

## S2k-Leitlinie

# Rosazea

AWMF-Register-Nr.: 013-065, 2022

ICD-10 Code:

L71.-Rosazea; L71.1Rhinophym; L71.8 Sonstige Rosazea; L71.9 Rosazea, nicht näher bezeichnet

Schlagworte: Rosazea, Rhinophym, Ophthalmorosazea

Zitation der Leitlinie: S2k-Leitlinie „Rosazea“ (AWMF-Registernr. 013-065). 2022

Stand: 28.01.2022

Gültig bis: 31.12.2026

Leitlinienkoordination: PD Dr. Markus Reinholz, Dr. Benjamin Clanner-Engelshofen



## Inhaltsverzeichnis

I.	Tabellenverzeichnis .....	5
II.	Abkürzungen.....	6
III.	Überblick Therapieoptionen.....	8
1.	Definition (Clanner-Engelshofen) .....	9
2.	Epidemiologie (Kuna) .....	10
3.	Pathogenese (Steinhoff).....	12
4.	Klinik (Reinholz, Clanner-Engelshofen).....	16
4.1.	Alte Einteilung nach Subtypen .....	16
4.2.	Einteilung nach Phänotypen.....	17
5.	Sonderformen (Läuchli).....	18
5.1.	Rosacea conglobata.....	18
5.2.	Rosacea fulminans.....	18
5.3.	Granulomatöse (lupoid) Rosazea .....	18
5.4.	Medikamenteninduzierte Rosazea (Steroidrosazea, u.a. ) .....	18
5.5.	Gramnegative Rosazea .....	19
5.6.	Morbus Morbihan .....	19
5.7.	Rosazea im Kindesalter.....	19
5.8.	Extrafaziale Rosazea (Red scalp syndrome, Red scrotum syndrome).....	19
6.	Histopathologie (Jakob, Flaig) .....	21
7.	Allgemeine Maßnahmen (†Klövekorn, Clanner-Engelshofen) .....	22
8.	Topische Therapie (Schöfer).....	24
8.1.	Brimonidin und Oxymetazolin.....	25
8.2.	Metronidazol .....	27
8.3.	Azelainsäure .....	28
8.4.	Ivermectin.....	29
8.5.	Weitere Topika (Gebrauch bei der Rosazea im Off-Label-Use).....	31
8.6.	Topische Erhaltungstherapie .....	33
9.	Systemische Therapie (Schaller).....	35
9.1.	Tetrazykline .....	35
9.2.	Makrolide .....	37

9.3.	Metronidazol .....	38
9.4.	Weitere Antibiotika .....	39
9.5.	Isotretinoin .....	39
9.6.	Glukokortikoide .....	40
9.7.	Betablocker.....	40
10.	Kombinierte Therapie (Schaller).....	42
11.	Alternative Therapieoptionen (Lehmann).....	44
11.1.	Photodynamische Therapie.....	44
11.2.	Laser und intensiv gepulste Lichtquelle .....	44
11.3.	Chirurgische Interventionen.....	45
12.	Okuläre Rosazea Klinik (Pleyer).....	46
13.	Okuläre Rosazea Therapie (Pleyer, Zierhut).....	48
14.	Therapie spezieller Formen (Lehmann).....	51
15.	Psychosoziale Aspekte (Gieler).....	52
16.	Differentialdiagnosen (Reinholz, Clanner-Engelshofen) .....	55
16.1.	Rosacea erythemato-teleangiectatica.....	55
16.2.	Rosacea papulopustulosa.....	55
16.3.	Rosacea phymatosa.....	56
17.	Dermokosmetik (Clanner-Engelshofen, Bernhard) .....	57
17.1.	Reinigung.....	57
17.2.	Pflege.....	58
17.3.	Sonnenschutz .....	59
17.4.	Weitere dermatokosmetische Maßnahmen .....	60
IV.	Limitationen der Leitlinie .....	61
V.	Forschungsbedarf.....	61
VI.	Informationen zu dieser Leitlinie .....	61
	Projektdaten.....	61
	Expertenkommission und Methodengruppe .....	62
	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien .....	64
	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie .....	64
	Beteiligung von Interessengruppen .....	64

Finanzierung .....	64
Umgang mit Interessenkonflikten .....	65
VII. Methodik .....	66
Literaturrecherche.....	66
Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	66
Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz .....	66
Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik .....	66
Begutachtung der Leitlinie .....	68
Pilotierung, Evaluierung und Implementierung .....	68
Aktualisierung der Leitlinie.....	68
Verwertungsrechte.....	68
X. Referenzen .....	69
XI. Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten .....	86

## I. Tabellenverzeichnis

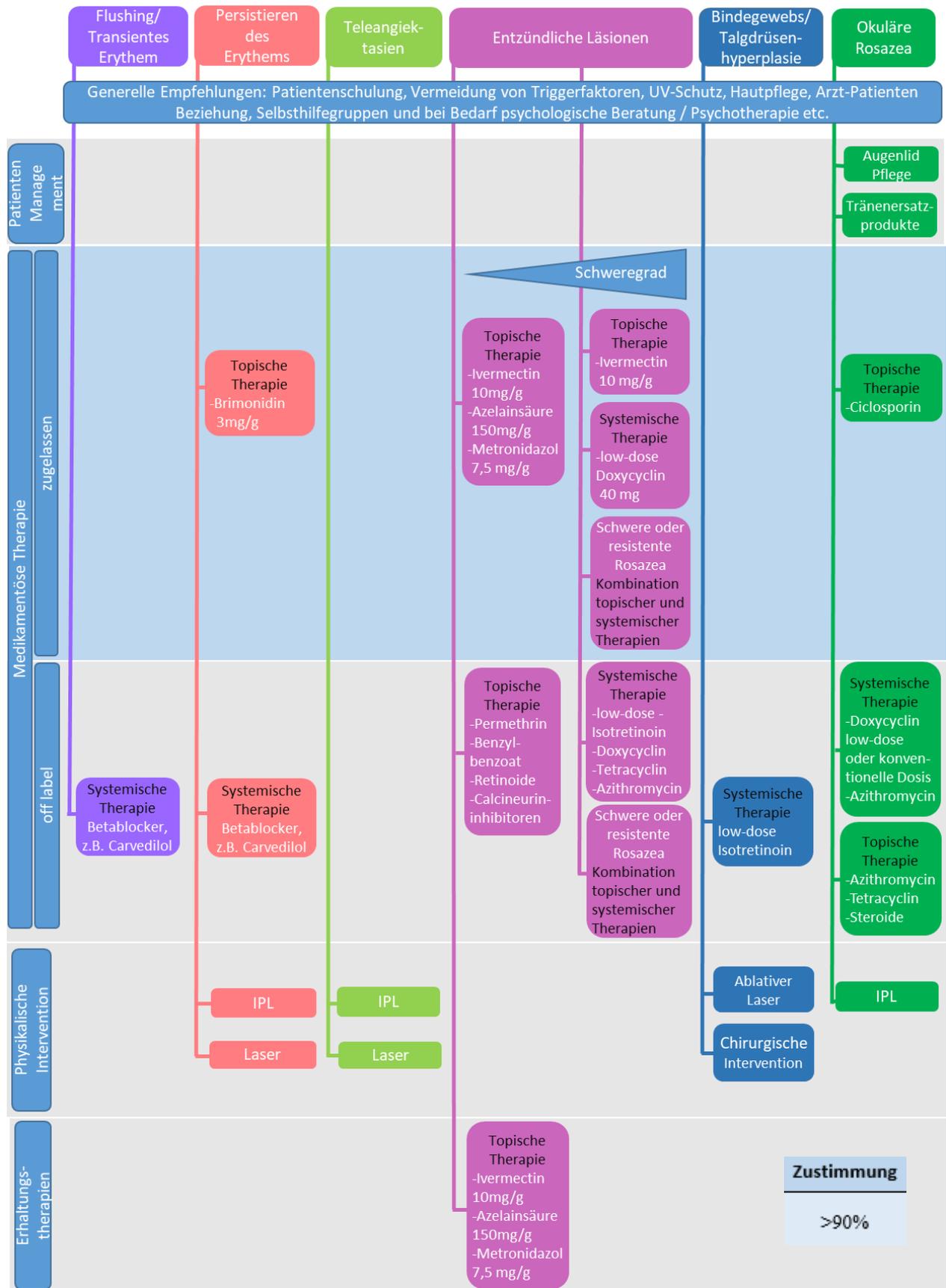
Tabelle 1: Triggerfaktoren der Rosazea und potentielle Aktivierungswege .....	14
Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht.....	61
Tabelle 3: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe .....	63
Tabelle 4: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014 <sup>336</sup> ) .....	67

## II. Abkürzungen

AMP	antimikrobielle Peptide
AT	Augentropfen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bri	Brimonidin
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CEA	Clinician Erythema Assessment
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
d	day
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
H <sub>2</sub> /CH <sub>4</sub> -Atem Test	Wasserstoff/Methan-Atemtest
HLA	Human Leukocyte Antigen
IL	Interleukin
iNOS	Stickstoffmonoxid-Synthase in Makrophagen/Mikrogliazellen
IPL	intensiv gepulste Lichtquelle
IVM	Ivermectin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LSF	Lichtschutzfaktor
n	Stichprobengröße
MDD	Meibom-Drüsen-Funktionsstörung
mg	Milligramm
NALP	NACHT Domain-, Leucine-Rich Repeat-, and PYD-Containing Protein
NMFs	Natural Moisturizing Factors
NO	Stickstoffmonoxid
OSDI	Ocular Surface Disease Index
O/W	Öl-in-Wasser
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Protein
PDT	Photodynamische Therapie
RCT	Randomized Controlled Trial
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
ROSCO	ROSacea COnsensus Panel
SIBO-Syndrom	Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome
SSA	Subject Self-Assessment for rosacea facial redness

TBUT	Tear Break-Up Time
Th	T-Helferzellen
TLR	Toll-like Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TRP	Transient Receptor Potential
TRPV4	Transient Receptor Potential Ion Channel Vanilloid Type-4
USA	United States of America
UV	Ultraviolettstrahlung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
z.B.	Zum Beispiel

### III. Überblick Therapieoptionen



Adaptiert nach:  
 Schaller M, Schöfer H, Homey B, Hofmann M, Gieler U, Lehmann P, Luger TA, Ruzicka T, Steinhoff M.  
 J Rosacea-Management: Update über allgemeine Maßnahmen und topische Therapieoptionen  
 Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec;14 Suppl 6:17-28. doi: 10.1111/ddg.13143\_g.<sup>1</sup>

## 1. Definition (Clanner-Engelshofen)

Rosazea ist eine häufige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, welche meist das Gesicht (v.a. Wangen und Nase, mitunter auch Stirn und Kinn) betrifft. Sie tritt in erster Linie bei Erwachsenen des mittleren Lebensalters mit hellem Hauttyp (Fitzpatrick I und II) auf. Die Dermatose kann anhand der klinischen Ausprägung in distinkte Subtypen unterteilt werden, welche meist auch in chronologischer Reihenfolge nacheinander auftreten.

Der Verlauf ist initial zunächst rezidivierend und durch Erytheme, Teleangiektasien und Flushing gekennzeichnet (vaskuläre Komponente), welche durch sogenannte Triggerfaktoren wie UV-Exposition (Sonnenlicht), heiße oder scharfe Speisen sowie psychische Belastung ausgelöst werden können (erythematoteleangiektatischer Phänotyp). Später überwiegt die entzündliche Komponente, wobei es zu persistierenden Erythemen mit folliculären Papeln, Papulopusteln und Pusteln kommt (papulopustulöser Phänotyp). Klinisch ähnelt dieser Grad der vulgären Akne, jedoch treten keine Komedonen auf und das Patientenalter ist durchschnittlich weitaus höher. Selten sind auch benachbarte Hautareale wie behaarte Kopfhaut, Hals, Brust und Rücken betroffen. Die papulopustulöse Komponente kann sich unter Therapie oder auch spontan narbenlos zurückbilden, jedoch häuft sich im Verlauf unbehandelt die Zahl der Schübe mit zunehmender Schwere. Die Bildung von Phymen – diffuse Talgdrüsenhyperplasien und entzündliche Infiltrate, welche meist an den Akren auftreten – stellen die schwerste Ausprägung dar (phymatöser bzw. glandulär-hyperplastischer Phänotyp) und bedürfen meist operativer Sanierung. In allen Schweregraden kann zusätzlich oder isoliert eine Augenbeteiligung vorliegen, zudem gibt es noch weitere Sonderformen.

Synonyme: Rosacea, Acne rosacea, Couperose, Gesichtsrose (obsolet: Acne erythematososa, Kupferrose, Kupferfinne, Rotfinne)

## 2. Epidemiologie (Kuna)

Zur Epidemiologie der Rosazea gibt es kaum belastbare Daten.

Die Inzidenz ist in einer Studie aus Großbritannien mit 165/100.000 Einwohner/Jahr diagnostizierten Fällen bestimmt worden <sup>2</sup>.

Die Prävalenz der Rosazea differiert von Studie zu Studie. Ein systematisches Review mit Metaanalyse von 41 Patientengruppen mit insgesamt 26 Millionen Personen ergab Prävalenzwerte von 0,09% bis 22,41% und durchschnittlich 5,46% <sup>3</sup>. Die Prävalenz wurde 2014 in Deutschland auf Basis der Daten der gesetzlichen Krankenkassen von insgesamt 90.800 Personen mit 2,3% berechnet, laut dieser Analyse zeigte sich die höchste Prävalenz in der Gruppe der 45- bis 60-Jährigen mit 6,24% <sup>4</sup>. Nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews ist auch die weltweite Prävalenz in der Gruppe der 45- bis 60-Jährigen am höchsten. Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2016 ergab bei einem Kollektiv von 3052 Personen eine Prävalenz von 12,3% mit der höchsten Prävalenz in der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen und der 50- bis 59-Jährigen mit 28,6% <sup>5</sup>. Kinder können in seltenen Fällen auch betroffen sein <sup>6</sup>. Tatsächlich erfolgt in 80% der Fälle die Diagnose einer Rosazea im Alter von 30 Jahren oder später <sup>2</sup>. Interessanterweise zeigen sich bezüglich der betroffenen Altersgruppen und des betroffenen Geschlechts Unterschiede: Frauen erkranken ab dem Alter von ca. 35 Lebensjahren und haben die höchste Prävalenz im Alter von 61-65 Jahren, bei Männern hingegen erhöht sich das Vorkommen der Erkrankung erst ab dem 50. Lebensjahr deutlich und zeigt die höchste Prävalenz im Alter von 76-80 Jahren <sup>7</sup>.

