren Entzündung und eine verstärkte Angiogenese. Was bei der Rosazea zur Hochregulation dieser antimikrobiellen Peptide führt, ist noch unklar. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Vitamin D3 einen Einfluss auf die Cathelicidinexpression hat (Schauber 2008b).

Auch die bei akuten und chronischen Entzündungsreaktionen und der Angiogenese beteiligten zinkabhängigen Metalloproteinasen (z.B. MMP-8, MMP-9 und MMP-13) finden sich bei der Rosazea vermehrt. Ihre Hemmung könnte eine weitere mögliche Erklärung für die Wirkung des Doxycyclins bei der Behandlung der Rosazea sein.

Patienten mit Rosazea haben eine erheblich dichtere Besiedlung der Gesichtshaut mit der Haarbalgmilbe *Demodex folliculorum* als gesunde Vergleichspersonen (Georgala 2001). Pathogenetisch könnten die Milben über die bei Rosazeapatienten nachgewiesenen IgG-Antikörper und eine zelluläre Immunantwort Entzündungen auslösen (Rufli 1984, Roihu 1998). Denkbar ist ebenfalls eine Bedeutung der in Zusammenhang mit der Haarbalgmilbe nachgewiesenen Besiedlung mit *Bacillus oleronius* (Lacey 2007). Allerdings ist es auch möglich, dass die verstärkte Besiedlung der Talgdrüsenfollikel mit *Demodex* lediglich ein Epiphänomen darstellt, welches durch die verstärkte Durchblutung der Gesichtshaut (Forton 1993) oder durch die gestörten antimikrobiellen Peptide ermöglicht wird. Gegen diese Hypothese spricht jedoch die therapeutische Effektivität von milbenwirksamen Präparaten wie Permethrin und Ivermectin bei der Behandlung der Rosazea (Allen 2007).

Die Sebumproduktion ist vermutlich primär nicht gestört (Burton 1975, Pye 1976), kann jedoch im Verlauf der Erkrankung reaktiv gesteigert werden. Andererseits wurde bei Patienten mit Morbus Parkinson, die primär eine erhöhte Sebumproduktion aufweisen, eine erhöhte Rosazeaprävalenz (18,8%) nachgewiesen (Fischer 2001). Es gehört zum dermatologischen Standardwissen, dass sich vor allem die schweren Formen der Rosazea ausgezeichnet mit aromatischen Retinoiden (Isotretinoin), die die Talgdrüsen verkleinern und den Talgfluss vermindern, behandeln lassen (Nikolowski 1980).

Psychische (Stress) und hormonelle Faktoren (Menstruation, Schwangerschaft) beeinflussen die Rosazea. Bei etwas weniger als der Hälfte aller Rosazea-Patientinnen wird eine prämenstruelle Verschlechterung beobachtet, die sich bevorzugt durch papulopustulöse Effloreszenzen am Kinn manifestiert (Klostermann 1967).

Von besonderer Bedeutung sind sicherlich Einwirkungen auf das Gefäßsystem des Gesichtes, wie beispielsweise sich rasch verändernde regionale Durchblutungsverhältnisse (Wilkin 1994). Psychovegetative Einflüsse, zum Beispiel emotionales Erröten, ebenso wie Veränderungen der Umgebungstemperatur (besonders in den Wintermonaten) oder der Einfluss heißer Getränke können die Gesichtsgefäße erweitern. Unter dem Einfluss gefäßerweiternder Substanzen wie Alkohol und scharfen Gewürzen, aber auch durch vasodilatatorische Medikamente und das Neurotransmitter-Peptid Substanz P verschlechtert sich die Rosazea (Powell 1993). Durch Sympathomimetika wie Clonidin werden die endogenen Opioid-Mediatoren, die das Flushing Phänomen auslösen können, gehemmt (Wilkin 1983). Das zentrofaziale Angularvenensystem ist direkt in den „Hirnkühlkreislauf“ integriert. Die Assoziation von Rosazea und Migräne weist auf eine primäre Gefäßerkrankung hin (Tan 1976, Berg 1996). Auch ein erhöhter Blutdruck kann die vaskuläre Situation im Gesicht negativ beeinflussen.

Schon im 18. Jahrhundert (Willan 1798) wurde immer wieder auf die Komorbidität der Rosazea mit gastrointestinalen Erkrankungen hingewiesen. Mehrere Autoren stellten später übereinstimmend fest, dass Rosazeapatienten in 50 bis 90% an gastrointestinalen Störungen leiden und prinzipiell eher Hypo- bis Anazidität als Hyperazidität vorliegt (Conrad 1950, Usher 1956, Watson 1965). Als 1987 Helio-

bacter pylori (H.p.) entdeckt wurde, glaubte man, den Schlüssel für den Zusammenhang zwischen Rosazea und gastrointestinalen Beschwerden gefunden zu haben (Rebora 1987, 1994). 84% Prozent aller Rosazeapatienten hatten einen positiven H.p.-Nachweis in der Magenschleimhaut (Szlachic 2002), während in der Gesamtbevölkerung nur mit einer Durchseuchung von ca. 50% zu rechnen ist. In einigen Fällen konnte auch tatsächlich gezeigt werden, dass eine H.p. Eradikationsbehandlung zur Abheilung der Rosazea führt (Szlachic 2002, Mayr-Kanhauser). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass zur H.p. Eradikation orales Metronidazol eingesetzt wurde, dass in früheren Studien auch ohne die Begleitmedikation zur H.p. Eradikation zu einer Besserung der Rosazea führte. Leider besteht die Rosazea bei vielen anderen Patienten nach der vollständigen H.p. Eradikation weiter (Bamford 1999) und es konnte gezeigt werden, dass auch H.p. negative Patienten an einer Rosazea erkranken. In der Untersuchung von Sharma et al (Sharma 1998) zeigten sich bezgl. H.p. keine relevanten Unterschiede zwischen Rosazea- und Nicht-Rosazea-Patienten. Ein weiteres der Rosazea assoziiertes gastrointestinales Krankheitsbild ist die bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (Small intestinal bacterial overgrowth). Auch bei der Therapie dieser Erkrankung, die bei 113 Rosazeapatienten signifikant häufiger nachgewiesen wurde als bei Kontrollpatienten (46% vs. 5%,  $p < 0,001$ ), kam es zu einer lang anhaltenden Besserung der Rosazea (Parodi 2008).

Die Diskussion um die Ätiopathogenese der Rosazea ist nicht abgeschlossen. In vielen Literaturbeiträgen wurden die verschiedenen bekannten Teilaspekte diskutiert (Crawford 2004, Neumann 1998, Jansen 2000, Dahl 2001, Bamford 2001). Zusammenfassend gilt heute folgendes hypothetisches Konzept zur Ätiopathogenese der Rosazea als wahrscheinlich (Abb.1): Bei vorliegender Prädisposition führt ein multifaktorielles Geschehen primär zur Weitstellung, später zur Schädigung kleiner Gefäße des Gesichtes und zur Beeinträchtigung des Gefäßbindegewebes (Neumann 1998). Klinisches Korrelat der zunächst passageren, später bleibenden Gefäßerweiterungen sind Flush-artiges Erröten, Erytheme und Teleangiektasien. Die Beteiligung des Lymphgefäßsystems führt zu ödematösen Schwellungen, vor allem der Zentrofazialregion (s. Morbus Morbihan). Durch Extravasation inflammatorischer Substanzen entstehen entzündliche Papeln und Pusteln, bei schwerem Verlauf auch großknotige Effloreszenzen. Im Sinne eines circulus vitiosus schädigt die Entzündungsreaktion dermale Gefäße und das umgebende Bindegewebe. Die Rolle der von einer griechischen Arbeitsgruppe in läsionaler Haut vermehrt nachgewiesenen Mastzellen, deren Dichte mit der Krankheitsdauer korreliert, ist noch unklar (Aroni 2008). Sekundär kommt es zu einer Zunahme der Demodex-Besiedlung, zu einer Vergrößerung der Talgdrüsen mit Seborrhoe und zu einer reaktiven Vermehrung des Bindegewebes. Die entstehenden Wucherungen werden Phyme genannt und sind meist an Nase (Rhinophym), Ohr (Otophym), Stirn (Metophym) oder dem Kinn (Gnathophym) lokalisiert.