Zur Geschlechtsverteilung der Rosazea liegen kontroverse Daten vor. Laut einer weltweiten Metaanalyse beträgt die Prävalenz bei Frauen 5,41%, bei Männern 3,90% <sup>3</sup>. Eine ähnliche Tendenz erbrachte eine kürzlich publizierte Studie aus Deutschland, die zudem zeigte, dass 74,4% der von Rosazea betroffenen Patienten weiblich sind <sup>5</sup>. Im Gegensatz dazu steht eine Analyse der gesetzlichen Krankenkassen, laut derer 2,43% der männlichen- und 2,11% der weiblichen Bevölkerung in Deutschland betroffen sind <sup>4</sup>. Wieder andere Studien zeigten eine gleichmäßige Geschlechterverteilung und allenfalls leichte Verschiebung der Prävalenz zum männlichen Geschlecht <sup>7,8</sup>.

Die Diagnosestellung der Rosazea erfolgt bei Patienten mit keltischem, hellhäutigem Typen (Fitzpatrick I-II) häufiger, wohingegen die Erkrankung bei Patienten mit Hauttyp IV-VI deutlich seltener diagnostiziert wird <sup>9,10</sup>. Diese Beobachtung ist laut einem aktuellem Review jedoch nicht in einer niedrigeren Prävalenz, sondern in einer größeren diagnostischen Lücke mit weniger eindeutigem klinischem Bild in der Gruppe der Patienten mit Hauttyp IV-VI begründet <sup>9</sup>. Ein weltweites, systematisches Review zeigte anhand des Breitengrades keine Differenzen der Prävalenz <sup>3</sup>.

Eine okuläre Rosazea wird in etwa 50% (3-72% je nach Studie) der von Rosazea betroffenen Patienten beobachtet <sup>11</sup>, wobei in 20% der Fälle die Augenbeteiligung vor, in 27% zeitgleich mit und in 53% nach der Hautbeteiligung aufgetreten war.<sup>2,12</sup> Seltene klinische Unterformen der Rosazea umfassen den Morbus Morbihan, die Rosacea fulminans und die lupoide Rosazea. Der Morbus Morbihan betrifft häufiger das männliche Geschlecht, wohingegen bei Rosacea fulminans ausschließlich junge Frauen betroffen sind. <sup>2</sup>

### 3. Pathogenese (Steinhoff)

Bei der Rosazea spielen genetische als auch Umwelteinflüsse eine pathophysiologische Rolle. Die initialen Mechanismen, die zur Frühform einer Rosazea führen, sind weiterhin unbekannt. Wie bei anderen chronisch-inflammatorischen Hauterkrankungen spielen sowohl die adaptive als auch angeborene Immunantwort, das vaskuläre (Blut- und Lymphsystem) als auch neuronale System eine Rolle. Eine genetische Grundlage für das Auftreten von Rosazea wird aufgrund epidemiologischer Daten seit langem angenommen, konnte bislang jedoch nicht einwandfrei bewiesen werden. Genetische Untersuchungen zu Polymorphismen und an Zwillingen belegen eine sehr wahrscheinliche genetische Prädisposition für die Entwicklung einer Rosazea<sup>13</sup>. Der Zusammenhang zwischen dieser Prädisposition und den Rosazea-typischen Triggerfaktoren (siehe unten) ist auf molekularer Ebene jedoch weiterhin unklar<sup>14-17</sup>.

**Genetik.** Obwohl die an einer Rosazea involvierten Gene wenig verstanden sind, ist unbestritten, dass eine positive Familienanamnese die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung einer Rosazea erhöht<sup>18</sup>. Kandidatengene bislang sind Glutathione S-transferase (GST)<sup>19,20</sup>, Butyrophilin-like 2 (BRNL2) sowie Human leukocyte antigen (HLA)-DRA loci, NOD2/CARD15 and TACR3 (kodiert für einen Tachykinin-Rezeptor)<sup>21</sup>.

**Trigger-Faktoren.** Trigger-Faktoren wie Hitze, starke Kälte, heißer Wasserdampf, „scharfe“ Speisen, UV-Strahlen, Sport/Bewegung, Alkohol, bestimmte ‚Kosmetika‘, Demodex-Milben, Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO Syndrom), Bacillus oleronius, werden für die Entstehung einer Rosazea verantwortlich gemacht<sup>22-34</sup>. Die Triggerfaktoren der Rosazea und ihre potentiellen zellulären Aktivierungswege sind in Table 1 dargestellt.

**Angeborene Immunantwort.** Untersuchungen der letzten Jahre belegen eine wichtige Bedeutung der angeborenen Immunantwort für die Entstehung und Perpetuation der Rosazea. Oben genannte Triggerfaktoren als auch bislang nicht identifizierte Mediatoren aktivieren Keratinozyten, Endothelzellen, Mastzellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die in unterschiedlichen oder allen Phasen der Rosazea vermehrt sind und zahlreiche proinflammatorische Zytokine, Chemokine, Interferone, Proteasen, S-100 Proteine u.v.m. freisetzen<sup>23,24,35,36</sup>. Von einigen Autoren wird auch eine Barrierenfunktionsstörung der Epidermis mit Beteiligung von Proteasen, antimikrobiellen Peptiden (AMP) und pH-Wert-Änderungen angenommen<sup>14,15,23,36-44</sup>. Die Interaktion zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem im Entzündungsprozess der Rosazea ist weiterhin unklar.

**Inflammasomen.** Inflammasomen sind wichtige intrazelluläre Strukturen, die den Entzündungsprozess der angeborenen Immunität wesentlich beeinflussen und Ziele für therapeutische Zukunftsstrategien darstellen. Dabei kommt fehlregulierten Proteinen wie NALP3, caspase-1 oder ASC in den sogenannten

Inflammasomen (inflammasome) wahrscheinlich eine bedeutsame Rolle bei der Rosazea zu. Inflammasomen stehen wiederum unter der Kontrolle von IL-1 oder TNF; Mediatoren die beide bei der Rosazea stark erhöht sind<sup>23,24,35,36,45-49</sup>.

**Adaptive Immunantwort.** Sowohl den T- als auch B-Lymphozyten kommt eine wichtige Bedeutung bei der Rosazea zu<sup>35,50-52</sup>. Hier spielen v.a. CD4+ Th1- und Th17 Zellen eine führende Rolle, indem sie zahlreiche proinflammatorische Zytokine, Interferon-gamma, VEGF, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Chemokine freisetzen, und so mit Makrophagen und Mastzellen kommunizieren<sup>35,53-56</sup>. und so die Entzündung wesentlich orchestrieren. Die Bedeutung zytotoxischer T-Zellen als auch tolerogener T-Zellen bei der Rosazea sind bislang wenig verstanden<sup>16,51</sup>.

**Neuro-vaskuläre Dysregulation und Neuro-Inflammation.** „Sensitive Haut“ und „Flushing“ sind häufige Charakteristika der Rosazea und direkte Konsequenz einer neuronalen Stimulation von Hautnerven<sup>57</sup>, während Juckreiz nur sehr selten berichtet wird. Viele Patienten berichten transientes Flushing als Erstsymptom einer Rosazea. Hier spielen insbesondere PACAP, Substanz P, CGRP, Adrenomedullin, sowie transient receptor potential ion channels (TRP channels) wahrscheinlich eine dominante Rolle<sup>23,24,58,59</sup> oder nitric monoxide (NO)<sup>60</sup>. Wahrscheinlich spielt dabei nicht nur das sensorische, sondern auch das autonome Nervensystem eine Rolle für die neurovaskuläre Entzündung<sup>59,61-64</sup>.

Im Gegensatz zum „Flushing“ (transienten Erythem) ist das persistierende Erythem weniger durch neurovaskuläre Dysregulation und Neuro-Inflammation, sondern mehr durch eine Zytokin-induzierte Entzündung durch T-Zellen, Makrophagen und Mastzellen gekennzeichnet<sup>65,66</sup>. Beide Erytheme, transient und persistierend, sind jedoch Formen einer Entzündung, und nicht wie oft fälschlich angenommen, einer vaskulären Dysregulation und somit keine „kosmetische Störung“.

**Mikrobiota der Haut.** Vermutet wird, dass Mikroben der Haut wie Bakterien oder Demodex Toll-like Rezeptoren (TLR) auf Keratinozyten, Mastzellen oder Makrophagen aktivieren können, die AMPs wie Cathelicidin (LL37) stimulieren, v.a. TLR2,<sup>14,67,68</sup> und so Entzündung und Angiogenese initiieren. Dies basiert bisher jedoch v.a. auf Tierexperimenten und deskriptiven Daten wie Immunhistochemie und Transkriptomanalyse. Diese Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt ggf. über Makrophagen/ dendritische Zellen zur Aktivierung der T-Zellantwort, was allerdings nicht bewiesen ist.

**Microbiota-Dysregulation im Gastrointestinaltrakt.** Während die Beteiligung von Helicobacter pylori-Bakterien bei der Rosazea kontrovers diskutiert wird<sup>69</sup>, verdichtet sich Evidenz für eine Beteiligung von einer Microbiota-Dysregulation im Gastrointestinaltrakt als Triggerfaktor für eine Subgruppe von Patienten mit Rosazea, die gleichsam ein SIBO-Syndrom im Dünndarm haben (small intestine bacterial overgrowth). Hierfür spricht auch die Tatsache, dass sich unter Besserung des SIBO-Syndroms durch Rifaximine oral gleichsam die Rosazea langfristig bessert<sup>70-73</sup>. Als Mediatoren und Rezeptoren werden

Toll-like Rezeptoren (z. B. TLR2,7,8) und Proteasen (z. B. Kallikreine) diskutiert. Großangelegte randomisierte Multicenter Studien zur Validierung dieser Beobachtungen fehlen bislang.

**Phymatöse Hautveränderungen, Fibrose und glanduläre Hyperplasie.** Phymatöse Hautveränderungen kommen fast ausschließlich bei Männern vor, und sind bei Frauen eine Rarität. Die pathophysiologischen Prozesse, die bei manchen Patienten von einer chronischen Entzündung zu einer Fibrose und glandulärer Hyperplasie führen sind sehr wenig verstanden. Wahrscheinlich kommen Mastzellen und B-Lymphozyten eine zentrale Rolle für die Entstehung fibrotischer Veränderungen bei der Rosazea, v.a. über die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, Proteasen und Wachstumsfaktoren, zu<sup>35,74</sup>.

Triggerfaktoren der Rosazea und ihre potentiellen zellulären Aktivierungswege sind in Tabelle 1 dargestellt<sup>16</sup>.

**Tabelle 1: Triggerfaktoren der Rosazea und potentielle Aktivierungswege**

Triggerfaktoren	Publizierte Inzidenz in (%)	Vermutete zelluläre Aktivierungswege
UV-Strahlung	81	NALP3, TLR2, TRPV4
Emotionaler Stress	79	NALP3, TLR2, TRPV1
„Heißes“ Wetter	75	TRPV1,2
Wind	57	NALP3, TLR2, TRPV(?)
Anstrengende körperliche Betätigung	56	NALP3, TLR2, TRPV1
Alkohol-Einnahme (manche, nicht alle, nicht abhängig von Alkoholkonzentration)	52	NALP3, TLR2, TRPV1, TRPV2
Heißes Baden	51	TRPV1, TRPV2
Sehr kaltes Wetter	46	TRPA1
„Scharfe“ Speisen	45	TRPV1
Humidität/Osmotische Änderungen	44	TRPV3, TRPV4
Wechsel von Kälte zu Hitze und umgekehrt	41	TRPV1
Einige Kosmetika und Hautpflegeprodukte	41	NALP3, TLR2, TRPA1
Heißer Wasserdampf	36	TRPV1

Z T. Make-up, einige topische Medikamente, einige Kosmetika (z. B. mit Formaldehyd)	27	NALP3, TLR2, TRPA1
Medikamente wie Niacin	15	?
Mikroorganismen	NR	NALP3, TLR2
Knoblauch, Senföl	NR	TRPA1
Psychischer Stress, Aufregung	NR	PACAP, SP, CRH, Adrenomedullin?

<http://www.rosacea.org/patients/materials/triggersgraph.php>; modifiziert nach Holmes A and Steinhoff M (2016)<sup>16</sup>

## 4. Klinik (Reinholz, Clanner-Engelshofen)

### Allgemein

Rosazea betrifft in den allermeisten Fällen die zentrofaziale Haut, hierbei sind Nase und Wangen sehr häufig und Kinn und Stirn häufig betroffen. Seltener können auch angrenzende Bereiche wie Hals, Dekolleté und Kopfhaut mitbetroffen sein.

Flushing (plötzliches Erröten mit Wärmegefühl) oder persistierende Erytheme mit Teleangiektasien, im späteren Verlauf Papeln und Pusteln sowie Lymphödeme sind charakteristische Symptome einer Rosazea. Zusätzlich können weiterhin Plaques, Ödeme, Hauttrockenheit, Phyme der fazialen Akren und eine Augenbeteiligung auftreten, wobei meist für die Patienten subjektive Symptome wie Spannen, Brennen, Stechen und Hitzegefühl im Vordergrund stehen <sup>75,76</sup>.

Bislang wird die Krankheit meist in die klassischen Schweregrade I bis III unterteilt, neuerdings wird auch eine Einteilung nach Symptomen vorgenommen, welche dann gezielt therapiert werden können.

### 4.1. Alte Einteilung nach Subtypen

Der Vollständigkeit halber ist nachfolgend die vormals übliche Einteilung nach Subtypen beschrieben. Diese wurde 2017 von der Einteilung nach Phänotypen nach ROSCO und NRS abgelöst und damit universell vereinheitlicht.

#### *Rosazea-Diathese*

Initial tritt bei den meisten Patienten das Flushing auf, welchem kein Krankheitswert beigemessen wird. Nach verschiedenen Triggern reagiert die Haut mit Rötung und Wärmegefühl, wobei sich die Haut nach Ausbleiben des Reizes wieder normalisiert. Solche Trigger können u.a. äußerliche Reize sein, wie Chemikalien in Reinigungs- und Pflegeprodukten, Sonnenexposition (UV-Strahlung) und Wärme sowie Kälte, aber auch innerliche Reize wie heiße Getränke, Alkohol, scharfe Speisen und auch psychische Belastungen und Stress. Die Haut von Patienten mit (einem Vorstadium von) Rosazea wird meist dermatokosmetisch als empfindliche bzw. zu Reizungen neigende Haut beschrieben, wobei die äußerliche Sichtbarkeit dieses Errötens zusätzlich für die Betroffenen noch einen starken Leidensdruck bewirkt <sup>77,78</sup>.

#### *Subtyp Rosacea erythemato-teleangiectatica*

Patienten mit einem persistierendem Erythem und dem variabel ausgeprägten Auftreten von Teleangiektasien in erythematösen Hautarealen werden dem erythemato-teleangiektatischen Subtyp zugeteilt. Die Betroffenen klagen neben der kosmetisch-ästhetischen Beeinträchtigung regelmäßig auch über subjektive Symptome wie Brennen, Stechen, Spannen, Trockenheitsgefühl und Juckreiz der betroffenen Areale.