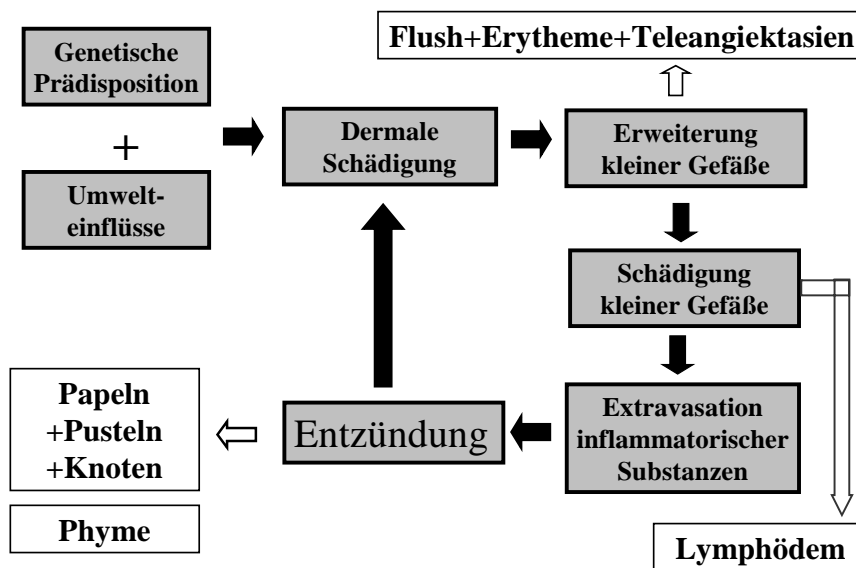


Abb. 1: Ätiopathogenese der Rosazea

#### 9.2.3.4 Klinische Stadien

Ursprünglich von Miescher (1943) beschrieben und später von Keining und Braun-Falco (1969) und schließlich von Jansen (2000) modifiziert, wird die Rosazea heute in ein Vorstadium mit flüchtigen Erythemen (Rosazea Diathese) und drei weitere Stadien eingeteilt (s. Tabelle 1), die zwar häufig, jedoch nicht zwangsläufig ineinander übergehen. Diese Einteilung ist nicht identisch mit der Einteilung der amerikanischen National Rosacea Society (Wilkin 2002), die ein Vorstadium nicht benennt, 4 Subtypen unterscheidet (erythemato-teleangiectatisch, papulopustulös, phymatisch und okulär) und lediglich die granulomatöse Rosazea als Variante anerkennt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Rosazea

Nach Miescher (1943), modifiziert von Keining/Braun-Falco (1969), Jansen/ Plewig/Kligman (2000), aus Schöfer (2003)

<b>Vorstadium</b>	Rosazea-Diathese Flüchtige Erytheme
<b>Stadium 1</b>	Rosacea erythematosa (Erythema congestivum) Persistierende Erytheme, Teleangiectasien
<b>Stadium 2</b>	Rosacea papulopustulosa (mikroglanduläre Form) Dunkelrote Erytheme + Papeln + Pusteln + Teleangiectasien
<b>Stadium 3</b>	Glandulär-hyperplastische Rosazea Entzündliche Knoten, furunkuloide Infiltrate, Gewebshypertrophie Rhinophym u.a.

#### Vorstadium – Rosazea-Diathese

Die Rosazea-Diathese ist durch zunächst selten, später häufig einsetzende Flush-artige Erytheme des Gesichtes gekennzeichnet. Die Haut ist sehr leicht reizbar und

reagiert empfindlich auf äußere Einflüsse (Kosmetika, Externa) und interne Stimuli wie situativen emotionalen Stress, aber auch auf Temperaturwechsel und gefäß-erweiternde Substanzen (Alkohol u.a.). Diese, auch bei Gesunden auslösbaren Reaktionen, treten bei Patienten mit Rosazea-Diathese deutlich früher und bereits nach „inadäquat“ geringen Reizen auf. Die Patienten sind aufgrund dieser für ihre Umgebung sichtbaren Reaktionen verunsichert und entwickeln häufig bereits früh Vermeidungsstrategien (Gieler 2003).

#### **Rosacea erythematoso (Erythema congestivum, Stadium 1)**

In der Regel aus der Rosazea-Diathese hervorgehend, entwickelt sich nach Monaten bis Jahren das erste klinisch gut fassbare Stadium der Rosazea, die Rosacea erythematoso. Dieses Krankheitsbild ist geprägt durch nun bleibende Rötungen (rotes Gesicht, Abb. 2) und zunächst nur vereinzelt, später evtl. in großer Zahl auftretende Gefäßweiterungen (Teleangiektasien, Abb. 3). Die Reizbarkeit der Haut nimmt zu: Kosmetika und Mittel zur Hautreinigung (Seifen, Detergentien etc) werden schlecht toleriert und führen bei manchen Patienten zu Juckreiz und Brennen. Ähnlich wie die Rosazea-Diathese wird auch die Rosacea erythematoso von vielen Patienten wegen des schleichenden Beginns und der nur quantitativen Unterschiede zur gesunden Gesichtshaut nicht als Krankheit erkannt. Das rote Gesicht wird, ebenso wie die erhöhte Reizbarkeit, als „typbedingt“ hingenommen. Zum meist familiär auftretenden „Typus rusticus“ mit Teleangiektasien vor allem der Wangenregionen bestehen fließende Übergänge. Andererseits gibt es Patienten mit einer Rosazea im Stadium 1, die bereits erheblich unter den Erythemen und Teleangiektasien leiden und nach kosmetischer oder ärztlicher Abhilfe suchen. Bei vielen Patienten wird die Rosazea jedoch erst mit dem Übergang in das zweite Stadium zum subjektiv relevanten Krankheitsbild.



Abb. 2: Rosacea erythematoso (Stadium 1)



Abb. 3: Rosacea teleangiectatica

**Rosacea papulopustulosa (Stadium 2)**

Das zweite Stadium der Rosazea ist durch das Auftreten von zentrofazialen Papeln und Pusteln auf meist seit längerer Zeit vorbestehenden Gesichtserythemem mit Teleangiektasien gekennzeichnet. In dieser Phase ähnelt die Rosazea vom klinischen Eindruck tatsächlich einer Acne papulopustulosa, wenngleich die Primäreffloreszenzen der Akne, die Komedonen, fehlen. Außerdem treten die entzündlichen Papeln und Pusteln in der Regel in symmetrischer Anordnung und zunächst auf den konvexen mittleren Gesichtsabschnitten (Wangen, Stirn, Kinn) auf (Abb. 4). Beim einzelnen Patienten können jedoch auch überwiegend papulöse oder pustulöse Effloreszenzen (Abb. 5) dominieren (Rosacea papulosa bzw. Rosacea pustulosa) und in seltenen Fällen unilateral auftreten. Eine Ausbreitung über die Gesichtsgrenzen hinaus auf Hals, Dekolleté oder Epigastrium ist nicht typisch, kommt aber in Einzelfällen vor (Abb. 5) und wurde in der Literatur meist kasuistisch als extrafaziale Rosazea beschrieben (Ayres 1987).



**Abb. 4: Rosacea papulopustulosa (Stadium 2)**



**Abb. 5: Rosacea pustulosa (Stadium 2)**

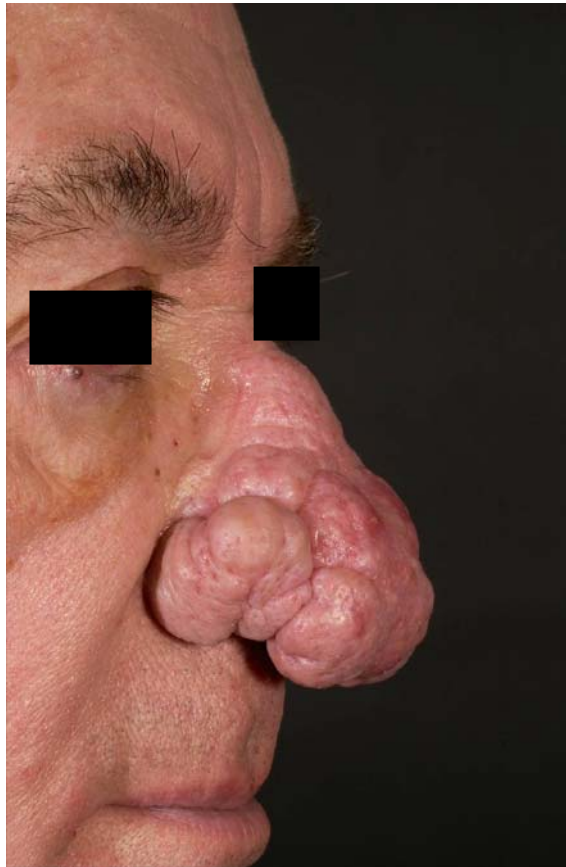
Schwere Verläufe sind durch knotige und zystische Veränderungen geprägt, die unter Hinterlassung von Narben abheilen (s. a. Sonderformen der Rosazea). Ähnlich wie bei der Acne papulopustulosa juvenilis neigen viele Patienten zu kräftigen Manipulationen, so dass artifizielle Veränderungen wie Quetschartefakte, Einblutungen und hämorrhagische Krusten das klinische Bild weiter verschlechtern können. Subjektiv klagen die Patienten über Brennen, punktuell stechende Schmerzen, Juckreiz oder Spannungsgefühl. Der durch den Nachweis von Ödemen und durch die Veränderung von Gesichtskonturen objektiverbare subjektive Eindruck der „Stauung“ im Gesicht wird durch die unterschiedlich ausgeprägte Beteiligung von Lymphgefäßen bedingt (s.a. Sonderformen). Frustrane Vorbehandlungen, vor allem durch bei diesem Krankheitsbild nicht indizierte Aknepräparate, können zu einer die papulo-

pustulösen Effloreszenzen überlagernden Ekzematisierung mit nässenden Läsionen, Krusten und Schuppung führen.