### *Subtyp Rosacea papulopustulosa*

Zusätzlich zu den Symptomen des erythematoteleangiektatischen Subtyps treten hierbei im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ohne oder mit unzureichender Behandlung zudem Papeln und Pusteln, welche entweder einzelständig oder gruppiert ausgeprägt sind, auf. Diese können über mehrere Wochen bestehen bleiben und werden von den Betroffenen häufig mit einer Akne verwechselt. Gelegentlich kann zusätzlich ein variabel ausgeprägtes Lymphödem auftreten.

### *Subtyp Rosacea phymatosa*

Eine lange unbehandelte Rosazea kann im späteren Verlauf zur Hyperplasie von dermalem Bindegewebe und Talgdrüsen führen, was in maximaler Ausprägung zumeist an Akren des Gesichts auftretenden Phymen führen, jedoch auch diffus auftreten kann. Die häufigsten Lokalisationen sind die Nase, Kinn und Augenbrauenbögen.

Dies betrifft fast ausschließlich das männliche Geschlecht, wobei die kosmetisch-ästhetische Belastung hierbei als besonders schwerwiegend wahrgenommen wird.

## **4.2. Einteilung nach Phänotypen**

Seit 2017 empfiehlt das ROSacea COnsensus Panel die Einteilung anhand der Symptomatik, welche in diagnostische, Major- und Minor-Symptome (bzw. Haupt- und Nebensymptome) unterteilt werden<sup>1,79,80</sup>. Diese Einteilung ist modular und flexibel, wodurch die klinische Realität weitaus besser abgebildet werden kann.

Diagnostische Symptome sind phymatöse Veränderungen und persistierendes Erythem, welches sich durch Trigger verschlechtert – diese Symptome lassen bereits die Diagnosestellung einer Rosazea zu. Major-Symptome sind Flushing/transientes Erythem, Papeln und Pusteln sowie Teleangiektasien, welche in Kombination mit weiteren Major- oder Minor-Symptomen die Diagnosestellung einer Rosazea zulassen. Minor-Symptome sind Brennen, Stechen, Trockenheitsgefühl der Haut und Ödem/Schwellung. Weiterhin werden die Minor-Symptome noch anhand der Frequenz, Dauer, Intensität/Ausmaß, etc. beurteilt und helfen die Schwere der Symptomatik zu beschreiben<sup>80</sup>.

## 5. Sonderformen (Läuchli)

### 5.1. Rosacea conglobata

Bei dieser seltenen Form kommt es zu großen inflammatorischen Knoten, Plaques mit Infiltration und Induration, die im Gegensatz zur Acne conglobata nur im Gesicht auftreten<sup>81</sup>.

Differentialdiagnose: Acne conglobata.

### 5.2. Rosacea fulminans

Früher auch als Pyoderma faciale bezeichnet, ist sie die Maximalvariante der Erkrankung. Sie tritt akut bis perakut innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen ausschließlich bei jungen Frauen im Gesicht (an Stirn, Wangen und Kinn), gehäuft in und nach der Schwangerschaft, auf. Hierbei finden sich große, elevierte, verbackene, teils fluktuierende Knoten und zahlreiche Pusteln. Seborrhö ist ein konstantes Merkmal dieser Form. Der Allgemeinzustand der Patientinnen ist in der Regel nicht reduziert, es besteht aber eine große psychische Belastung. In seltenen Fällen wurden Fieber und Gewichtsverlust beobachtet. Bei bakteriologischen Untersuchungen konnten nie für die Erkrankung verantwortliche Keime gefunden werden. Die Erkrankung neigt nicht zu Rezidiven, ihre Pathogenese ist ungeklärt<sup>82,83</sup>.

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

### 5.3. Granulomatöse (lupoide) Rosazea

Hier finden sich disseminiert stehende bräunlich-rötliche Papeln und Knötchen, die bevorzugt an Oberlidern, Unterlidern, Jochbeinregion und perioral auftreten. Die restliche Gesichtshaut ist gerötet; weiterhin finden sich meist die typischen Zeichen der Rosazea. Diese Form der Rosazea gilt als schwer behandelbar<sup>84</sup>.

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

### 5.4. Medikamenteninduzierte Rosazea (Steroidrosazea, u.a. )

Die topische oder systemische Applikation von Glukokortikosteroiden über einen längeren Zeitraum kann zu einer Steroidrosazea führen. Das klinische Bild zeigt eine Kombination von papulopustulöser Rosazea und Zeichen der Steroidnebenwirkungen (flächige Erytheme, Hautatrophie, Teleangiektasien). Meist sind viele Demodex-Milben vorhanden. Nach Absetzen der Glukokortikoide kommt es fast regelmäßig zur Exazerbation aber dann im weiteren Verlauf zur langsamen Abheilung<sup>85</sup>.

Ein Rosazea-ähnliches Krankheitsbild mit pustulösem Exanthem an talgdrüsenreichen Körperstellen tritt typischerweise nach Gabe von Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) für onkologische Krankheiten auf<sup>86-89</sup>. Nebst den rosazeaartigen Veränderungen treten oft auch Dermatitis auf. Die Hautnebenwirkungen werden in der Regel eher als Follikulitis oder akneiformes

Exanthem bezeichnet. Das Krankheitsbild spricht in der Regel nebst Emollientien auf die systemische Behandlung mit Tetracyclin-Antibiotika an. Das verursachende Medikament sollte nicht abgesetzt werden, da die Hautnebenwirkungen ein Zeichen der Wirksamkeit des Medikaments sind.

Differentialdiagnosen: Andere Unterformen der Rosazea, Acne vulgaris.

### **5.5. Gramnegative Rosazea**

Dieses seltene Krankheitsbild kann durch Selektion von gramnegativen Keimen nach monatelanger Therapie einer Rosazea v.a. mit Tetracyclin-Antibiotika in antimikrobieller Dosierung auftreten. Klinisch vorherrschend sind monomorphe gelbliche Pusteln auf erythematösem Grund, ähnlich der gramnegativen Follikulitis. Die Diagnose wird durch Nachweis von gramnegativen Bakterien im Pustel-Abstrich gestellt, am häufigsten sind Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, E. coli und Actinobacter. Auf Grund von Ähnlichkeiten zur papulo-pustulösen Rosazea (Schweregrad II) wird dieses Krankheitsbild nicht immer korrekt diagnostiziert<sup>90</sup>.

Differentialdiagnosen: Rosacea papulopustulosa, gramnegative Follikulitis.

### **5.6. Morbus Morbihan**

Vorherrschend sind derbe, kaum eindrückbare Ödeme an Stirne, Wangen und Nase mit oft langjährigem Verlauf, welche durch eine verstärkte Beteiligung der Lymphgefäße und eine Mastzell-induzierte Fibrose entstehen (Nagasaka, Wohlrab). Namensgebend für diese Erkrankung ist die Region Morbihan in der Bretagne, in der diese Erkrankung bei Patienten mit keltischem Hauttyp gehäuft auftritt<sup>91-93</sup>.

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

### **5.7. Rosazea im Kindesalter**

Rosazea kann schon bei Kindern auftreten und unterscheidet sich vom Erscheinungsbild her nicht wesentlich von der Rosazea des Erwachsenen<sup>94</sup> mit Teleangiektasien und Papulopusteln. Die Talgdrüsenhyperplasie mit Phym-Bildung tritt bei Kindern nicht auf. Auch bei Kindern kann die okuläre Beteiligung oft der kutanen Beteiligung vorausgehen. Sogar eine Rosacea fulminans wurde bei einem dreijährigen Mädchen beschrieben<sup>95</sup>.

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

### **5.8. Extrafaziale Rosazea (Red scalp syndrome, Red scrotum syndrome)**

Fallserien von Patienten mit Erythemen im Bereich des Skalps mit follikulären Papeln und Pusteln

sowie brennender Symptomatik legen nahe, dass es sich bei dieser Konstellation um eine Rosazea Sonderform handelt<sup>96-99</sup>. Unterstützt wird diese Beobachtung durch histologische Untersuchungen bei diesen Patienten, welche denen der Rosazea entsprechen sowie das gute Ansprechen auf orale Tetracyclin-Antibiotika bei ansonsten Therapieresistenz auf topische Steroide und antiseborrhoische Medikation. Ebenfalls als Sonderform der Rosazea interpretiert wird das Red scrotum syndrom, welches sich mit einem persistierenden teleangiektatischen Erythem des Skrotums und brennenden Schmerzen äußert<sup>100,101</sup>. Pathogenetisch ist hier oft ein topischer Steroidgebrauch mitverursachend.

Differentialdiagnosen: Kontaktekzem (irritativ und allergisch), Seborrhoische Dermatitis, Psoriasis, Lichen planopilaris. Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Acne miliaris necrotica

## 6. Histopathologie (Jakob, Flaig)

Eine bioptische Abklärung einer Rosazea dient vornehmlich der Abgrenzung anderer Dermatosen oder dem Ausschluss kutaner Neoplasien.

Entsprechend der vielgestaltigen Klinik findet sich bei der Rosazea ein Spektrum wenig spezifischer histopathologischer Veränderungen, welche in ihrer Summe jedoch ein wiederum typisches histomorphologisches Bild ergeben können.

Die erythematös - teleangiektatische Rosazea weist erweiterte Gefäße mit mild ausgeprägtem lymphozytären Entzündungssaum sowie ein leichtes interstitielles Ödem im oberen Korium auf. Häufig besteht ein spärliches Begleitinfiltrat aus Plasmazellen, welches mitunter als wegweisend angesehen wird<sup>102</sup>.

Die papulopustulöse Rosazea zeigt ausgeprägtere perivaskuläre und ein über das lokalisationstypische Maß hinausgehendes, häufig etwas tiefer reichendes, peripiläres, gemischtzelliges Infiltrat aus Lymphozyten, wenigen Neutrophilen und Plasmazellen. Biopsien frischer Papeln und Pusteln korrelieren histologisch mit dem Spektrum suppurativer Infundibulitiden und Follikulitiden<sup>103</sup>. Ältere Papeln weisen hingegen meist eine granulomatöse Perifollikulitis und eine interfollikuläre Fibrose auf. Demodex Milben finden sich in wenigstens 20-50% der Fälle<sup>102</sup>.

Die granulomatöse Rosazea ist über die genannte Befundkonstellation hinausgehend histologisch durch tuberkuloide Granulome in topographischer Beziehung zu destruierten Haarfollikeln gekennzeichnet<sup>104</sup>. Das Vorkommen verkäsender Nekrosen ist beschrieben<sup>105</sup>.

Bei Phymen treten die vorgenannten Phänomene zugunsten vermehrter und hyperplastischer Talgdrüsenformationen in den Hintergrund, daneben finden sich einzelne okkludierte Haarfollikel<sup>106</sup>. Es existiert jedoch auch eine seltenere fibröse Form, welche durch eine diffuse Fibrose des Bindegewebes mit reichlich Muzinablagerung, ektatische Gefäße und Fehlen von Haarfollikeln und Talgdrüsen charakterisiert ist<sup>107</sup>.

Die Histologie der Rosacea fulminans zeigt ein Maximalbild oben genannter Reaktionsformen mit dichtem dermalen Infiltrat aus Neutrophilen, Lymphozyten und Epitheloidzellen, Abszessen, gelegentlich auch Granulomen mit mehrkernigen Riesenzellen sowie Fistelgängen mit pseudoepitheliomatöser Hyperplasie<sup>83</sup>.

## 7. Allgemeine Maßnahmen (†Klöverkorn, Clanner-Engelshofen)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , individuelle Provokationsfaktoren, soweit diese durch den Krankheitsverlauf erkennbar sind, zu meiden.	↑↑	100%

Da externe Faktoren bei einer Rosazea den Krankheitsverlauf stark aggravieren können, sollten dem Patienten stets die vermeidbaren potentiellen Triggerfaktoren aufgezeigt werden und diese selbstverständlich gemieden werden. Im Folgenden findet sich eine Zusammenfassung bekannter und häufiger Faktoren, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Es sollte daher zudem noch auf individuelle Einflüsse geachtet werden, welche möglicherweise den Hautbefund beim Einzelnen verschlechtern.

### UV-Schutz

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , betroffene Regionen (z.B. Haut, Augen) vor UV-Exposition zu schützen, einerseits durch Meiden der direkten Sonne, andererseits durch Tragen von Kopfbedeckungen, Sonnenbrille, etc. und durch UV-Schutzmittel.	↑↑	100%

Es gilt als sicher belegt, dass durch UV-Exposition Rosazea-Symptome induziert werden, indem die Expression verschiedener proinflammatorischer Chemokine signifikant verstärkt wird. So wird insbesondere durch UV-Exposition die Produktion des Peptids Cathelicidin LL-37 erhöht, welches eine wichtige Rolle in der Rosazea-Pathogenese einnimmt<sup>47,108,109</sup>. Darüber hinaus kommt es unter UV-Strahlung zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), welche durch oxidative Modifikation von Proteinen und Lipiden die entzündlichen Prozesse verstärken<sup>47</sup>. Zusätzlich aktiviert UV-B-Strahlung direkt Rezeptoren auf Keratinozyten, die an der Entzündungs- und Schmerzweiterleitung beteiligt sind, wie den Kohlenwasserstoff-Rezeptor<sup>110</sup> oder den Ionenkanal TRPV4 (transient receptor potential ion channel vanilloid type-4)<sup>25</sup>. Daher sollte das Tragen von Kopfbedeckung, das Meiden der direkten Sonne und die Anwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzproduktes, das sowohl vor UV-A- als auch UV-B-Strahlen schützt, obligatorisch für das tägliche Rosazea-Management sein, wie ebenfalls im Kapitel „Dermokosmetik“ erläutert.

### Nahrungsmittel

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Meidung von Lebensmitteln, die zu einer Gefäßerweiterung führen (beispielsweise Alkohol, scharfe Speisen, heiße Speisen und Getränke), <b>wird empfohlen</b> .	↑↑	100%

Auch wenn keine spezielle Rosazea-Diät empfohlen werden kann, sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Vasodilatation (Erweiterung der Blutgefäße) und Flushsymptomatik im Gesicht führen, z. B. Alkohol, scharf gewürzte Speisen und heiße Getränke sowie körperlicher oder psychischer Stress. Neue Erkenntnisse weisen außerdem darauf hin, dass Nahrungsmittel, die reich an biogenen Aminen sind, wie z.B. Wein (insbesondere Rotwein) oder Käse, eine Verschlechterung der Rosazea begünstigen können.

### **Demodex-Behandlung**

Neben diesen exogenen Provokationsfaktoren können auch Demodex-Milben die bei Rosazea auftretenden entzündlichen Prozesse verursachen<sup>111</sup>. Da es sich bei diesen Milben um ständige Ektoparasiten des Menschen handelt, kann keine vollständige Eradikation erzielt werden, jedoch ihre Dichte durch antiparasitisch wirksame Substanzen unter Kontrolle gehalten werden.