Bei vielen Patienten persistiert die Rosacea papulopustulosa in wechselhafter Ausprägung mit einzelnen stärker entzündlichen Schüben über viele Jahre bis Jahrzehnte und kann schließlich ausheilen oder schon nach wenigen Jahren erste hyperplastische Veränderungen des Bindegewebes und der Talgdrüsen im Sinne der glandulär-hyperplastischen Rosazea auslösen. Weniger stark entzündliche Läsionen der Rosacea papulopustulosa können ohne Hinterlassung von Narben abheilen. Histologisch dominieren elastotische Degeneration, Vasodilatation und entzündliche Infiltrate überwiegend lymphohistiozytärer Natur (Ramelet 1988).

### **Glandulär-hyperplastische Rosazea (Stadium 3)**

Das - nicht nur im übertragenen Sinne - herausragende Merkmal der Rosazea im dritten Stadium ist das Rhinophym (phyma, griech. = Schwellung). Die über lange Zeit bestehenden entzündlichen, ödematösen und hypervaskularisierten Veränderungen der Rosazea früherer Stadien führen zu einer reaktiven Hyperplasie des Bindegewebes und der Talgdrüsen. Dies äußert sich zunächst als orangenschalenartig verdickte Haut mit follikulären Einziehungen (peau d'orange) und knotig vergrößerten Talgdrüsen. Besonders an der Nase (Rhinophym), aber auch am Kinn (Gnathophym) und den Ohren (Otophym) können sich die Talgdrüsen zu monströsen, die Gesichtszüge entstellenden Konglomeraten zusammen lagern (Abb. 6).



**Abb. 6: Rhinophym (Stadium 3)**

Seltener sind auch die Stirnmitte (Metophym, kissenartige Schwellung bis zum Nasensattel), das Filtrum (Filtrumphym) und die Augenlider (Blepharophym) betroffen. Clark und Hanke (Clark 1990) haben die Phyme in 4 Schweregrade eingeteilt. Je nach Anteil von Bindegewebshyperplasie, Gefäßen und Talgdrüsenkonglomeraten werden 4 klinische Varianten (glandulär, fibrös, fibroangiomatös, aktinisch) unterschieden. Die Rosazea kann als Rosacea papulopustulosa, aber auch als besonders großknotige Rosacea conglobata mit flächenhaften Infiltrationen und furunkuloid einschmelzenden Abszessen weiter bestehen.

Gelegentlich treten die Phymen jedoch erst nach spontaner Abheilung der entzündlichen Phase der Rosazea auf und scheinen dann unabhängig zu bestehen. Ob es auch Phymen ohne vorausgegangene Rosazea (idiopathische Phymen) gibt, ist ungeklärt, aber eher nicht wahrscheinlich. Wie häufig eine Rosazea schließlich in die glandulär-hyperplastische Form übergeht, ist ebenfalls unbekannt. Offensichtlich ist jedoch, dass vor allem Männer an Phymen erkranken. Spontanremissionen der Phymen werden nicht beobachtet.

Gelegentlich werden Basalzellkarzinome in Rhinophymen beobachtet (Plenk 1995). Ob es sich dabei um eine tatsächliche Komplikation der glandulär-hyperplastischen Rosazea oder eher um eine zufällige Komorbidität handelt, ist ungeklärt. Gemeinsamer Nenner beider Erkrankungen könnte eine kumulativ hohe UV-Belastung sein.

### 9.2.3.5 Sonderformen der Rosazea

Über die 3 klassischen Stadien der Rosazea hinaus, werden Sonderformen beschrieben, die sich durch das klinische Bild, den Verlauf, die auslösende Ursache oder die extrakutane Manifestation (okuläre Rosazea) unterscheiden.

#### Okuläre Rosazea

Bei Augenbeteiligung der Rosazea, die etwa 25% aller Patienten in unterschiedlicher Schwere betrifft, können chronische Entzündungen (Rosazeakeratitis), Vaskularisationen der Kornea, vernarbende Ulzerationen und noduläre Infiltrate auftreten (Abb. 7). Meist bestehen jedoch blande verlaufende Blepharokonjunktividen mit Trockenheit des Auges und einer chronischen Entzündung der Oberlidinnenseite. Auch punktuelle, oberflächliche Keratitiden und akute oder chronische Entzündungen der Meibom'schen Drüsen (Chalazien) treten gelegentlich auf.



**Abb. 7: Okuläre Rosazea (Blepharitis, konjunktivale Injektion, Hornhautulzera)**

Die Patienten leiden unter Fremdkörpergefühl, Brennen oder Schmerzen. Schwere Verläufe finden sich bei etwa 5% aller Patienten und können unbehandelt zu schweren Sehstörungen bis zur Erblindung führen. Da die okuläre Rosazea unabhängig vom klinischen Stadium und vom Schweregrad der kutanen Rosazea auftritt, sollten

alle Rosazeapatienten mit Augenbeschwerden einem Ophthalmologen vorgestellt werden. Zur Therapie werden orale Tetrazykline eingesetzt (Schnaudigel 2003, Eisman 2006).

**Rosacea granulomatosa** („lupoide Rosazea“, „Rosacea lupoides“, Lupus miliaris disseminatus faciei“, „rosazeaartiges Tuberkulid Lewandowsky“)

Die granulomatöse Rosazea zeichnet sich durch überwiegend kleinpapulöse Effloreszenzen von tuberkuloidem Charakter aus (Abb. 8) und spricht auf die üblichen Behandlungsformen erheblich schlechter an als die Rosacea papulopustulosa. Die charakteristischen hautfarbenen bis rötlich-braunen Papeln sind meist 1-3mm groß und zeigen unter Glasspateldruck eine rehbraune Eigenfarbe. Wegen dieses klinischen Befundes und der histologisch nachweisbaren epitheloidzelligen, tuberkuloiden Granulome wurde diese Form der Rosazea immer wieder als eigenständiges Krankheitsbild in die Nähe der Hauttuberkulosen gestellt. Es gelang jedoch niemals, Mykobakterien als Auslöser nachzuweisen. Auch vermutete Zusammenhänge mit extrakutanen Mykobakteriosen im Sinne einer id-Reaktion (Tuberkulid) ließen sich nicht bestätigen. Alte Bezeichnungen wie lupoide Rosazea, Lupus miliaris disseminatus faciei und rosazeaartiges Tuberkulid Lewandowsky sollten daher verlassen werden.



**Abb. 8: Rosacea granulomatosa**

Die Diagnose einer granulomatösen Rosazea wird histologisch gesichert (Helm 1991). Es zeigen sich lymphohistiozytäre Infiltrate mit vereinzelt Riesenzellen sowie epitheloide Granulome (gelegentlich mit Tendenz zu zentraler Verkäsung). Zu ihrer Behandlung ist eine intensive und langdauernde systemische Therapie erforderlich.

**Rosacea conglobata**

In Anlehnung an die besonders schwer verlaufende Acne conglobata wird eine Rosacea papulopustulosa, bei der es zu großen knotigen und furunkuloid einschmelzenden Knoten mit Fistelgängen kommt, als Rosacea conglobata bezeichnet.

**Rosacea fulminans (Pyoderma faciale)**

Besonders schwere Verläufe der Rosazea mit rascher Progredienz und heftigen lokalen Entzündungszeichen werden als Rosacea fulminans bezeichnet (Abb. 9a,b). Das Krankheitsbild ist identisch mit dem bereits 1940 von O'Leary und Kierland beschriebenen Pyoderma faciale (O'Leary 1940). Allerdings gingen die Autoren bei dieser Namengebung von einer zu Grunde liegenden bakteriellen Infektion aus. Die Rosacea fulminans betrifft ausschließlich das Gesicht und tritt nur bei Frauen, meist jüngeren Alters, auf. Innerhalb weniger Wochen entwickelt sich eine große Zahl stark entzündlicher, schmerzhafter Pusteln und Knoten, die zu eitrig-sukkulenten Herden zusammenfließen (Massa 1982). Im Gegensatz zur ähnlich heftig verlaufenden Acne fulminans fehlen allgemeine Krankheitszeichen wie Fieber, Schwäche und Gelenkbeschwerden und die für die Akne typischen Komedonen. Es besteht meist eine intensive Seborrhoe. Die für die Rosazea typischen Teleangiektasien können bei insgesamt flächig rot bis livide verfärbter Gesichtshaut fehlen. Zur Behandlung sind kurzzeitig systemische Glukokortikosteroide, die sonst bei der Rosazea kontraindiziert sind, unbedingt erforderlich. Nach der Definition der amerikanischen nationalen Rosacea Society (Wilkin 2002) kann die R. fulminans der Rosazea nicht sicher zugeordnet werden, da die Erkenntnisse hierzu noch nicht reif seien.



Abb. 9 a,b: Rosacea fulminans

**Rosazea durch Kortikosteroide (Steroid-Rosazea).** Nach langdauernder topischer Behandlung des Gesichtes mit (fluorierten) Kortikosteroiden (Abb. 10a) aber auch nach systemischer Gabe oder bei erhöhter endogener Produktion von Glukokortikosteroiden (Abb. 10b) kann eine ausgeprägte und hartnäckig therapieresistente Steroid-Rosazea auftreten (Ljubojeviae 2002). Die Manifestation ist unabhängig von einer vorbestehenden Rosazea auslösbar, weshalb auch hier eine sichere Zuordnung zur Rosazea umstritten ist. Bereits in ihrer Erstbeschreibung schildern Leyden, Thew und Kligman 2 Patientinnen bei denen eine Steroid-Rosazea nach topischer Behandlung von fazialen Sonnenbränden aufgetreten ist (Leyden 1974). Selbst Kinder können nach topischer Steroidbehandlung eine rosazeartige Gesichtsdermatose entwickeln (Savin 1972). Das klinische Bild ist geprägt von den Effloreszenzen der Rosacea papulopustulosa in Kombination mit den zusätzlich durch die Steroidwirkung verstärkten Teleangiektasien und eine Atrophie der Haut. Im Gegensatz zur steroidinduzierten Akne fehlt die folliculäre Bindung der Effloreszenzen. Auch entstehen bei der Steroidakne synchron zunächst monomorphe entzündliche Papeln, die sich im weiteren Verlauf, wieder annähernd synchron, in Komedonen umwandeln. Analysiert man den Krankheitsverlauf von Patienten mit Steroid-Rosazea, so zeigt sich immer wieder, dass Versuchen, die Glukokortikosteroide abzusetzen, jeweils schwere Exazerbationen folgten. Es ist daher charakteristisch, dass solche Patienten immer wieder zur Steroidbehandlung zurückkehren. Sie müssen sehr sorgfältig über diese Zusammenhänge aufgeklärt werden. Der Steroidentzug ist bei der Steroid-Rosazea eine *conditio sine qua non* und führt regelhaft zunächst zu einer oft mehrere Wochen anhaltenden, schweren Verschlechterung des Hautzustandes.



**Abb. 10a: Steroid-Rosazea**  
(n. 5 Jahren topischer Steroidbehandlung)

**Abb. 10b: Steroid-Rosazea**  
(bei Morbus Cushing)

### **Rosazea durch Halogene**

Nach dem Rückgang des Gebrauches von bromhaltigen Sedativa und jodhaltigen Medikamenten selten gewordene Form einer iatrogen ausgelösten oder verstärkten Rosacea papulosa-ähnlichen Krankheitsbildes. Halogenhaltige Medikamente sind zu erfragen und gegebenenfalls abzusetzen bzw. auszutauschen.

### **„Gramnegative Rosazea“**

In der Literatur findet sich die Bezeichnung einer „gramnegativen“ Rosazea. Die Autoren verstehen darunter eine durch antibiotische Behandlung einer Rosazea mit Tetracyklinen und anderen Antibiotika auftretende Selektion gramnegativer Keime. Das gestörte Gleichgewicht der vor allem die Follikel besiedelnden Keime, kann zu einer gramnegativen Follikulitis führen, die die nicht follikulären Effloreszenzen der Rosazea überlagert (Jansen 1994, Jansen 1996). Im Grunde wäre es in solchen Fällen richtiger, von einer gramnegativen Follikulitis bei Rosazea zu sprechen. Therapeutisch ist zunächst der Einsatz erregerspezifischer Antibiotika und anschließend eine Rosazeatherapie erforderlich.

### **Morbus Morbihan**

Werden bei der Rosazea neben den Blutgefäßen des Gesichtes auch die Lymphgefäße stärker beteiligt, manifestiert sich ein durch faziale Ödeme geprägte Variante. Nach einer Provinz im Westen Frankreichs (Morbihan) erhielt dieses Krankheitsbild die Bezeichnung Morbus Morbihan. Typisch für Patienten mit dieser Erkrankung ist, dass sie eine Odyssee von diagnostischen Maßnahmen zur Abklärung der Ödeme (Gefäßdiagnostik, Nasennebenhöhlenuntersuchungen usw.) hinter sich haben, die sämtlich ohne Nachweis einer pathologischen Veränderung ausgegangen sind. Das Krankheitsbild der Rosazea mit ausgeprägten Ödemen ist wenig bekannt und auch in der dermatologischen Literatur überwiegend in Form von Kasuistiken abgehandelt (Laugier 1981, Hölzle 1995, Jansen 1999). Betont treten die Ödeme im infraokulären Gesichtsbereich (ein- oder beidseits), gelegentlich auch in den seitlichen Wangenregionen auf (Abb.11). Sie sind begleitet von einer deutlichen Vermehrung des Bindegewebes im Sinne einer Fibrose. Histologisch auffälliges Merkmal ist eine Ansammlung von Mastzellen im ödematös durchdrängten, fibrotischen Gewebe.



Abb. 11: Rosazea mit Ödemem (M. Morbihan)

### 9.2.3.6 Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Rosazea sind die periorale Dermatitis und die Acne papulopustulosa. Je nach klinischem Stadium bzw. der jeweils vorliegenden Sonderformen ist jedoch eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Gesichtsdermatosen in die Differenzialdiagnose einzubeziehen.

Von der Rosazea-Diathese sind andere, zu Flush-artigen Rötungen führende Störungen wie eine erhöhte emotionale Vasolabilität, aber auch das Karzinoidsyndrom durch serotoninproduzierende Tumoren abzugrenzen (Itzikson 2006).

Die Differenzialdiagnose der Rosacea erythematosum umfasst alle Erkrankungen, die zu einem roten Gesicht führen. Hierzu gehören Photodermatosen (Dermatitis solaris u.a.), Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematosus, Dermatomyositis) febrile Infektionskrankheiten, Kontaktekzeme, Arzneimittelexantheme, kardiale Erkrankungen mit Stauungssymptomatik oder Zyanose, Polyglobulie und die Wirkung von vasodilatatorischen Medikamenten. Auch durch Vorbehandlung oder intensive Hautpflege von der Schuppung befreite erythrosquamöse Dermatosen wie das seborrhoische Ekzem und die im Gesicht seltene Psoriasis, können im Einzelfall schwierig abzugrenzen sein. Ausgeprägte Teleangiectasien können anlagebedingt („Typus rusticanus“) oder unter Einfluss von Glukokortikosteroiden sowie bei chronischen Lebererkrankungen auftreten.

Wichtigste Differenzialdiagnosen der Rosacea papulopustulosa sind die periorale Dermatitis und die Acne papulopustulosa. Letztere lässt sich meist schon durch das Erkrankungsalter („Pubertätsakne“), aber auch durch die folliculäre Bindung der Effloreszenzen und das Vorhandensein von Komedonen erkennen. Schwieriger ist

die Abgrenzung bei der Acne cosmetica und der Acne tarda, die vor allem bei Frauen bis zum Ende des 4. Lebensjahrzehntes auftreten kann (Williams 2006, Plewig 2000) und zuzunehmen scheint. Auch hier spielt die Primäreffloreszenz der Akne, der geschlossene oder offene Komedo, eine besondere diagnostische Rolle. Ebenfalls an die Talgdrüsenfollikel gebunden sind die entzündlichen Papeln und Pusteln der Demodex-Folikulitis (Demodicidose). Die durch Besiedlung mit der Haarbalgmilbe Demodex folliculorum ausgelösten Effloreszenzen (Baima 2002, Grossmann 1999) sind häufig gruppiert, unilateral oder asymmetrisch angeordnet und befallen bevorzugt auch die Talgdrüsenfollikel der Augenlider (Meibom'sche Drüsen). Monomorphe, follikuläre papulöse Effloreszenzen charakterisieren die Kortisonakne, die durch die spezifische Medikamentenanamnese bzw. durch die Beachtung zusätzlicher Symptome des Cushing-Syndroms (Vollmondgesicht, Stiernacken, Fettumverteilung usw.) abgegrenzt wird. Gleiches gilt für die selten gewordene Halogenakne, die nach Einnahme brom- oder jodhaltiger Medikamente auftreten kann.