## 8. Topische Therapie (Schöfer)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , die Wahl des Wirkstoffs, der Konzentration und der Grundlage individuell nach phänotypischen Merkmalen der Rosazea, Akuität und Hauttyp des Patienten zu treffen.	↑↑	100%
Bei therapieresistenten sowie bei schweren Formen der Rosacea papulopustulosa <b>wird empfohlen</b> , die topische Therapie mit einer systemischen Behandlung zu kombinieren.	↑↑	100%

Für die Behandlung der Rosazea mit passageren oder persistierenden Erythemen (Rosacea erythematososa) und die Behandlung der Rosazea mit Papeln, Pusteln und ggf. zusätzlichen Erythemen (Rosacea papulopustulosa) leichter bis moderater Schweregrade ist eine topische Therapie in vielen Fällen ausreichend. Aber auch die schweren, stark entzündlichen Formen der Rosazea werden, in Kombination mit systemischen Therapien (s. Kap. 10), unterstützend topisch behandelt.

In Deutschland sind für die topische Rosazeabehandlung Arzneimittel mit 0,75 % Metronidazol in unterschiedlichen Grundlagen (Gel, Creme, Lotion, Mikroemulsion)<sup>112</sup>, 15%ige Azelainsäure-Gele, 0,33%iges Brimonidin-Gel und 1%ige Ivermectin-Creme aufgrund randomisierter, vehikelkontrollierter Doppelblindstudien oder head to head Studien zugelassen. Weitere Topika werden bei der Rosazea im Rahmen eines Off-label-use eingesetzt<sup>1</sup>.

Die Wahl des jeweiligen Wirkstoffs und seiner Konzentration erfolgt individuell nach den jeweils vorhandenen phänotypischen Merkmalen der Rosazea<sup>80,113,114</sup>, sowie der Akuität der Erkrankung und dem Hauttyp des Patienten.

Bei schweren, stark entzündlichen Formen wird die topische Therapie mit einer systemischen Behandlung kombiniert. (s. Kapitel 10).

Die verschiedenen Grundlagen und weiteren Inhaltsstoffe der Topika spielen für Verträglichkeit und die Wirksamkeit bei der meist besonders empfindlichen und reizbaren Haut der Rosazeapatienten neben den spezifischen Wirkstoffen eine bedeutende Rolle. Dies erklärt u.a. die in fast allen klinischen Studien mit topischer Therapie sowohl in den Verum- wie in den Kontrollgruppen auftretenden, hohen Unverträglichkeitsraten<sup>115</sup> und die generellen Bedenken und Beeinträchtigungen der Patienten im Umgang mit den topischen Rosazeamitteln<sup>115</sup>. Auch die gleichzeitige topische Anwendung Hautreinigender (Seifen, Syndets) und Haut-pflegender Kosmetika (Tages-, Nacht-, Feuchtigkeitscremes, ggf. auch Lichtschutzpräparate) sowie Therapiewechsel<sup>115</sup> können einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Rosazea haben (s. Kapitel 17).

Vor Beginn einer topischen Rosazea Behandlung sind die Patienten sorgfältig zu informieren über:

- die Art der Anwendung (1x oder 2x täglich, immer nach der Reinigung vor dekorativer Kosmetik)
- die in der Regel erhöhte Empfindlichkeit der Gesichtshaut bei Rosazeapatienten (höhere Rate von Überempfindlichkeitsreaktionen, Reizungen)
- die Therapiedauer (i.d.R. viele Wochen, Monate)
- das Therapieziel (Erscheinungsfreiheit)
- die Chronizität der Erkrankung mit einer evtl. notwendigen Dauer- oder proaktiven Weiterbehandlung
- die bekannten Triggerfaktoren wie UV-Bestrahlung, Hitzeeinwirkung, Alkohol, scharfe Gewürze
- die verschiedenen Phänotypen der Erkrankung<sup>116</sup> und den nicht zwangsläufigen, aber möglichen Übergang in andere Phänotypen (z.B. die phymatöse Form)

### 8.1. Brimonidin und Oxymetazolin

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur ausschließlich symptomatischen Behandlung der Rosazea mit persistierenden zentrofazialen Erythemen (R. erythematososa) <b>wird</b> der topische Vasokonstriktor Brimonidin (0,33% Gel) <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur ausschließlich symptomatischen Behandlung der Rosazea mit persistierenden zentrofazialen Erythemen (R. erythematososa) <b>kann</b> der topische Vasokonstriktor Oxymetazolin (1% Creme) <b>empfohlen werden</b> . (off-label)	↑	>75%

#### **Brimonidin**

Der in der Ophthalmologie seit 2 Jahrzehnten zur Glaukombehandlung eingesetzte Wirkstoff Brimonidintartrat (0,2%ige Augentropfen) ist ein hochselektiver Alpha<sub>2</sub>-adrenerger Rezeptoragonist. In der Gesichtshaut der Rosazeapatienten führt er durch seine direkte vasokonstriktive Aktivität zu einer starken, passageren Konstriktion der krankheitsbedingt weitgestellten dermalen Arteriolen und damit zu einem Abblassen der Erytheme. Diese rein symptomatische Wirkung setzt bereits 20-30 Minuten nach topischer Anwendung eines 0,33%igen Brimonidin-Gels ein, erreicht nach 3-6 Stunden ihr Maximum und hält (langsam abnehmend) für insgesamt 8-10 Stunden an. Mit nachlassender Bindung des Brimonidins an den Alpha<sub>2</sub>-Rezeptor und dem Abbau der Substanz setzt die Vasodilatation

wieder ein, die Erytheme kehren zurück. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden in zwei (im Studiendesign identischen) randomisierten, kontrollierten klinischen Parallelstudien und einer Langzeitstudie bestätigt<sup>117-119</sup>. In der Langzeituntersuchung über 1 Jahr wurde gezeigt, dass es nicht zu einem Nachlassen der Wirksamkeit durch Tachyphylaxie kommt, kein Rebound eintritt und die Rate unerwünschter Wirkungen nicht zunimmt<sup>119</sup>. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen zählen lokale Erytheme, Pruritus, Brennen der Haut und Hitzewallungen.

Auch bei den persistierenden Erythemen der Rosacea erythematososa sind entzündliche Prozesse beteiligt<sup>61</sup>. Brimonidin besitzt neben der vasokonstriktiven auch eine antientzündliche Wirkkomponente<sup>120</sup>.

Anfang 2014 wurde ein 0,33%iges Brimonidin Gel zur symptomatischen Behandlung der Rosacea erythematososa bei Erwachsenen von den Europäischen Behörden (EMA) zugelassen. Die Anwendung erfolgt einmal täglich morgens durch gleichmäßiges Auftragen von maximal 1g Gel ins Gesicht. Unerwünschte topische Wirkungen bei der Langzeitstudie waren eine Verschlechterung der Rosacea, die sich durch plötzlich einsetzendes Erröten (Flushing) bei 9,1%, Verschlechterung der Erytheme bei 6,5% und Brennen der Gesichtshaut bei 3,3% der Patienten zeigte. Bezüglich der Wirksamkeit auf die Erytheme zeigte sich Brimonidin Gel der Gelgrundlage signifikant ( $p=0,001$ ) überlegen<sup>118</sup>. Das Studienziel, eine Abnahme zweier fünfstufiger Rosacea-Scores um 2-Stufen über 12 Stunden (Scores für die Beurteilung durch Arzt und Patient), wurde bei 31% (Studie 1) und 25,4% (Parallelstudie 2) der Patienten erreicht. Eine einstufige Abnahme der beider Rosacea-Scores 3 Stunden nach der Applikation an Tag 29 (Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen Behandlung) zeigten 71% der Patienten. Im 2015 aktualisierten Cochrane Review „Interventions for Rosacea“<sup>121</sup> wurde die Therapieeffizienz und Sicherheit der Behandlung der Rosacea erythematososa mit Brimonidin mit einer hohen Qualität der Evidenz der Studien bewertet. Ein internationales Rosacea Panel hat 2019 die Empfehlungen zur Behandlung transienter Erytheme und des Flushings bei der Rosacea mit topischen alpha-adrenergen Vasokonstriktoren und oralen Betarezeptoren wegen limitierter Beweislage zur Effizienz aus ihren Empfehlungen herausgenommen, empfiehlt aber weiter den Einsatz bei persistierenden, zentrofazialen Erythemen<sup>80</sup>. Eine kontrollierte, randomisierte und multizentrische Doppelblindstudie mit der kombinierten Anwendung von 0,33%igem Brimonidin Gel und 1%iger Ivermectin Creme bei Rosacea mit zentrofazialen Erythemen und Papeln und Pusteln ergab eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit der jeweils am gleichen Tag (morgens bzw. abends) aufgetragenen Externa<sup>122</sup>.

### **Oxymetazolin**

Mit Oxymetazolin wurde 2017 in den USA (FDA) ein zweiter topischer Vasokonstriktor zur Behandlung persistierender Erytheme bei Rosacea aufgrund kontrollierter, randomisierter klinischer Studien zugelassen<sup>123-126</sup>. Das Sympathomimetikum wirkt als selektiver alpha1A-Adrenorezeptoragonist

vasokonstriktorisch und zusätzlich entzündungshemmend. Bei der einmal täglichen Anwendung einer 1%igen Oxymetazolin-hydrochlorid Creme wurde ein signifikanter Rückgang ( $p > 0,001$ ) der Erytheme um 2 Stufen in der Clinician Erythema Assessment (CEA) und der Subject Self-Assessment for rosacea facial redness (SSA) Skala erreicht. Unerwünschte Ereignisse waren lokale Reizungen, Erytheme und Kopfschmerzen (je 1,4% der Behandelten). In der Vehikelgruppe klagten 0,9% der Patienten über im Behandlungszeitraum aufgetretene Kopfschmerzen. Ein Reboundphänomen nach Beendigung der Behandlung trat bei 2,2% der Patienten auf<sup>126</sup>. Langzeitstudien und direkte Vergleichsstudien dieser Therapie mit den Standardtherapien liegen noch nicht vor. Eine Zulassung in Deutschland besteht nicht.

Okwundu et al. verglichen Phase II und III Studien mit den Vasokonstriktoren Brimonidin und Oxymetazolin zur Behandlung der persistierenden Erytheme bei Rosazea und kamen zu dem Ergebnis, dass beide Substanzen sowohl wirksam als auch gut verträglich sind<sup>127</sup>. Es traten nur lokale und milde Unverträglichkeiten auf. Ein Flare-up der zentrofazialen Erytheme nach Absetzen der vasokonstriktiven Rosazeapräparate wurde bei einzelnen Patienten beobachtet. Die Patienten sollen vor der Therapieeinleitung auf diese Möglichkeit hingewiesen werden. Van Zuuren et al. bestätigten den Studien mit Brimonidin eine hohe, den Oxymetazolinstudien eine mittlere Verlässlichkeit (certainty evidence)<sup>114</sup>.

In der Behandlung der flüchtigen, transienten Rosazea-Erytheme wurden mit allen getesteten Substanzen sowohl topisch als auch systemisch bisher nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt. Hier besteht weiterer Bedarf für prospektive, kontrollierte klinische Studien.

Durch die sichtbaren Rötungen des Gesichtes beeinträchtigt die Rosazea die Lebensqualität der Betroffenen in erheblichem Maße<sup>128</sup>. Eine Studie konnte zeigen, dass mit der Anwendung von Brimonidin durch die Verringerung der persistierenden Erytheme eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden kann<sup>129</sup>.

## 8.2. Metronidazol

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Metronidazol <b>wird</b> zur topischen Behandlung der Rosazea <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

Das antibiotisch und antiparasitär wirksame Metronidazol ist das am häufigsten angewendete und international am weitesten verbreitete topische Rosazea-Medikament. Der Wirkmechanismus dieser Nitroimidazolverbindung bei topischer Anwendung ist noch nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich setzt er sich aus den nachgewiesenen antiinflammatorischen, immunsupprimierenden und antioxidativen Wirkungen der Substanz zusammen. Da bei der Pathogenese der Rosazea auch Hautparasiten wie die Demodex-Milben beteiligt sind, könnte auch die antiparasitäre Komponente von Bedeutung sein. Die

Wirksamkeit bei zweimal täglicher Anwendung wurde in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien<sup>130,131</sup> nachgewiesen und in einem Cochrane-Review zusammenfassend dargestellt<sup>114</sup>. Allerdings wurden diese Studien vielfach kritisiert und mit einer nur mäßigen Qualitätsstufe bewertet.

Auch bei einer einmal täglichen Anwendung von 0,75 bis 1%igen Zubereitungen zeigte sich eine Wirkung auf entzündliche Papeln und Pusteln<sup>132</sup>. Erytheme und Teleangiektasien werden dagegen durch Metronidazol nur geringgradig besser<sup>121</sup>.

In Deutschland stehen diverse Topika mit 0,75% Metronidazol zur Verfügung (Creme, Gel, Lotio, Emulsion). Sie unterscheiden sich in ihrer Wirkung nicht maßgeblich voneinander<sup>133</sup>. Unerwünschte Wirkungen werden bei der topischen Applikation eher selten beobachtet. Am häufigsten treten lokale Überempfindlichkeitsreaktionen, trockene Haut, Erytheme sowie Brennen und Stechen auf. Systemische Metronidazolreaktionen (Übelkeit, Geschmacksstörungen, periphere neurologische Symptome) sind wegen der geringen Absorption und der kleinen Behandlungsflächen bei Rosazea nicht zu erwarten, wurden aber in seltenen Fällen beschrieben.

In direkten Vergleichsstudien mit 15%igem Azelainsäure-Gel<sup>134-136</sup> zeigte sich Metronidazol gleich wirksam. Geringe Unterschiede in der Bewertung der Wirksamkeit durch Patienten bzw. Ärzte wurden als klinisch nicht relevant eingestuft<sup>135</sup>. In einem direkten Vergleich mit topischem Ivermectin (1% Creme) war Metronidazol 0,75% Creme bezüglich frühem Wirkungsbeginn und Abnahme der entzündlichen Papeln und Pusteln im 16-wöchigen Studienverlauf unterlegen<sup>137</sup>.

### 8.3. Azelainsäure

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Azelainsäure <b>wird</b> zur topischen Behandlung der Rosazea <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

Azelainsäure ist eine in der Natur vorkommende Dicarbonsäure. Sie wird in der Dermatologie wegen ihrer antibakteriellen, antientzündlichen und die Keratinisierung positiv beeinflussenden Eigenschaften v.a. bei der Akne- und Rosazeatherapie eingesetzt.

In Deutschland ist ein 15 %iges Gel, nicht aber die korrespondierende 20 %ige Creme zur Therapie der Rosacea papulopustulosa zugelassen. In den USA steht auch ein 15%iger Azelainsäure-Schaum zur Verfügung<sup>138,139</sup>.

Die Wirksamkeit der Azelainsäure bei der Rosazea mit Papeln und Pusteln wird auf einen antiinflammatorischen Effekt und auf eine Normalisierung der Keratinisierung zurückgeführt<sup>138,140,141</sup>. Auch ein leicht positiver Einfluss auf Rosazea Erytheme wurde nachgewiesen<sup>140,142</sup>. Die Anwendung des Gels erfolgt 2x täglich.

In den beiden parallel durchgeführten, multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Zulassungsstudien zeigte sich eine Überlegenheit der 15%igen Azelainsäurezubereitung bei zweimal täglicher Anwendung über 12 Wochen gegenüber der Gelgrundlage<sup>142</sup>. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der entzündlichen Rosazea-Effloreszenzen um 51%–58% versus 39%–40% in der Kontrollgruppe (p= 0,0001 bzw. p= 0,0208).

Weiterhin gibt es beim Vergleich von Azelainsäure mit Metronidazol Hinweise auf eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit der Azelainsäure bezüglich des Ansprechens von entzündlichen Papeln und Pusteln<sup>121,136</sup>. Der Therapieeffekt setzte nach 4 (Studie 1) bzw. 8 Wochen (Studie 2) ein und hielt bis zum Ende der Studien an.

An unerwünschten Wirkungen wurden überwiegend mildes bis moderates und vorübergehendes Brennen, Stechen (Stinging) und Juckreiz angegeben. Auch die in Deutschland zur Rosazeatherapie nicht zugelassene 20%ige Azelainsäure-Creme zeigte in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie eine signifikante Reduktion der Papeln und Pusteln gegenüber der mit der Cremegrundlage behandelten Kontrollgruppe<sup>143</sup>. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Doppelblindstudie mit 15%igem Azelainsäureschaum, der in Deutschland ebenfalls nicht zugelassen ist<sup>139,140</sup>.

#### 8.4. Ivermectin

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Ivermectin <b>wird</b> zur topischen Behandlung der Rosazea <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

Ivermectin ist ein halbsynthetisches Derivat des Avermectins und wird seit 1987 in der Tropenmedizin bei Menschen mit Onchozerkose oder Loa Loa millionenfach therapeutisch und prophylaktisch antiparasitär eingesetzt. Seit 1994 (damals im off-label-use) gilt es auch als effektives und sicheres Medikament zur Behandlung schwerer Skabiesformen (Scabies crustosa), die v.a. bei immungeschwächten Patienten<sup>144</sup>. 2015 wurde die orale Anwendung bei ausgeprägter humaner Skabies und zur Bekämpfung von Skabies-Ausbrüchen auch in Deutschland zugelassen (siehe [AWMF Leitlinie Skabies 013-052](#)). In der Veterinärmedizin werden große Mengen Ivermectin zur Bekämpfung verschiedener Parasitosen (z.B. Krätze=Räude bei Haus- und Nutztieren) eingesetzt.

Die Wirkung des Ivermectins bei der Rosazea ist vermutlich auf zwei verschiedene Komponenten zurückzuführen. Zum einen kann aufgrund der Makrolidstruktur des Ivermectinmoleküls von einer antientzündlichen Wirkung ausgegangen werden (auch von anderen Makroliden, z.B. Erythromycin, Tacrolimus und Pimecrolimus sind antientzündliche Wirkungen bekannt) zum anderen wirkt Ivermectin – ausschließlich bei Nicht-Vertebraten – stark neurotoxisch und eliminiert entsprechende Parasiten in kurzer Zeit. Bei der Rosazea ist die saprophytäre Haarbalgmilbe Demodex folliculorum,

die bei allen Erwachsenen in den Talgdrüsenfollikeln des Gesichtes vorkommt, bei Rosazea jedoch bis zu sechsfach vermehrt auftritt, das Ziel der antiparasitären Wirkung. Es konnte gezeigt werden, dass die Demodex-Milben bei der Pathogenese der Rosazea eine bedeutende Rolle spielen<sup>23,111,145</sup>. Mit ihrer Verminderung kann eine deutliche Besserung des Hautzustandes der Rosazea-Patienten erreicht werden. Auf die gleiche Art wirkt vermutlich auch Permethrin bei der Behandlung der Rosazea (s.u.).

Eine 1%ige Ivermectin Creme wurde 2015 zur Therapie der Rosacea papulopustulosa bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen. In den beiden parallelen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudien<sup>146</sup> konnte bei insgesamt 1371 Studienpatienten eine deutliche Überlegenheit des Ivermectins gegenüber der mit der Cremegrundlage behandelten Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Wirkung auf die entzündlichen papulopustulösen Effloreszenzen setzte bereits nach 2 Wochen Behandlung ein und zeigte nach 12 Wochen eine Überlegenheit gegenüber der Vehikelcreme (Abnahme der entzündlichen Effloreszenzen gegenüber dem Ausgangswert um 76 bzw. 75% gegenüber 50% in der Kontrollgruppe,  $p < 0,001$  in beiden Parallelstudien).

Die bei den Studienpatienten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen wie Brennen, Juckreiz und trockene Haut sind charakteristisch für die empfindliche Rosazeahaut und waren in der Kontrollgruppe (Behandlung mit der Cremegrundlage) etwas häufiger als in der Ivermectin-Gruppe. Den Daten zur Effektivität und Sicherheit der topischen Ivermectin-Therapie der papulopustulösen Rosazea wurde aufgrund dieser Studien im aktualisierten Cochrane Review<sup>114</sup> eine hohe Evidenzqualität zuerkannt.

In einer Verlängerung der Zulassungsstudien erhielten die Ivermectin-Patienten weiter (40 Wochen) einmal täglich 1%ige Ivermectin-Creme. Die Patienten der Kontrollgruppe (Therapie mit Cremegrundlage) wurden nun zweimal täglich mit einem 15%igen Azelainsäure-Gel weiterbehandelt<sup>147</sup>. Bei den Ivermectin-Patienten konnte eine weitere Verbesserung (Abnahme des Rosazea-Scores) über die gesamte Therapiedauer von 52 Wochen bei guter Verträglichkeit beobachtet werden.

In einer direkten Vergleichsstudie mit 962 Patienten wurde Ivermectin 1% Creme einmal täglich über 16 Wochen mit dem Standardpräparat Metronidazol Creme 0,75% (2x täglich) bei der Rosacea papulopustulosa verglichen<sup>137</sup>. In der Ivermectin-Gruppe wurden deutlich früher (signifikanter Unterschied schon nach 3 Behandlungswochen) und deutlich effektiver eine Abnahme der entzündlichen Läsionen und eine Verbesserung der Rosazea-Scores erreicht. Die lokale Verträglichkeit beider Präparate zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

Eine Nachbeobachtungsstudie über weitere 36 Wochen zeigte, dass Patienten, die unter Ivermectin 1% Creme abgeheilt waren, länger rezidivfrei blieben, als Patienten nach erfolgreicher Metronidazoltherapie (115 versus 85 Tage) und dass die Gesamtrezidivquote nach Ivermectin

signifikant niedriger als nach Metronidazol Therapie lag (62,7% versus 68,4%). Auch der Vergleich rezidivfreier Tage nach abgeschlossener Behandlung (196 versus 169,5 Tage) und die Dauer der erforderlichen Nachbehandlung von Rezidiven fiel zu Gunsten (kürzer) der Ivermectinbehandlung aus (11,7 versus 13,3 Wochen)<sup>148</sup>

In einer Studie<sup>122</sup> erwies sich die Kombination von Ivermectin 1% Creme und Brimonidin Gel jeweils einmal täglich nach 12 Wochen Anwendung, gegenüber der mit den jeweiligen Grundlagen behandelten Kontrollgruppe, signifikant überlegen. Das Therapieziel, ein Rosazea-Score von 0 oder 1 (abgeheilt/fast abgeheilt), wurde bei 61,2% versus 36,8% der Patienten erreicht ( $p=0,003$ ).

Ivermectin Creme wird im Gegensatz zu den Metronidazol- und Azelainsäure-Präparaten nur einmal täglich angewandt und hat sich besonders bei stark entzündlichen Formen der Rosazea mit Papeln und Pusteln bewährt.

Schaller et al. (2020) setzten Ivermectin 1% Creme in Kombination mit oralem low-dose Doxycyclin (40mg/d) erfolgreich zur Therapie der schweren Rosazea ein<sup>149</sup>.

### **8.5. Weitere Topika (Gebrauch bei der Rosazea im Off-Label-Use)**

#### Minocyclin

Das halbsynthetische Antibiotikum Minocyclin aus der Gruppe der Tetrazykline wurde nach erfolgreichem systemischen und topischen Einsatz bei der Acne vulgaris auch bei der Rosazea mit Papeln und Pusteln getestet. Minocyclin zeigt bakteriostatische und antientzündliche Wirkung sowie über NO und iNOS einen verringernden Einfluss auf die Vasodilatation und durch eine Hemmung der neutrophilen Migration und der Chemotaxis auf die Granulombildung. Außerdem gilt es als potenter Fänger freier Sauerstoffradikale<sup>150</sup>.

Klinische Studien mit 1 bzw. 3%igem Minocyclin Gel<sup>151</sup> und eine erfolgreich Phase II Studie mit 1,5%igem Minocyclin Schaum<sup>152</sup> zeigten ebenso wie zwei Phase III Studien mit jeweils über 700 Rosazea-Patienten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei mittelschwerer bis schwerer Rosacea papulopustulosa<sup>153</sup>. Im Mai 2020 wurde 1,5%iger Minocyclin Schaum von der FDA in den USA zur Therapie der Rosazea mit Papeln und Pusteln zugelassen. Direkte Vergleichsstudien zu Azelainsäure, Metronidazol und Ivermectin bei der Behandlung der Rosazea stehen noch aus<sup>150</sup>.

#### Permethrin

Mit Bezug auf die Rolle der Demodexmilben in der Ätiopathogenese der Rosazea wurden auch klinische Studien mit dem Pyrethroid Permethrin, dass in der Dermatologie topisch gegen die Skabiesmilben und Läuse eingesetzt wird, durchgeführt<sup>154-156</sup>. In einer 12-wöchigen Split-Face Studie wurden 20 Patienten mit einer Rosacea papulopustulosa doppelblind mit einer 5%igen Permethrin Creme versus Cremegrundlage behandelt. Voraussetzung war der Nachweis von mindestens 5 Demodex-Milben pro

cm<sup>2</sup><sup>156</sup>. Es wurde eine signifikante Verminderung der Demodexmilben und der Rosazeasyptome nachgewiesen. Kocak et al zeigten bei 63 Patienten mit der zweimal täglichen Anwendung einer 5% Permethrin Creme ebenfalls eine Verringerung der Demodexmilbendichte und eine dem Metronidazol (5% Creme zweimal täglich) vergleichbare Verbesserung von Rosazea Papeln und Erythemen (nur periläsionäre Erytheme, kein Einfluss auf das persistierende Hintergrunderythem der Rosacea erythematososa)<sup>155</sup>. Pusteln, Rhinophyme und Teleangiektasien wurden dagegen nicht gebessert.

### Clindamycin

Clindamycin reduzierte bei äußerer Anwendung (1%ige Creme) bei Rosacea papulopustulosa die Zahl von Papeln, Pusteln und Knoten<sup>157</sup>, sollte aber wie die anderen systemisch angewandten Antibiotika Erythromycin und Tetrazyklin zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen und Sensibilisierungen möglichst nicht topisch angewandt werden. In einer multizentrischen, plazebokontrollierten randomisierten Phase 2 Studie wurden 639 Patienten mit 0,3 und 1%iger Clindamycin-Creme behandelt. Dabei konnte der antientzündliche Effekt bei ein- oder zweimal täglicher Anwendung bei der Rosazea nicht bestätigt werden<sup>158</sup>. Auch eine Kombination mit 0,025% Tretinoin in einer Gelrezeptur erbrachte keine Verbesserung der Rosazea gegenüber der Placebogruppe und führte zu deutlich mehr Unverträglichkeitsreaktionen<sup>159</sup>.

### Topische Retinoide: Adapalen und Retinaldehyd

Topische Retinoide wurden wegen ihrer antientzündlichen und keratolytischen Wirksamkeit bei der Rosacea papulopustulosa geprüft.

Im Vergleich zu Metronidazol 0,75% Gel hatte Adapalen 0,1% Gel eine stärkere Wirkung auf entzündliche Läsionen, zeigte aber bezüglich der Reduktion von Erythemen einen schlechteren Effekt<sup>160</sup>. Eventuell setzt die Adapalen-Wirkung deutlich später als die Metronidazol-Wirkung ein<sup>161</sup>.

Therapiestudien mit topischem Retinaldehyd (0,05%ige Creme) bei 23 Frauen über 6 Monate zeigten dagegen einen günstigen Einfluss auf die vaskuläre Komponente der Rosazea: Erytheme wurden nach 5 Monaten Behandlung bei circa 75% der Patientinnen als gebessert ( $p < 0,05$ ) beurteilt. Teleangiektasien wurden etwas, aber nicht signifikant bei knapp der Hälfte der Patientinnen (46%) verringert<sup>162</sup>.

### Calcineurininhibitoren

Rationale für die Anwendung der Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus bei der Rosazea ist ihre antientzündliche Wirkung. Sie werden besonders bei der Steroid-induzierten Rosazea eingesetzt, u.a. um einen stark entzündlichen Rebound nach dem Absetzen der Steroide zu vermeiden. Zur Anwendung kommen Tacrolimus 0,03 oder 0,1%ige Salbe<sup>163-165</sup> und 1%ige Pimecrolimus Creme<sup>166-170</sup>. Dabei scheint die weniger fetthaltige Creme bei Anwendung im Gesicht besser verträglich als die

Salbengrundlage zu sein. Einige Dermatologen rezeptieren daher Tacrolimus in einer modifizierten Grundlage (Magistralrezeptur) zur Anwendung im Gesicht. In einer offenen klinischen Vergleichsstudie zeigte sich Pimecrolimus 1% Creme in der Wirkung auf papulopustulöse Effloreszenzen und Erytheme sowie in der Verträglichkeit mit 1%iger Metronidazol-Creme vergleichbar<sup>169</sup> und verträglich.

Neben wenigen Studien zur Rosazeatherapie mit Tacrolimus gibt es Berichte zur Auslösung einer rosazeartigen Dermatitis<sup>54</sup> und auch einer granulomatösen Rosazea<sup>171</sup> durch Tacrolimus. Die Anwendung von Tacrolimus bei papulopustulöser Rosazea bewirkte eine Verringerung des Erythems, hatte aber keinen Effekt auf papulopustulöse Läsionen<sup>164</sup>.