Die granulomatöse Rosazea kann mit Granulomen der kutanen Sarkoidose, selten auch mit leukämischen Infiltraten verwechselt werden. Schuppige Formen müssen von erythrosquamösen Gesichtsdermatosen, vor allem vom seborrhoischen Ekzem (fettig gelbe Schuppung, Beteiligung des Kapillitiums und der Retroaurikulärregion), seltener von der Psoriasis (silbrig-weiße Schuppung, Beteiligung des Kapillitiums, Psoriasisherde an den Prädilektionsstellen, evtl. Nagelveränderungen) abgegrenzt werden.

Bestehen Gesichtsoedeme kann es sich um Lymphabflussstörungen handeln, wie sie z.B. nach rezidivierenden Erysipelen oder Gesichts- und zahnchirurgischen Eingriffen auftreten können. Auch die Folgen einer Niereninsuffizienz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, rezidivierende oder hereditäre Quincke-Ödeme und das Melkersson-Rosenthal Syndrom müssen von der ödematösen Rosazea abgegrenzt werden. In seltenen Fällen wurden auch Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse als Ursache fazialer Ödeme entdeckt (Miralles 2002).

#### **Periorale Dermatitis (Mihan 1964, Milbradt 1972)**

Die wichtigste Differenzialdiagnose der Rosazea ist die periorale Dermatitis („rosazeaartige Dermatitis“). Auch diese Erkrankung befällt überwiegend Frauen jüngeren bis mittleren Alters (Hogan 1986). Sie wurde immer wieder mit dem Missbrauch fluorierter, glukokortikosteroidhaltiger Externa und der übermäßigen Anwendung von Feuchtigkeitscremes in Verbindung gebracht, ist aber letztlich ätiopathogenetisch weiter ungeklärt. Am ehesten wird sie heute als besondere Form der atopischen Dermatitis eingeordnet, die sich durch eine besonders hohe Empfindlichkeit bei einer Barrierestörung der Gesichtshaut, betont perioral, manifestiert (Dirschka 2004). Wie bei der Rosazea besteht eine erhöhte Reizbarkeit der Gesichtshaut und Intoleranzreaktionen auf Kosmetika, Hautpflege- und Hautreinigungsmittel sowie eine prämenstruelle Verschlechterung. Das Auftreten auch bei Männern schließt jedoch eine rein zyklusabhängige Ursache weitgehend aus. Im Gegensatz zur Rosazea befällt die periorale Dermatitis nicht flächenhaft das gesamte Gesicht, sondern manifestiert sich vor allem in der Region um den Mund (Abb. 12). Es handelt sich um eine an die kleinen Velushaarfollikel gebundene Erkrankung, die auch in der Augen Umgebung auftritt (Abb. 13). Die Effloreszenzen sind betont in der Region der lateralen Augenwinkel und in der Regel symmetrisch angeordnet. Da die Velushaarfollikel nicht ganz bis zum Lippenrot reichen, erkennt man häufig einen schmalen

perioralen Saum, der frei von entzündlichen Effloreszenzen bleibt (siehe Gegenüberstellung der beiden Erkrankungen in Abb. 14a, b).



**Abb. 13: Periorale Dermatitis (periokulär)**

**Abb.: 12 Periorale Dermatitis**

Die charakteristische Morphe der perioralen Dermatitis sind kleinste Pusteln und Papeln (Mikropusteln; Abb. 12) auf gerötetem Grund, die zu flächenhaften, entzündlichen Plaques konfluieren können. Histologisch besteht eine deutliche Spongiose, die ein überwiegend ekzematoides Bild hervorruft. Nicht immer lässt sich eine Bindung der Entzündungsreaktionen an die Velushaarfollikel darstellen.

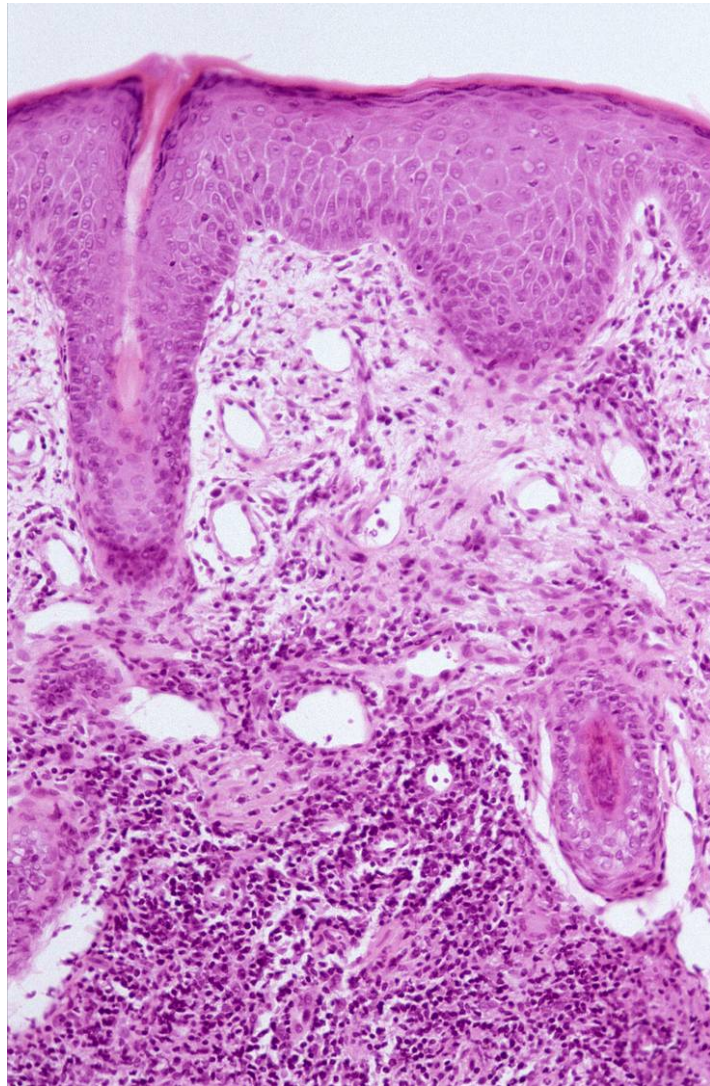


**Abb. 14: Direkter Vergleich: R. papulopustulosa vs. periorale Dermatitis**

### 9.2.3.7 Diagnostik der Rosazea

Beweisende laborchemische oder histopathologische Befunde für die Diagnose einer Rosazea gibt es nicht. Im Vordergrund steht daher die klinische Diagnose anhand der Leiteffloreszenzen, der klinischen Stadien und des Verlaufes. In unklaren Fällen sollten durch Laboruntersuchungen vor allem der systemische Lupus erythematoses (ANA, Doppelstrang-DNA-Antikörper) und die Dermatomyositis (BSG, CK, Aldolase, LDH, Myoglobulinurie) ausgeschlossen werden. Wegen der hohen Koinzidenz mit einer *Helicobacter pylorii* (H.p.) Besiedlung des Magens, sollte bei gastrointestinalen Beschwerden der Rosazeapatienten eine H.p. Diagnostik (C13-Atemtest, H.p. Serologie) und im positiven Falle eine Eradikation durchgeführt werden. Führen umschriebene Befunde mit überwiegend papulösen Effloreszenzen zum Verdacht einer Demodicose, kann eine ex juvantibus Therapie mit Permethrin (5% Rezeptursubstanz in Basiscreme) oder eine Probenbiopsie zur histopathologischen Differenzierung durchgeführt werden. Diese ist auch in der Lage, den Verdacht auf eine kutane Sarkoidose oder spezifische Hautinfiltrate bei Systemerkrankungen auszuräumen.

Histologisch finden sich bei der glandulär-hyperplastischen Rosazea die Veränderungen der R. papulopustulosa in Kombination mit einer diffusen Verbreiterung des gesamten Bindegewebes und Talgdrüsenvergrößerungen. Die erweiterten und epithelausgekleideten Ausführungsgänge der Talgdrüsen (Infundibula) durchziehen die Dermis in langen gewundenen Gängen. Bei den Phymen herrschen, je nach klinischem Typ, Talgdrüsenvergrößerungen mit reichlich Follikelfilamenten, eine massive fibröse Bindegewebsvermehrung oder aber auch Angiektasien und Entzündungsreaktionen vor.