Auch Pimecrolimus wurde in einer offenen Studie erfolgreich bei der milden – moderaten Rosazea eingesetzt und verringerte den Score papulopustulöser Effloreszenzen und die Erytheme<sup>170</sup>, kann aber ebenfalls eine rosazeartige Dermatitis auslösen<sup>172</sup>.

Durch die immunsuppressive Wirkung des Tacrolimus kam es – v.a. bei der Behandlung der atopischen Dermatitis im Gesicht – gelegentlich zur Manifestation periokulärer Herpes simplex Infektionen. Anfang 2016 teilte das BfArM mit, dass dies als neue Nebenwirkung in die Produktinformationen von topischem Tacrolimus aufgenommen wurde.

Insgesamt erscheint die Datenlage nicht ausreichend, eine Empfehlung oder Ablehnung für Calcineurininhibitoren in der Rosazeatherapie auszusprechen.

### Benzoylperoxid

kann bei unempfindlichen Patienten zu einer Besserung des Hautbildes bei Rosazea führen. Allerdings zeigt es einen gegenteiligen Effekt bei empfindlicher Haut<sup>165</sup>. Es sind auch Kombinationspräparate mit Benzoylperoxid und Clindamycin sowie mit Erythromycin zur Rosazeatherapie geprüft worden<sup>173</sup>. Leyden berichtet über eine randomisierte, vehikelkontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie mit verkapseltem 1% oder 5%igem Benzoylperoxid bei 92 Patienten mit überwiegend moderater Rosacea papulopustulosa. Bei beiden Konzentrationen kam es bei einmal täglicher Anwendung über 12 Wochen zu einem signifikanten Rückgang der Papeln und Pusteln und beim 5%igen Gel auch zu einem Rückgang des Rosazea-Scores auf abgeheilt bis fast abgeheilt<sup>174</sup>. Weitere kontrollierte klinische Studien mit mikroverkapseltem Benzoylperoxid wurden durchgeführt und werden aktuell von der FDA geprüft.

## **8.6. Topische Erhaltungstherapie**

Die Rosazea hat als chronisch-entzündliche Gesichtsdermatose die Tendenz nach Absetzen der Behandlung zu rezidivieren. Durch intensive systemische oder topisch/systemische Kombinationstherapie erreichte Verbesserungen des Hautzustandes können mittels topischer Erhaltungstherapie über längere Zeit erhalten werden. Es wurde gezeigt, dass mit topischen Metronidazolpräparaten eine erfolgreiche Erhaltungstherapie durchgeführt werden kann<sup>175</sup>. Langzeit-

Therapiestudien mit Brimonidin 0,33% Gel und Ivermectin 1% Creme wurden mit der Standarddosierung über jeweils 6-12 Monate durchgeführt. Studien mit Dosisanpassung für (proaktive) Erhaltungstherapien wurden bisher nicht durchgeführt.

## 9. Systemische Therapie (Schaller)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei therapieresistenten sowie bei schweren Formen der Rosacea papulopustulosa <b>wird</b> eine systemische Therapie <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

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

### 9.1. Tetracykline

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Niedrigdosiertes Doxycyclin <b>wird</b> als systemische Therapie der 1. Wahl <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

#### Erste Generation

Seit Jahrzehnten werden Tetracykline in der Behandlung von Rosazea eingesetzt. So bewirkte eine zweimal tägliche Gabe von 250 mg über 4 Wochen bei 78 % der Patienten eine deutliche Besserung des Hautbefundes bei papulopustulöser Rosazea. Eine Stabilisierung des Krankheitsbildes konnte mit einer täglichen Gabe oder einer Einnahme von 250 mg Tetracyklin (sensu stricto) an jedem zweiten Tag erreicht werden. Allerdings besteht eine hohe Rezidivrate nach Absetzen der Therapie<sup>176</sup>. Die antibiotische Therapie ist sehr effektiv gegen die Papeln und Pusteln als Ausdruck der Entzündung, hat allerdings nur einen geringen Effekt auf Erythem und Teleangiectasien. Tetracyklin kann in der Dosierung von 250-1000 mg pro Tag eingesetzt werden<sup>177</sup>. Die Wirkung der Tetracykline beruht nach heutigem Verständnis auf nicht-antibiotischen Wirkmechanismen. Die Substanzen dieser Arzneistoffgruppe haben durch die Inhibition der Angiogenese, der Chemotaxis der Neutrophilen, von proinflammatorischen Zytokinen und Metalloproteinasen nicht nur auf die Rosazea, sondern auch auf Autoimmunerkrankungen und andere Krankheiten eine positive Wirkung<sup>178</sup>. In Bezug auf neue Erkenntnis zur Pathophysiologie der Rosazea konnte als molekularer Wirkungsmechanismus gezeigt werden, dass Doxycyclin die proteolytische Aktivierung für die Entstehung der Rosazea wichtiger, Kallikrein verwandter, Peptidasen und die Aktivierung von Cathelicidin hemmen kann und dadurch möglicherweise seine anti-entzündlichen Effekte vermittelt<sup>179</sup>. (s. Kap. 3)

## **Zweite Generation**

Die zweite Generation der Tetracykline (Minozyklin, Doxycyclin) ist ähnlich effektiv in der Therapie von entzündlichen Läsionen der Rosazea. Diese Medikamente bieten im Vergleich zum Tetracyklin der ersten Generation den Vorteil der besseren Bioverfügbarkeit sowie der längeren Halbwertszeit. Weiterhin bieten diese Tetracykline die Möglichkeit, zu Mahlzeiten eingenommen zu werden, was die gastrointestinalen Nebenwirkungen verringert<sup>180</sup>. Doxycyclin und Minozyklin werden in der Therapie der Rosazea, außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, in einer höheren Dosierung von 100-200 mg pro Tag angewandt<sup>177</sup>.

### **Niedrig dosierte Doxycyclintherapie**

Bisher als einziges systemisches Präparat zugelassen für die Therapie der papulopustulären Rosazea ist 40 mg Doxycyclin mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Das 40 mg Präparat basiert galenisch auf einer Kombination aus einer den Wirkstoff sofort freisetzenden Formulierung (30 mg) und einer retardiert freisetzenden Komponente (10 mg). Die solitäre Wirkstärke und besondere Galenik bedingen eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs und dadurch therapiebedeutsame Unterschiede. Das Arzneimittel ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht antimikrobiell wirksam, so dass nicht mit unerwünschten antibiotischen Wirkungen, insbesondere nicht mit einer Zunahme der Bakterienresistenz, zu rechnen ist<sup>181</sup>. Die Behandlungsoption wird wegen der klinisch relevanten sub-antimikrobiellen Dosierung auch als anti-entzündliche Doxycyclin-Therapie bezeichnet<sup>182</sup>.

Del Rosso et al. publizierten zwei Phase III Studien, in denen entweder mit antientzündlichem Doxycyclin 40 mg/täglich (n = 269) oder Plazebo (n = 268) für 16 Wochen behandelt wurde mit anschließender Nachbeobachtung über 4 Wochen<sup>183</sup>. Ausgehend von einer mittleren Anzahl von 20 Papeln oder Pusteln zeigte sich ein signifikanter Rückgang um 12 Läsionen in Studie I und um 10 Läsionen in Studie 2 in der Verumgruppe im Vergleich zu 6 bzw. 4 Läsionen in der Plazebogruppe. In beiden Studien heilten signifikant mehr Läsionen der mit Verum behandelten Patienten ab (30 % / 15 %) im Vergleich zur Plazebogruppe. In 2008 erschien eine weitere Studie, die eine niedrig dosierte Doxycyclintherapie mit einer konventionell dosierten Behandlung verglich. Del Rosso behandelte in einer doppelblinden Studie Patienten mit Rosacea papulopustulosa entweder mit 100 mg (n= 47) oder 40 mg (n= 44) Doxycyclin mit veränderter Wirkstofffreisetzung über 16 Wochen<sup>184</sup>. Insgesamt beendeten 37 beziehungsweise 30 Patienten die Studie. Bezüglich der Reduktion von Papeln zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach 16 Wochen. Beide Präparate zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit. Die Häufigkeit von meist gastrointestinalen Nebenwirkungen war jedoch in der 100 mg Doxycyclin Behandlungsgruppe signifikant höher (26% der Patienten vs. 5% der Patienten in der 40 mg Doxycyclin Behandlungsgruppe). Die niedrig dosierte Doxycyclintherapie mit veränderter

Wirkstofffreisetzung zeigt damit die gleiche Wirksamkeit wie der konventionell dosierte Ansatz ist jedoch besser verträglich. Die 40 mg Doxycyclintherapie mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist aufgrund der Resultate in klinischen Studien und aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes zu präferieren.

Dieses ist zudem von besonderer Bedeutung für Patienten, die über Nebenwirkungen (Candidose, gastrointestinale Unverträglichkeit, Lichtempfindlichkeit, Hyperpigmentierungen) einer früheren Antibiotikabehandlung berichten. Desweiteren bei Patienten, die Bedenken haben über Monate ein Antibiotikum einzunehmen. Laut Cochrane-Review wird hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit die Evidenzqualität für Doxycyclin in niedriger (40 mg/Tag) sowie in konventioneller Dosierung (100 mg/Tag) als hoch eingestuft<sup>121</sup>.

In zwei Pilotstudien zeigte sich Doxycyclin in antiinflammatorischer Dosierung weiterhin auch sehr wirksam bei der Behandlung der okulären Rosazea<sup>185,186</sup>.

Van der Linden et al. konnten zeigen, dass Minozyklin 100 mg/die dem subantimikrobiell wirksamen Doxyzyklin 40 mg/die in der Behandlung der milden bis schweren papulopustulösen Rosazea nicht unterlegen ist<sup>187</sup>. In Woche 16 zeigten beide Patientengruppen eine vergleichbare Reduktion von entzündlichen Läsionen. Signifikant besser war aber die Lebensqualität anhand des RosaQoL in der Minozyklin-Gruppe, ebenso wie bei viermonatigen Follow-up die Rezidivrate mit nur 7 % im Vergleich zu 48 % nach Doxyzyklintherapie. Auch bewerteten die minozyklinbehandelten Patienten den Therapieerfolg besser. Trotzdem ist Minozyklin in der Dosis von 100 mg zur Behandlung der Rosazea jedoch nur sehr bedingt geeignet aufgrund der möglichen Hyperpigmentierungen an Haut und Zähnen und den zwar seltenen, aber sehr schweren Nebenwirkungen, wie die eines medikamenteninduzierten Lupus erythematodes oder eines Hypersensitivitätssyndroms<sup>188</sup>. Daher erscheint das Risiko/Nutzen Profil für Doxycyclin gegenüber Minozyklin deutlich günstiger. Vor diesem Hintergrund sollte Minozyklin nicht mehr als First Line Therapie inflammatorischer Dermatosen in Betracht gezogen werden<sup>189</sup>.

## **9.2. Makrolide**

Als Alternative insbesondere bei Intoleranz gegen Tetrazykline, Therapieresistenz oder Kontraindikationen wie Schwangerschaft stehen Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin, und Azithromycin zur Verfügung.

Die orale Gabe von 250-1000 mg pro Tag Erythromycin gilt als effektive Therapie für papulopustulöse Rosazea, wird aber aufgrund der unter Therapie häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen seltener empfohlen<sup>177</sup>. Demzufolge sollte Erythromycin für Patienten mit Kontraindikationen gegen Tetrazykline vorbehalten bleiben<sup>161</sup>. Dabei sind Azithromycin und

Clarithromycin chemisch stabiler als das „ältere“ Erythromycin und werden in der Regel besser vertragen.

Clarithromycin in der Dosierung von 250 mg zweimal täglich für vier Wochen gefolgt von der einmal täglichen Gabe von 250 mg für weitere vier Wochen war erfolgreich in der Reduktion des Erythems sowie der Papeln und wirkte schneller als Doxycyclin<sup>190</sup>.

Azithromycin zeigt eine Affinität für entzündete Gewebe und zeichnet sich durch weniger Arzneimittelinteraktionen im Vergleich zu anderen Makrolidantibiotika aus. Es wirkt antientzündlich, indem es die Neutrophilenmigration vermindert, die Neutrophilen- und Eosinophilenaktivierung hemmt und die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies sowie die Bildung proinflammatorischer Zytokine unterdrückt.

Azithromycin wird nach oraler Gabe schnell in den Kreislauf aufgenommen, im Intrazellularraum gespeichert und von dort aus langsam wieder freigesetzt. So sind seltenere Einnahmen möglich, was wiederum die Adhärenz begünstigen kann.

Nach einer 12 wöchigen Behandlung mit Azithromycin in absteigender Dosierung konnte eine Verbesserung des Gesamtbildes um 75 % sowie eine Minderung der entzündlichen Läsionen um 89 % im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden<sup>191</sup>. In einer unverblindeten Studie, in der Azithromycin in absteigender Dosierung (500 mg 3x/Woche im ersten Monat, 250 mg 3x/Woche im 2. Monat und anschließend 250 mg 2x/Woche) versus Doxyzyklin (100 mg / Tag) verglichen wurde, konnte nach drei Monaten eine vergleichbare Wirkung auf die Rosacea papulopustulosa hinsichtlich der Reduktion entzündlicher Läsionen nachgewiesen werden<sup>192</sup>.

In einer weiteren Studie wurde bei Patienten mit Rosacea papulopustulosa und okulärer Rosacea bereits nach einer 4-wöchigen Therapiedauer mit Azithromycin (500 mg 3x/Woche) eine signifikante Besserung der Augensymptomatik erzielt<sup>191</sup>.

Aufgrund der schlechten Studienqualität wird jedoch im Cochrane-Review der Evidenzgrad als sehr gering eingestuft<sup>121</sup>, daher ist die Wirksamkeit von Azithromycin durch Studien von besserer Qualität noch zu bestätigen.

### **9.3. Metronidazol**

Es konnte gezeigt werden, dass Metronidazol 200 mg zweimal täglich in Kombination mit einer 1 %igen Hydrokortisoncreme über sechs Wochen eine Verbesserung des Schweregrades der Rosacea bei 10 von 14 Patienten bewirkt<sup>193</sup>. Bei Applikation über einen Zeitraum von 12 Wochen ist Metronidazol oral 200 mg zweimal täglich ähnlich wirksam wie Oxytetracyclin, 2 mal 250 mg täglich<sup>194</sup>. Während einer Metronidazol-Therapie können durch eine Disulfiram-artige Wirkung alkoholinduzierte Kopfschmerzen auftreten. Aus diesem Grund sollte Alkohol gemieden werden<sup>84</sup>.

#### 9.4. Weitere Antibiotika

Weitere Studien konnten einen Effekt auch für Cotrimoxazol, Clindamycin, Chloramphenicol und Ampicillin nachweisen. Allerdings sind die Erfahrungen begrenzt und aufgrund dessen sollte der Einsatz beschränkt bleiben<sup>84,195</sup>.