**Abb. 15: Histologie der Rosazea (Präparat und Foto M. Wolter, Frankfurt/M)**

Über die somatische Medizin hinaus, sollten Rosazeapatienten bezüglich ihres krankheitsbedingten Leidensdruckes und der Krankheitsbewältigung evaluiert werden. Zeigen sich hierbei Auffälligkeiten (Gieler 2003), kann eine psychotherapeutischen Beratung/Behandlung evtl. eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreichen.

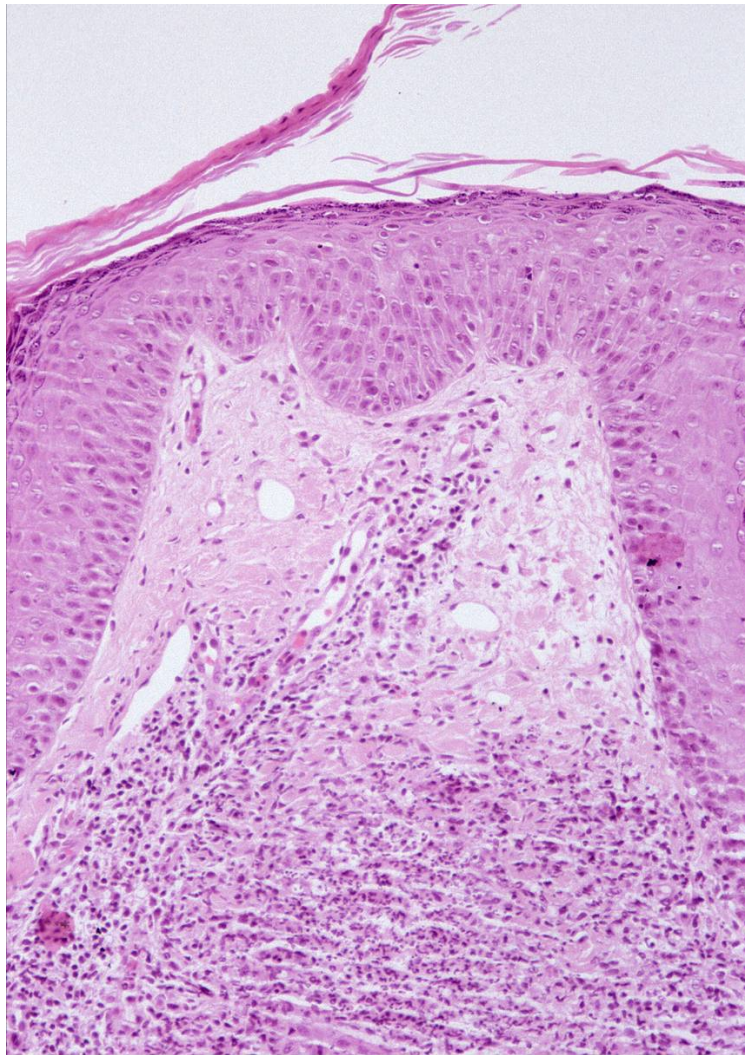


Abb. 16: Histologie der perioralen dermatitis (Präparat und Foto M. Wolter, Frankfurt/M)

### 9.2.3.8 Therapie

#### Allgemeines

Bei letztlich ungeklärter Ätiologie und Pathogenese der Rosazea richtet sich die Behandlung v.a. gegen die pathologischen Entzündungsvorgänge sowie deren vermutliche Auslöser (z.B. UV-Licht, freie Sauerstoffradikale, Demodex Milben, topische Irritantien). Die erhöhte Reizbarkeit der Haut erfordert eine sorgfältige Auswahl der Hautreinigungs- und Pflegemittel sowie einen konsequenten Lichtschutz gegen UVA und UVB. Prinzipiell ist eine stadiengerechte Therapie der Rosazea anzustreben, die den jeweiligen Schweregrad der Ausprägung berücksichtigt. Leichtere Fälle einer Rosacea erythematoso, teleangiectatica und papulopustulosa sind einer rein topischen Behandlung zugänglich, während alle stark entzündlichen Formen der

Rosacea papulopustulosa, granulomatosa und fulminans sowie die okuläre Rosazea einer systemischen Behandlung bedürfen. Diese wird i.d.R. durch eine gleichzeitige topische Therapie unterstützt. Die amerikanische Leitlinie zur Therapie der Akne und Rosazea (Del Rosso 2008) wurde Ende 2008 durch eine erste Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ergänzt ([AWMF-Leitlinie Rosazea](#)).

### **Topische Therapie**

Eine ausschließlich topische Behandlung ist vor allem bei der Rosacea erythematoso und leichteren Formen der Rosacea papulopustulosa indiziert. Bei allen schwereren Formen ist eine Kombinationstherapie mit systemischen Präparaten zu bevorzugen. Die wichtigsten zugelassenen topischen Wirkstoffe sind Metronidazol und Azelainsäure (s. Tabelle 2).

Metronidazol wird seit 1983 in Magistralrezepturen verordnet und steht heute als häufigste eingesetzte Substanz in Form diverser Fertigarzneimittel (0,75%iges Gel, Creme und Lotion verschiedener Hersteller) zur Verfügung. Sein Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, doch wirkt es u.a. durch die Aufnahme freier Sauerstoffradikale v.a. antientzündlich. Seine Effektivität bei der Rosazea wurde durch eine Reihe kontrollierter Studien und eine Cochrane Analyse belegt (Van Zuuren 2007, Lehmann 2005, Mostafa 2009).

Azelainsäure ist als 15%iges Gel zur Rosazeatherapie zugelassen. Sie beeinflusst ebenfalls Entzündungsprozesse über die Verminderung freier Sauerstoffradikale und hat einen positiven Effekt auf eine gestörte Keratinisierung. Auch zur Azelainsäure gibt es kontrollierte Studien (Liu 2006), u.a. auch im direkten Vergleich mit Metronidazol (Elewski 2003, Wolf 2006).

Alle anderen in Tabelle 2 aufgeführten Präparate werden mangels Zulassung für die Indikation Rosazea im off label use eingesetzt. Für einige dieser Externa wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit mittlerweile in kontrollierten klinischen Studien überprüft. Dabei zeigte sich z.B. dass Permethrin in einer Vergleichsstudie mit 0,75% Metronidazol nach 2 Monaten Behandlung bzgl. Reduktion der Rötungen und Papeln gleich effektiv, bzgl. der Reduktion von entzündlichen Pusteln etwas überlegen war (Kocac 2002). Auch Adapalen wurde mit Metronidazol verglichen. Es hatte eine stärkere antientzündliche Wirkung, war aber bezgl. der Reduktion der Erytheme unterlegen (Altinyazar 2005).

Die Empfehlungen zur stadiengerechten Therapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

### **Systemische Therapie**

Eines der ersten Medikamente zur systemischen Therapie der Rosazea war oral appliziertes Metronidazol (2x200mg/d). Allerdings war diese Art der Behandlung durch erhebliche unerwünschte Wirkungen (gastrointestinal und begleitende Alkoholintoleranz durch eine disulfiramartige Wirkung des Metronidazols) meist nicht akzeptabel. Tetrazykline der ersten und zweiten Generation (Minozyklin, Doxycyclin) werden ebenfalls seit Jahrzehnten eingesetzt, wobei sich erst in den letzten Jahren die Erkenntnis durchgesetzt hat, dass auch Dosen wirksam sind, die keine antibiotisch wirksamen Serumspiegel erreichen. Der entzündungshemmende Effekt der Tetrazykline steht im Vordergrund. Da Minozyklin im (indirekten) Vergleich mit Doxycyclin ein ungünstigeres Nutzen-Risikoprofil zeigte (Smith 2005) wird heute sowohl in der Akne- als auch in der Rosazeatherapie mehr und mehr Doxycyclin eingesetzt.

Kontrollierte Studien haben gezeigt, dass tägliche Dosen von 40mg ausreichen, eine effektive Behandlung der Rosazea durchzuführen. Dabei werden in einem neuen Präparat (Oraycea®) bei morgendlicher Einmalgabe zunächst 30mg direkt und weitere 10mg verzögert über den Tag freigesetzt (Berman 2007, Del Rosso 2007, 2008).

Bei schwer oder akut entzündlich verlaufender Rosazea werden Retinoide, Dapson und bei der Rosacea fulminans das sonst bei der Rosazea kontraindizierte Kortison eingesetzt. Diese Anwendung sollte jedoch zeitlich streng limitiert bleiben und sich mit einer effektiven Rosazeatherapie überlappen, um einen Rebound der Rosazea nach dem Absetzen zu vermeiden.

**Tabelle 2: Wirkstoffe zur topischen Therapie der Rosazea**

Wirkstoff	Konz.	Galenische Zubereitungen	Hersteller	Literatur
Metronidazol	0,75-1%	Gel, Creme, Lotion	Galderma, Pierre Fabre u.a.	Van Zuuren EJ et al. 2007, Lehmann 2005, Mostafa 2009
Azelainsäure	15%	Hydro-Gel	INTENDIS	Elewski 2003, Liu 2006, Wolf 2006
Permethrin*	5%	Creme	InfectoPharm	Kocac 2002
Clindamycin*	1%	Lotion	Galderma, York Pharma	Wilkin 1993
Erythromycin*	2-4%	Lösung, Gel, Salbe, Magistralrezepturen	Diverse	Del Rosso 2004
Adapalen*	0,1%	Gel, Creme	Galderma	Altinyazar 2005
Tacrolimus*	0,03% 0,1%	Salbe	Astellas Pharma	Brambilla 2004, Goldmann 2001, Chu 2005
Pimecrolimus*	1%	Creme	Novartis Pharma	Crawford 2005, Meykadeh 2006, El Sayed 2006
Benzoylperoxid*	1-5%	Gel (Kombipräparate mit Adapalen oder Clindamycin)	Galderma	Pelle et al. 2004, Breneman 2004, Gooderham 2009

(\*Off-label-use für die Diagnose Rosazea)

**Adjuvante Maßnahmen**

Die Patienten sind sorgfältig über die Meidung starker UVA/UVB-Belastungen durch entsprechende Kleidung (z.B. Kopfbedeckungen) und Lichtschutzpräparate aufzuklären. Ob dabei die physikalischen (z.B. Titanoxid-haltigen) oder die chemischen Lichtschutzpräparate eine bessere Akzeptanz und Verträglichkeit für den Patienten bedeuten, muss individuell geprüft werden.

Hautreinigungsmittel sollten möglichst seifenfrei sein und weder ätherische Öle (z.B. Menthol, Kampfer) noch Natriumlaurylsulfat enthalten. Auf aggressive Reinigungsprozeduren ist zu verzichten. Empfohlen werden seifenfreie Syndets, die nichtionische Tenside enthalten (z.B. Alkylpolyglykoside, Fettalkoholethoxylate) und lauwarmes Wasser.

Zur Hautpflege sollte auf fette Salben (Wasser in Öl-Emulsionen) verzichtet werden. Gele, Cremes (Öl in Wasser-Emulsionen) und Lotiones sind nach Prüfung der individuellen Verträglichkeit geeignet. Dabei scheint die Beimischung von Silikonölen zu Pflege- und Lichtschutzprodukten die Akzeptanz bei Rosazeapatienten zu fördern.

Mittels dekorativer Kosmetik können die oft stark störenden Erytheme, besonders unter Verwendung der Komplementärfarbe Grün, abgedeckt werden. Die Präparate sollten möglichst frei von Konservierungs- und Duftstoffen sein und können nach einem kurzen zeitlichen Abstand (10-15min) über die topischen Therapeutika aufgetragen werden.

Eine detaillierte Darstellung der bei Rosazea empfehlenswerten Kosmetika, bzw. ihrer differentiellen Inhaltsstoffe findet sich bei Kerscher (2003).

**Tabelle 3: Stadiengerechte Therapie der Rosazea**

<b>Rosazea-Diathese</b> (Vorstadium, Flush-Neigung)	Meidung auslösender/ reizender Einflüsse, Lichtschutz Keine (spezifische) Therapie (?) Clonidin (Migränemittel), Atenolol, Propranolol (u.a. Betablocker?, Craigie 2005) Granisetron? (5-Hydroxytryptamin 3- Rezeptorenantagonist, hemmt endogene Neuropeptide)
<b>Stadium 1</b> Rosacea ery- thematososa (Persistierende E- rytheme)	Meidung auslösender/ reizender Einflüsse, Lichtschutz Metronidazol Gel/Creme/Lotion (1-2x/d) Azelainsäure Gel (2x/d) Tacrolimus* 0,1% Bei Teleangi-: Gepulster Farbstofflaser (Tan 2004) ektasien      Blitzlampen/Intense pulsed light (Schroeter 2005) PDT (Nybaek 2005, Katz 2006) KTP-Laser, Kaliumtitanyl-phosphat Laser (Miller 2005)
<b>Stadium 2</b> Rosacea papulo- pustulosa (Erytheme, Papeln und Pusteln)	<b>Topisch:</b> Metronidazol 0,75% Gel/Creme/Lotion Azelainsäure-Gel 15%ig (Thiboutot 2003, Elewski 2003) <b>Systemisch</b> (in Kombination mit topischer Behandlung): Hochdosierte Antibiotika: Doxycyclin 200mg/d, Minocyclin 100mg/d oder Clarithromycin 500mg/d über 3-4 Wochen, dann Dosis 50% für weitere 3-6 Monate Niedrigdosierte Antibiotika: Doxycyclin 40 mg/d (subantibiotische Dosis) Weitere Alternative: Metronidazol p.o. (Problem: Verträglichkeit)
<b>Stadium 3</b> Glandulär- hyperplastische Rosazea	Topische Therapie (siehe Stadium 2) in Kombination mit systemi- scher Therapie: Doxycyclin Hochdosis: 100-200mg/d Antientzündliche Dosis: 40mg/d Minocyclin (100mg/d) Isotretinoin 0,5-1mg/kgKG/d (nicht mit Tetrazyklinen kombinieren!)
<b>Okuläre Rosazea</b>	Systemische Tetrazykline (1000mg/d), Azithromycin (Bakar 2009)
<b>Granulomatöse Rosazea</b>	Wie schwere glandulär-hyperplastische Rosazea Evtl. zusätzlich Dapsone (DADPS)
<b>Rosacea fulminans</b>	Isotretinoin 1mg/kgKG/d + Prednisolon 1mg/kgKG/d (10-14Tage). Bei Frauen: Zusätzlich Antiandrogene
<b>Rhinophyme und andere Phyme</b>	Operative Abtragung (Skalpelli, Laser; Kilty 2008)

### 9.2.3.9 Zusammenfassung/Schlussbemerkungen

Mit ihren diversen Erscheinungsformen, Schweregraden und Sekundärveränderungen durch lokale oder systemische Vorbehandlungen, kann die Rosazea eine schwer zu diagnostizierende und bei falscher Behandlung (Steroide oder hautreizende Substanzen) sehr hartnäckige Erkrankung sein. Eine rein kosmetische Betreuung der Patientinnen/Patienten ist nicht ausreichend, dermatologische Therapie meist bereits ab dem ersten klinischen Stadium erforderlich. Eine psychische Belastung setzt bei vielen Patienten schon im Vorstadium (Rosazea-Diathese) durch plötzliches Erröten in unpassenden Situationen ein und wird in der sozialen Ablehnung beim Rhinophym ("Säufernase") besonders evident. In solchen Fällen kann, bei entsprechender Krankheitseinsicht seitens des Patienten, die Mitbetreuung durch einen erfahrenen Psychotherapeuten von großem Nutzen sein (Gieler 2003).

#### Aktuelle Literatur

- Aroni K, Tsagrani E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res* 2008; 300:125-31.
- Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43:27-34.
- Conde JF, Yelverton CB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Managing rosacea: a review of the use of metronidazole alone and in combination with oral antibiotics. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:495-8.
- Del Rosso JQ, Baldwin H, Webster G. American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:531-3.
- Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:573-6.
- Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:791-802.
- Gooderham M. Rosacea and its topical management. *Skin Therapy Lett* 2009; 14:1-3.
- Gollnick H, Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:2699-706.
- Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J Dermatol* 2007; 46:533-8.
- Karabulut AA, Izol Serel B, Eksioğlu HM. A randomized, single-blind, placebo-controlled, split-face study with pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:729-34.
- Kilty S, Brownrigg P. Surgical treatment of rhinophyma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37:269-72.
- Mostafa FF, El Harras MA, Gomaa SM et al. Comparative study of some treatment modalities of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:22-8.
- Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:759-64.
- Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. [Cathelicidins: multifunctional defense molecules of the skin] *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134:35-8.
- Sadick H, Goepel B, Bersch C, Goessler U, Hoermann K, Riedel F. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose. *Ann Plast Surg* 2008; 61:114-20.
- Schauber J, Ruzicka T, Rupec RA. Cathelicidin LL-37. Ein zentraler Faktor in der Pathogenese entzündlicher Dermatosen? *Hautarzt* 2008; 59:72-4.

Scott C, Staughton RC, Bunker CJ, Asboe D. Acne vulgaris and acne rosacea as part of immune reconstitution disease in HIV-1 infected patients starting antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2008; 19:493-5.

Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ, Graupe K. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:541-6.