Eine randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Rifaximin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer papulopustulöser Rosacea und positivem Lactulose H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub>-Atem Test wird derzeit durchgeführt.

Das Rifamycin-Derivat Rifaximin wird kaum resorbiert und wirkt lokal im Darm. Der Wirkstoff ist in Deutschland seit 2008 zur Behandlung der Reisediarrhoe bei Erwachsenen zugelassen<sup>196</sup>.

Bei Rosazeapatienten liegt im Vergleich zu Kontrollpatienten wesentlich häufiger eine Fehlbesiedelung des Dünndarms (Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)) vor (46-51% versus 5-23%). Auf Basis dieses Zusammenhangs wurde bereits mehrfach eine erfolgreiche Behandlung der Rosazea durch Rifaximin beschrieben<sup>72</sup>.

#### 9.5. Isotretinoin

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Niedrig dosiertes Isotretinoin (0,1-0,3mg / kg KG) <b>kann</b> als systemische Therapie der Rosazea <b>empfohlen werden</b> .	↑	100%

In mehreren Studien konnte das Vitamin-A-Säure-Derivat Isotretinoin eine Verbesserung der Rosazea bewirken<sup>197-200</sup>. Der Wirkungseintritt kann allerdings im Vergleich zur antibiotischen Therapie verzögert sein. Die Anwendung von Isotretinoin führt zu einer merklichen Reduktion von Papeln, Pusteln und Erythemen<sup>201</sup>. Die Reduktion des Erythems kann durch eine Isotretinoin-induzierte Dermatitis und Xerosis maskiert sein. Zuzufolge Laser-Doppler Untersuchungen ist die Hautdurchblutung im Gesicht vermindert. Sogar die Reduktion von Rhinophymen konnte erreicht werden<sup>202</sup>. Im Gegensatz zur üblichen Dosierung mit 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag kann bei deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil mit einer niedrigeren Dosis wie 10 bis 20 mg täglich erfolgreich behandelt werden. Systemisches Isotretinoin ist als wirksames Arzneimittel in der Behandlung schwerer Rosazea-Formen lange bekannt, wird aber aufgrund fehlender evidenzbasierter klinischer Studien bis heute nur off-label bei Rosazea angewendet. In der Studie von Gollnick et al. wurden 573 Patienten mit Rosazea Subtyp II und III in 35 deutschen Zentren verblindet und randomisiert behandelt<sup>112</sup>. Sie erhielten 12 Wochen lang entweder eine von drei verschiedenen Isotretinoin-Dosen (0,1 mg, 0,3 mg oder 0,5 mg pro kg Körpergewicht), Doxycyclin (oral 100 mg Doxycyclin täglich für 14 Tage, dann 50 mg täglich) oder Placebo. Isotretinoin 0,3 mg/kg erwies sich als wirksamste Dosis mit

einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo. Auch zeigte Isotretinoin 0,3 mg/kg eine signifikante Nicht-Unterlegenheit gegenüber Doxycyclin mit einer Reduktion der Läsionen um 90% verglichen mit 83% bei Doxycyclin. Während die klinischen Prüfer eine vollständige Remission in 24% und eine deutliche Besserung in weiteren 57% der mit Isotretinoin 0,3 mg/kg behandelten Patienten erhoben, lag in der mit Doxycyclin behandelten Gruppe eine Remission in 14% und eine deutliche Besserung in 55% vor. Isotretinoin 0,3 mg/kg zeigte ein Sicherheitsprofil vergleichbar der Behandlung der Akne. Isotretinoin 0,5 mg/kg bewirkte häufiger eine Dermatitis facialis als 0,3 mg/kg. In dieser ersten großen und methodisch validen Dosisfindungs- und Wirksamkeitsstudie zur Therapie der Rosazea vom Phänotyp II und III mit Isotretinoin zeigte sich dieses systemische Retinoid als hervorragend geeignet für die Behandlung von schweren und mittelschweren Rosazea-Formen. Die Dosis von 0,3 mg/kg KG/d Isotretinoin erwies sich als die effiziente Dosierung mit signifikanter Überlegenheit gegenüber Placebo und Nicht-Unterlegenheit zu Doxycyclin. In weiteren Studien erwies sich Isotretinoin in einer niedrigen Dosierung von 10-20 mg täglich als sehr effektiv in der Behandlung der papulopustulösen Rosazea aber auch bei extrafazialer Lokalisation<sup>203</sup> und bei Patienten deren Rosazea nicht auf eine antibiotische Therapie angesprochen hat<sup>204</sup>. Aufgrund der guten Studienlage wird die Evidenzqualität als hoch eingestuft<sup>121</sup>. Aufgrund eigener Beobachtungen ist eine niedrig dosierte Isotretinointherapie mit 10 mg täglich bei okulärer Rosazea nicht kontraindiziert, sondern führt bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung der Augenbeschwerden. Isotretinoin ist bislang für die Therapie der Rosazea nicht zugelassen, weiterhin besteht eine strikte Kontraindikation für eine gleichzeitige Tetrazyklingabe. Aufgrund der Embryotoxizität ist eine sichere Antikonception bei Frauen im gebärfähigen Alter zwingend erforderlich.

### 9.6. Glukokortikoide

Glukokortikoide sind für die Therapie der Rosazea nicht indiziert und können die Erkrankung verschlechtern. Nach Absetzen kann es zur Exazerbation kommen (Steroidrosazea)<sup>205</sup>. Einzige Ausnahme ist der kurzfristige Einsatz bei Rosacea fulminans.

### 9.7. Betablocker

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Carvedilol <b>kann</b> zur systemischen Therapie des persistierenden Erythems und der Flush-Symptomatik bei Rosazea <b>erwogen werden</b> .	<b>0</b>	100%

Betablocker wie Propanolol (nicht-selektiver  $\beta$ -Rezeptorenblocker) oder Carvedilol (nicht-selektiver  $\beta$ -Rezeptorenblocker mit  $\alpha_1$ -antagonistischer Aktivität) werden in der Regel zur Therapie von arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris und tachykarden Arrhythmien eingesetzt.

Betablocker reduzieren vor allem Erytheme bzw. die Flush-Symptomatik. Diese Wirkung beruht auf

mehreren Faktoren. Die Blockade von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur kutaner Blutgefäßen führt zu einer Vasokonstriktion. Angstgefühle und Tachykardie, welche eine Exazerbation einer Flushsymptomatik auslösen können, werden ebenfalls gedämpft. Carvedilol besitzt zudem antioxidative und antientzündliche Eigenschaften.

Es gibt mehrere Hinweise für die Wirksamkeit einer systemischen Therapie mit Betablockern bei der Rosazea. Hsu und Lee behandelten 11 normotensive Patienten mit Rosacea erythematoteleangiectatica mit Carvedilol, das auf eine Dosis von bis zu 31,25 mg täglich auftitriert wurde. Bei allen Patienten zeigte sich innerhalb 3 Wochen eine signifikante Besserung der Symptomatik (gemessen anhand einer visuellen Analogskala sowie der Wangentemperatur)<sup>206</sup>. In einer weiteren Fallserie mit 5 Patienten konnten diese Ergebnisse bestätigt werden<sup>207</sup>.

In einer retrospektiven Analyse von 9 Patienten, die aufgrund einer idiopathischen Flush-Symptomatik bzw. Rosazea-assoziiertes Flush-Symptomatik mit Propanolol (initial 10 mg 3x täglich, dann langsam gesteigert auf 20-40 mg 2-3 x täglich) behandelt wurden, besserten sich die Beschwerden. Jedoch traten bei mehreren Patienten Nebenwirkungen in Form von Schwindel, Müdigkeit und Bradykardie auf<sup>208</sup>. Derzeit kann aufgrund der dünnen Datenlage keine explizite Empfehlung für den Einsatz von Betablockern gegeben werden. Sollte es jedoch unter anderen Therapien zu keiner ausreichenden Besserung von Erythemen oder einer Flush-Symptomatik kommen, kann eine entsprechende Therapie erwogen werden. Sofern eine kardiale Grunderkrankung besteht, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem Kardiologen zu empfehlen.

## 10. Kombinierte Therapie (Schaller)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei schweren und therapieresistenten, leichteren Formen der Rosazea <b>wird</b> eine Kombination von niedrig dosiertem Doxycyclin mit topischem Ivermectin <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%
Bei schweren und therapieresistenten, leichteren Formen der Rosazea <b>kann</b> eine Kombination von niedrig dosiertem Doxycyclin mit topischem Metronidazol <b>empfohlen werden</b> .	↑	
Bei schweren und therapieresistenten, leichteren Formen der Rosazea <b>kann</b> eine Kombination von niedrig dosiertem Doxycyclin mit topischer Azelainsäure <b>empfohlen werden</b> .		

Insbesondere bei stärkerer Ausprägung der Rosazea kommt die kombinierte Anwendung topischer und systemischer Arzneimittel in Betracht. Studiendaten liegen für die gleichzeitige topische Anwendung von Metronidazol und systemische Gabe von Tetrazyklinen, speziell Doxycyclin, vor. Wie Fowler in einer randomisierten, placebokontrollierten 16-wöchigen Studie zeigen konnten, ist die einmal tägliche Einnahme von niedrig dosiertem Doxycyclin 40 mg in Kombination mit Metronidazol 1 % Gel einmal täglich wirksam und vermag entzündliche Läsionen besser zu reduzieren als Metronidazol alleine<sup>209</sup>.

In einer weiteren Studie wurde die perorale Gabe von 20 mg Doxycyclin zweimal täglich mit der von Placebo bei gleichzeitiger Anwendung von 0,75 %iger Metronidazol-Lotion verglichen<sup>210</sup>. Dabei erwies sich das Verum bezüglich der Reduktion von entzündlichen Läsionen als überlegen.

Del Rosso et al. untersuchten topisches 15 % Azelainsäure Gel plus Doxycyclin 40 mg täglich versus 1 % Metronidazol Gel plus Doxycyclin 40 mg täglich bei papulopustulöser Rosazea über 12 Wochen. Tendenziell wurde ein früheres Eintreten der Wirkung für die Kombination von Azelainsäure und Doxycyclin beobachtet, mit einem signifikant höheren Anteil an Patienten, die einen Behandlungserfolg bis Woche 6 erreichten ( $p = 0,01$ ), während zu allen anderen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren<sup>211</sup>.

Eine Kombinationstherapie mit 100 mg Doxycyclin und Anwendung von Azelainsäure 15 % Gel (beide zweimal täglich) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer papulopustulöser Rosazea zeigte in einer multizentrischen Studie bei 81,4 % der Patienten eine mindestens 75 %ige Reduktion entzündlicher Läsionen und bei 64 % der Patienten in Woche 12 einen Therapieerfolg<sup>212</sup>.

Die günstige Wirkung einer Kombinationstherapie wurde zusätzlich in einer zwölfwöchigen, offenen und multizentrischen Phase-IV-Studie bestätigt<sup>211</sup>. Niedrig dosiertes Doxycyclin 40 mg führte in Kombination mit einer topischen Therapie (Metronidazol, Azelainsäure und/oder

Natriumsulfacetamid/Schwefel) bei 75,7 % der Patienten mit papulopustulöser Rosazea die unter alleiniger topischer Therapie keine adäquate Besserung zeigten in Woche 12 zu einem Therapieerfolg (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei).

In einer multizentrischen und randomisierten doppelblinden Studie wurden Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägtem persistierendem Erythem und 15 bis 70 inflammatorischen Läsionen in der aktiven Gruppe durchgehend über 12 Wochen mit Ivermectin 1 %-iger Creme sowie 0,3 %-igem Brimonidin Gel (IVM 12w/Bri 12 w) jeweils 1 x/die behandelt<sup>122</sup>. Ein Teil der aktiven Gruppe bekam neben der 12-wöchigen topischen Ivermectin-Behandlung in den ersten vier Wochen anstatt Brimonidin ein Vehikel Gel, gefolgt von Brimonidin Verum über die restlichen 8 Wochen (IVM 12w/Bri 8 w). Ein weiterer Behandlungsarm bestand aus der topischen Therapie über 12 Wochen nur mit den entsprechenden Vehikeln.

Dabei zeigte sich, dass die kombinierte zwölfwöchige Therapie mit Brimonidin Gel und Ivermectin Creme den Anteil von „erscheinungsfreien“ oder „fast erscheinungsfreien“ Patienten gegenüber der Gruppe mit verzögert eingesetztem Brimonidin um über 10 % steigern konnte. Interessanterweise zeigte sich nicht nur eine Verbesserung des Erythems, sondern aufgrund der auch antientzündlichen Wirkung von Brimonidin in der 12-wöchigen Brimonidin-Gruppe auch eine Steigerung des Patientenanteils mit einer 100 %-igen Reduktion entzündlicher Läsionen um 10 % im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit nur 8-wöchiger Brimonidin-Therapie. Eine Symptomverschlechterung in einer Studie, in der Brimonidin 0,3 %-iges Gel und gleichzeitig eine 1%-ige Ivermectin Creme angewendet wurde, trat nicht auf<sup>122</sup>.

In einer weiteren Kombinationsstudie wurden Patienten mit moderater bis schwerer Rosazea über 12 Wochen entweder mit 1%-iger Ivermectin Creme allein 1 x/die behandelt oder in Kombination mit Doxycyclin 40 mg/die mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. Die Kombinationstherapie zeigte eine signifikant schnellere und stärkere Reduktion inflammatorischer Läsionen und unter der Kombination waren doppelt so viele Patienten in Woche 12 völlig erscheinungsfrei als unter der topischen Monotherapie. Dieser Vorteil führte aber nicht zu einem Anstieg in behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen oder zu einer erhöhten Studienabbruchrate.

Interessanterweise waren in beiden Behandlungsarmen nicht nur eine Verbesserung der entzündlichen Läsionen, sondern auch eine Verbesserung des Erythems, der Flushneigung und typischer Symptome wie Brennen, Stechen und Trockenheit der Haut nachweisbar<sup>149</sup>.

Bei mittelschwerer bis schwerer Rosazea werden deshalb Kombinationstherapien von topischen First-Line-Präparaten (z.B. Metronidazol, Azelainsäure, Ivermectin) oder Kombinationen von topischen Medikamenten mit systemischen Rosazeapräparaten (z.B. antiinflammatorisch dosiertem Doxycyclin) empfohlen<sup>213</sup>. Die evidenzbasierte Qualität der Studienlage ist durchaus ausbaubar.