Thomas K, Yelverton CB, Yentzer BA, Balkrishnan R, Fleischer AB, Feldman SR. The cost-effectiveness of rosacea treatments. *J Dermatolog Treat* 2009;20:72-5.

Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:270-6.

Usher B, Young G. Gastroscopic observations in rosacea. *Can Med Assoc J* 1956; 75:11-113.

van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:107-15.

#### Internet-Adressen

Im Internet gibt es eine Reihe von Adressen zum Thema Rosazea, die überwiegend den Patienten selbst ansprechen sollen, z.T. aber auch für die behandelnden Ärzte wertvolle Informationen bereitstellen. Beispiele:

<http://www.rosacea.org/>

<http://www.rosazea.net/>

<http://www.m-ww.de/krankheiten/hautkrankheiten/rosazea.html>

Leitlinie „Rosazea“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2008: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/013-065.htm>

#### Weitere Literatur (Ältere Arbeiten, Historisches etc.)

Allen KJ, Davis CL, Billings SD, Mousdicas N. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis* 2007; 80:149-51.

Ayres S Jr. Extrafacial rosacea is rare but does exist. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:391-2.

Bakar O, Demircay Z, Toker E, Cakir S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; Feb 19. [Epub ahead of print]

Baima B, Sticherling M, Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:3-6.

Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, Gangeness DE. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. *Arch Dermatol* 1999; 135:659-63.

Bamford JT. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20:199-206.

Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989; 69:419-23.

Berg M, Liden S. Postmenopausal female rosacea patients are more disposed to react with migraine. *Dermatology* 1996; 193:73-4.

Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J. 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; 43:381-7.

Burton JL, Pye RJ, Meyrick G, Shuster S. The sebum excretion rate in rosacea. *Br J Dermatol* 1975; 92:541-3.

Conrad AH Jr, Kenamore BD, Lonergan WM. Results of gastroscopic examinations in patients with acne rosacea. *South Med J* 1950, 43: 631-3.

Craige H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:881-4.

Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:327-41.

Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. *Adv Dermatol* 2001; 17:29-45.

- Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1136-41. Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. *Pediatr Dermatol* 1992; 9:22-6.
- Eiseman AS. The ocular manifestations of atopic dermatitis and rosacea. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:292-8.
- Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003; 139:1444-50.
- Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108:205-13.
- Forton F, Seys B Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128:650-9.
- Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:441-4.
- Gieler U, Niemeier V. Psychologische Aspekte der Rosazea. In: Schöfer H (Hrsg.) Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie. Thieme, Stuttgart, 2003 S. 79-86.
- Grossmann B, Jung K, Linse R. Tuberös-pustulöse Demodikose. *Hautarzt* 1999; 50:491-4.
- Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1038-43.
- Hogan DJ, Epstein JD, Lane PR. Perioral dermatitis: an uncommon condition? *CMAJ* 1986; 134:1025-8.
- Hözl E, Jansen T, Plewig G. Morbus Morbihan-Chronische persistierendes Erythem und Ödem des Gesichtes. *Hautarzt* 1995; 46:796-8.
- Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Devliotou-Panagiotidou D. Phosphodiesterase-5 inhibitors and rosacea: report of 10 cases. *Br J Dermatol* 2009; [Epub ahead of print]
- Izickson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:193-208.
- Jansen T, Melnik B, Plewig G. Gramnegative Follikulitis als Begleitkomplikation bei Rosazea. *Akt Dermatol* 1994; 20:381-4.
- Jansen T, Regele D, Schirren CG, Trautner B, Plewig G. Persistierendes Erythem und Ödem des Gesichtes bei Rosazea und Lymphgefäßdysplasie *Hautarzt* 1999; 49:932-5.
- Jansen T. Rosacea. In: Plewig G, Kligman AM (Hrsg.) Acne and Rosacea, p 456-501, 3rd ed. Springer Berlin Heidelberg 2000.
- Jansen T, Plewig G. Klinik und Therapie der Rosazea. *H+G* 1996a; 71:88-95.
- Katz AM. Rosacea: Epidemiology and Pathogenesis. *J Cut Med Surg* 1998; 2 (Suppl 4):5-10.
- Kerscher M, Reuther T. Der Fluch der Kelten – kosmetische Aspekte bei der Rosazea. In: Schöfer H (Hrsg.) Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie. Thieme, Stuttgart 2003; S 67-72.
- Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:918-9.
- Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157:474-81.
- Laugier P, Gilardi S. L'œdème érythémateux chronique facial supérieur. *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108:507-13.
- Lehmann P. Rosacea. Klinik, Pathogenese und Therapie. *Hautarzt* 2005; 56:871-85.
- Leyden JJ, Thew M, Kligman AM. Steroid rosacea. *Arch Dermatol* 1974; 110:619-22.
- Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dermatol* 2006; 142:1047-52.
- Ljubojeviae S, Basta-Juzbasiaie A, Lipozeneiaie J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:121-6.
- Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, et al. Elevated expression and activation of matrix metalloproteinase 8 in tear fluid in atopic blepharconjunctivitis. *Cornea* 2008; 27:297-301.

- Massa MC, Su WPD. Pyoderma faciale: A clinical study of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:84-91.
- Mayr-Kanhauser S, Kranke B, Kaddu S, Müllegger RR. Resolution of granulomatous rosacea after eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin, metronidazole and pantoprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1379-83.
- Miescher. Rosacea und rosacea-ähnliche Tuberkulide. *Dermatologica* 1943; 88:150.
- Mihan R, Ayres S. Perioral dermatitis. *Arch Derm* 1964; 89:803.
- Milbradt R. Die rosaceaartige Dermatitis des Gesichts. *Klinik, Histologie und Pathogenese (Monographie)*. J.F. Lehmanns, München 1972.
- Miralles JC, Soriano J, Negro JM. Facial edema associated with thyroid autoimmunity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30:47-50.
- Neumann E, Frithz A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol* 1998; 37:263-6.
- Nikolowski J, Plewig G. Rosazea. Orale Behandlung mit 13-cis-Retinsäure. *Hautarzt* 1980; 31:660-1.
- O'Leary PA, Kierland RR. Pyoderma faciale. *Arch Derm Syph (Chicago)* 1940; 41:451-62.
- Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol* 2008; 159:628-32.
- Plenk HP. Rhinophyma, associated with carcinoma, treated successfully with radiation. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:559-62.
- Plewig G, Kligman AM (Hrsg.) *Acne and Rosacea*, 3rd ed. Springer Berlin Heidelberg 2000, S. 365ff.
- Powell FC, Corbally N, Powell D. Substance P and rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:132-3.
- Pye RJ, Meyrick G, Burton JL. Skin surface lipid composition in rosacea. *Br J Dermatol* 1976; 94:161-4.
- Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacea: histopathologic study of 75 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:801-6.
- Rebora A. Rosacea. *J Invest Dermatol* 1987; 88 (3 Suppl): S56-60.
- Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1603-4.
- Roihu T, Kariniemi AL. Demodex mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol* 1998; 25:550-2.
- Rufii T, Büchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. *Dermatologica* 1984; 169:1-5.
- Savin JA, Alexander S, Marks R. Rosacealike eruption of children. *Br J Dermatol* 1972; 87:425-9.
- Schintler MV, Arbab E, Aberer W, Spindel S, Scharnagl E. Surgical management of extensive gnathophyma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:1325-7.
- Schnaudigel OE. Manifestationen der Rosazea im Augenbereich. In: Schöfer H. *Rosazea – Pathogenese, klinisches Bild, Differenzialdiagnose und Komplikationen*. In: Schöfer H (Hrsg.) *Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie*. Thieme, Stuttgart 2003 S. 63-6.
- Schöfer H. Rosazea – Pathogenese, klinisches Bild, Differenzialdiagnose und Komplikationen. In: Schöfer H (Hrsg.) *Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie*. Thieme, Stuttgart 2003 S. 5-16.
- Scott C, Staughton RC, Bunker CJ, Asboe D. Acne vulgaris and acne rosacea as part of immune reconstitution disease in HIV-1 infected patients starting antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2008; 19:493-5.
- Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:220-2.
- Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 2005;27:1329-42

- Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:328-33.
- Tan SG, Cunliffe WJ. Rosacea and migraine *Br Med J* 1976; 1:21.
- Watson WC, Paton E, Murray D. Small bowels disease in rosacea. *Lancet II*: 1965; 47-50.
- Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin* 2007; 25:133-5.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:584-7.
- Wilkin J. Rosacea: Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130: 359-2.
- Wilkin JK. Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. *Arch Dermatol* 1983; 119:211-4.
- Willan R. Description and treatment of cutaneous diseases. *J Johnson London* 1798.
- Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:281-90.
- 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: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; 13:975-80.
- Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22:208-10.
- Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006; 5:317-9.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)

© BBS-Verlag Wiesbaden