## 11. Alternative Therapieoptionen (Lehmann)

### 11.1. Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT), bisher bei vor allem bei Präkanzerosen erfolgreich angewandt, konnte auch bei verschiedenen Formen der Rosazea in einzelnen Fällen aber auch kleinen Fallserien nach zwei- bis viermaliger Anwendung gute Ergebnisse erbringen<sup>214,215</sup>. In einer nichtkontrollierten Studie von Fan et al. wurden 20 chinesische Patienten mit Rosacea erythemato-teleangiectatica oder papulopustulosa mit 4 Zyklen PDT behandelt. Nach 24 Wochen zeigten alle Patienten eine deutliche klinische Verbesserung<sup>216</sup>. Auch in einer zweiten nichtkontrollierten Studie mit 17 chinesischen Patienten mit Rosacea erythemato-teleangiectatica oder papulopustulosa wurde die PDT erfolgreich eingesetzt<sup>217</sup>.

Die Wirksamkeit geht vermutlich unter anderem auf eine Stimulierung des Immunsystems sowie einen antimikrobiellen Effekt zurück<sup>218</sup>. In den letzten Jahren sind keine weiteren Studien zur PDT erschienen, so dass eine Bestätigung der ersten positiven Ergebnisse in größeren randomisierten, placebo-kontrollierten Studien noch aussteht.

### 11.2. Laser und intensiv gepulste Lichtquelle

Empfehlung	Zustimmung
<p>Eine Lasertherapie oder eine Therapie mit einer intensiven gepulsten Lichtquelle (IPL) kann Patienten mit Rosazea-bedingten Teleangiektasien und Erythemen als ergänzende Therapieoption oder Therapiealternative angeboten werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit therapieresistentem Befund.</p> <p><i>Die spezifischen Empfehlungen lassen sich der <b>Leitlinie Lasertherapie der Haut</b> entnehmen.</i></p>	>50%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Eine ablativ Lasertherapie mit CO<sub>2</sub>-Laser oder Er:YAG-Laser <b>wird</b> zur Behandlung eines Rhinophyms <b>empfohlen</b>.</p> <p><i>Die spezifischen Empfehlungen lassen sich der <b>Leitlinie Lasertherapie der Haut</b> entnehmen.</i></p>	↑↑	>75%

Eine Lasertherapie kann die bei Rosazea bestehenden Teleangiektasien und das Erythem verbessern sowie auch ablativ bei Phymen eingesetzt werden<sup>219-222</sup>. Gepulster Farbstofflaser, Kupferdampflaser, Kryptonlaser, gepulster Neodym-YAG-Laser und Argon-Laser sind bei Teleangiektasien und Erythemen im Gesicht gleichermaßen wirksam. Allgemein ist die Wirkung auf die Teleangiektasien sehr gut, auf das flächige Erythem eher gering. Die Nebenwirkungsraten im Gesicht sind bei allen Therapieverfahren

sehr gering, es wurden Hypopigmentierungen, Narben, Blasenbildung und Schmerzen beschrieben<sup>223,224</sup>. Bei der ablativen Therapie, die vor allem bei Phymen eine Rolle spielt, kommen der CO<sub>2</sub>-Laser und der Erbium-YAG-Laser allein oder in Kombination in Frage<sup>225</sup>. Allerdings stehen hier auch operative Verfahren wie die Dermabrasion zur Verfügung<sup>226</sup>.

Auch die Therapie mit einer intensiven gepulsten Lichtquelle (IPL), bei der ein größeres Spektrum von Wellenlängen verwendet wird, ist eine Möglichkeit in der Behandlung der Rosazea, insbesondere der Teleangiektasien. Im Übrigen kann hierbei auch eine größere Fläche behandelt werden<sup>224</sup>.

### 11.3. Chirurgische Interventionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine operative Korrektur von Phymen mittels Dermabrasion oder Dermashaving <b>kann empfohlen werden.</b>	↑	>75%

Eine operative Korrektur von Phymen kann mittels Dermabrasion oder Dermashaving erfolgen und gilt als aussichtsreichste Behandlungsmaßnahme<sup>226,227</sup>.

## 12. Okuläre Rosazea Klinik (Pleyer)

### Epidemiologische Angaben

Die okuläre Rosazea kann begleitend (ca. 20-50%) oder isoliert (**bis zu 90% in ophthalmologischen Untersuchungen**) zur kutanen Erkrankung auftreten und teilt wesentliche **Aspekte der zugrundeliegenden** multifaktoriellen Pathophysiologie<sup>228</sup>. Die Angaben zur Inzidenz variieren zwischen dermatologischen und ophthalmologischen Studien und reichen von 6-72%<sup>229,230</sup>. Die Ophthalmorosazea wird zwar auch bereits bei Kindern diagnostiziert, sie tritt jedoch am häufigsten bei Erwachsenen mittleren Alters mit einem Peak zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr auf und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen<sup>2</sup>. Die Augenbeteiligung kann zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen<sup>128</sup>.

### Klinik und Symptomatik

Die Augenmanifestationen sind in der Regel bilateral und oft **unabhängig von der Ausprägung der kutanen** Erkrankung<sup>231,232</sup>. Mehrere Studien konnten jedoch eine signifikante Beziehung zwischen dem ophthalmologischen Befund und der Schwere der Teleangiektasien herstellen<sup>233,234</sup>. Vermehrt treten rezidivierende Chalazien auf<sup>231</sup>. Im Vordergrund der klinischen Veränderungen steht eine Meibom-Drüsen-Funktionsstörung (MDD) mit verschiedenen Graden einer Entzündung der Augenoberfläche. Die Spaltlampenuntersuchung der Augenlidränder zeigt Teleangiektasien, erweiterte Meibom-Drüsen, exzessive seborrhische Sekretion und „Kollaretten“. Durch Meibomografie konnte eine deutliche verminderte Meibomdrüsendichte verifiziert werden<sup>234,235</sup>. Aus der MDD resultieren Störungen der Lipidkomposition des Tränenfilms mit erhöhter Tränenverdunstung, verminderter Tränenaufrißzeit und ein evaporatives, trockenes Auge<sup>229-231,236</sup>. Eine verminderte Tränensekretion mit abnormem Schirmer-Test wurde bei >50% der Patienten mit okulärer Rosazea<sup>237-239</sup> berichtet. Bei deutlicher Störung des Tränenfilms resultiert oft eine chronische Konjunktivitis, die vereinzelt durch Fibrosierung ein pemphigoid-ähnliches Krankheitsbild erzeugt. Als Folge der Blepharokonjunktivitis wurden bei bis zu 33% der Patienten periphere, überwiegend im unteren Drittel der Hornhaut gelegene Hornhautinfiltrate mit Neovaskularisation berichtet<sup>229</sup>. Bleiben sie unbehandelt, können sie zentral fortschreiten und zu stromalen Ulzerationen und (seltener) Hornhautperforation führen<sup>231,240,241</sup>. Episkleritis und anteriore Uveitis sind weitere rare Manifestationen<sup>2</sup>. Gelegentlich kann ein Lid- bzw. periorbitales Ödem auftreten und damit den Verdacht auf einen M. Morbihan lenken<sup>242</sup>.

### Symptome

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Diagnose der okulären Rosazea wird klinisch gestellt.	<b>Statement</b>	100%
Klinische Hinweise auf eine okuläre Rosazea sind posteriore Blepharitis,	<b>Statement</b>	100%

Meibom-Drüsen-Funktionsstörung, sowie sekundäre entzündliche Veränderung(en) der Augenoberfläche.		
---	--	--

Die Symptome der okulären Rosazea ergeben sich aus der MDD und dem daraus resultierenden „evaporativem, trockenen Auge“. Die Beschwerden treten oft bereits früh im Tagesverlauf auf und können damit einen differentialdiagnostischen Hinweis gegenüber dem hypovolämischem trockenen Auge bieten, das oft zunehmende Symptome im späteren Verlauf des Tages aufweist. Sie sind unspezifisch und äußern sich als Fremdkörpergefühl, trockene, brennende oder tränende Augen sowie Lidrandrötung. Bei deutlicher Störung des Tränenfilms führt dies zu wechselnden Sehstörungen mit Verschwommensehen und erhöhter Lichtempfindlichkeit.

### **Diagnostik**

Die Diagnose der okulären Rosazea wird klinisch gestellt und beruht auf einem oder mehreren Befunden und Symptomen. Es existiert kein spezifischer Test, um den Verdacht zu sichern. Klinische Hinweise sind posteriore Blepharitis, MDD sowie die sekundären entzündlichen Veränderung(en) der Augenoberfläche. Es existieren objektive Methoden, um den Grad der MDD und Umfang des Drüsenausfalls zu bewerten<sup>234</sup> (Meibographie), sowie die Ölmenge im Lidrand Reservoir (Meibometrie) zu messen<sup>243</sup>; sie weisen allerdings nur bedingt spezifische Hinweise auf<sup>244,245</sup>.

### 13. Okuläre Rosazea Therapie (Pleyer, Zierhut)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Indikation zur Behandlung der okulären Rosazea wird abhängig vom Schweregrad der ophthalmologischen Ausprägung getroffen und ist oft unabhängig von der Hautbeteiligung.	<b>Statement</b>	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Als allgemeine Maßnahme <b>wird</b> eine Lidrandhygiene <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Ciclosporin Augentropfen und Azithromycin <b>können</b> zur topischen Behandlung der entzündlichen Veränderungen der Augenoberfläche <b>empfohlen werden</b> .  Topisches Ivermectin oder Metronidazol (Hautcreme) <b>kann</b> , appliziert auf die Lider, <b>empfohlen werden</b> .	↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Doxycyclin oder Azithromycin und andere Makrolide <b>können</b> zur systemischen Behandlung der entzündlichen Veränderungen der Augenoberfläche <b>empfohlen werden</b> .	↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Systemisches Ivermectin mit oder ohne Metronidazol sowie Omega-3-Fettsäuren <b>können</b> bei einer okulären Rosazea <b>erwogen werden</b> .	0	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Intense Pulsed Light Therapie <b>kann</b> bei einer okulären Rosazea <b>erwogen werden</b> .	↑	100%

Zur Behandlung der okulären Rosazea liegen keine umfassenden RCTs zur Wahl des optimalen Wirkstoffes und der ggf. optimalen Therapiedauer vor. Die Indikation zur Behandlung wird abhängig vom Schweregrad der ophthalmologischen Ausprägung getroffen. Häufig ist eine Therapie über

mehrere Monate notwendig. Bei milden Formen der okulären Rosazea wird eine lokale ophthalmologische Therapie ausreichend sein. Dazu wird eine Lidrandhygiene empfohlen (Leitlinie Nr. 11, Trockenes Auge. BVA und DOG, 2019)<sup>246,247</sup>. Diese kann durch Erwärmen die Lidränder unterstützt werden, um die Sekrete der Meibom Drüsen zu verflüssigen. Zusätzlich wird die Anwendung von lipidhaltigen Tränenersatzmitteln empfohlen. Die Anwendungshäufigkeit richtet sich nach dem Schweregrad der Augenveränderung. Zur Behandlung der entzündlichen Veränderungen bei okulärer Rosazea wurden verschiedene lokale Therapeutika verwendet.

Eine Studie (n= 37) Patienten zeigte, dass Ciclosporin AT 0,05% zweimal täglich über 3 Monate appliziert die objektiven okulären Parameter verbessert. Dies wurde durch den Schirmer-Test (P = 0 001) und eine verlängerte Tränenaufrißzeit (TBUT) (P < 0,001) belegt. Zudem konnte die Lebensqualität der Patienten mit dem Ocular Surface Disease Index (OSDI) (P = 0, 01) signifikant verbessert werden<sup>248</sup>.

In einer weiteren Studie (n=38) wurde topisches Ciclosporin (0,05%) zweimal täglich mit Doxycyclin (100 mg 2x/d im 1. Monat, gefolgt von 2 Monaten 1x/d täglich) verglichen<sup>249</sup>. Okuläre Parameter zeigten signifikante Verbesserungen durch die topische Ciclosporin Therapie (Schirmer-Test; P = 0,001), TBUT (P = 0,003). Auch hier konnte die nach dem OSDI bewertete Lebensqualität durch Ciclosporin verbessert werden (P = 0,002). In unkontrollierten Studien haben sich auch schon 50<sup>80</sup> und sogar 40 mg Doxycyclin als wirksam erwiesen<sup>185,186</sup>

Über die Beeinflussung von Metalloproteinasen konnte auch das Antibiotikum Azithromycin 1.5% (Azyter<sup>®</sup>), (für die ersten 2 Tage 2x, danach 1x täglich für 4 Wochen) in unkontrollierten Studien eine Besserung der Blepharitis belegen<sup>250</sup>.

Auch der Calcineurininhibitor Pimecrolimus (als Hautcreme, Elidel<sup>®</sup>), und Metronidazol wurden in unkontrollierten Studien zur Reduktion der Entzündung mit positiven Ergebnissen eingesetzt. Die Anwendung erfolgt im Lidkantenbereich.

Bei Weiterbestehen der Beschwerden bzw. entsprechender Hautsymptomatik hat sich Doxycyclin (50-100 mg, 2-mal täglich) als effektiv erwiesen. In einer Pilotstudie zeigte sich Doxycyclin in antiinflammatorischer Dosierung (erste Woche 2x40 mg, danach 1x40 mg) sehr wirksam bei der Behandlung der okulären Rosazea<sup>185</sup>. Erythromycin scheint bei jungen Patienten und bei Doxycyclin/Tetracyclin-Unverträglichkeit zu guten Ergebnissen zu führen<sup>251</sup>. Unkontrollierte Studien zeigen auch einen Effekt von systemischem Clarithromycin und Metronidazol.

Unter der Vorstellung, dass Demodex folliculorum eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung der Blepharitis spielt, wurde orales Ivermectin (200 ug/kg)<sup>30</sup>, teilweise auch in Kombination mit oralem Metronidazol (3x250 mg/Tag für 2 Wochen)<sup>31</sup> erfolgreich eingesetzt. Auch topisches Ivermectin zeigte

in einer unkontrollierten Studie sehr gute Erfolge<sup>32</sup>. Es liegen allerdings für beide Applikationen keine RCT vor.

Die systemische Therapie erfordert eine lange Behandlungszeit, um am Auge wirksam zu werden. Erste Wirkungen können frühestens nach 6-8 Wochen erwartet werden; eine Behandlungsdauer von ca. 3-6 Monate wird oft notwendig.

In einem kritischen Cochrane Report<sup>252</sup> zur Behandlung bei chronischer Blepharitis gab es allerdings keine ausreichende Evidenz, um aussagekräftige Schlussfolgerungen über die Anwendung oraler Antibiotika zu ziehen. Hier muss eingeschränkt werden, dass es sich um sehr heterogene Ursachen der chronischen Blepharitis handelte, die bezüglich der Wirkung bei Ophthalmorosazea einen möglicherweise ungünstigeren Effekt aufweist.

Über den Nutzen von systemischer Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren bei okulärer Rosacea liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. In einer randomisierten kontrollierten Studie (n=130) wurde die systemische Anwendung von Omega-3-Fettsäuren (180 mg Eicosapentaensäure und 120 mg Docosahexaensäure) 1 Kapsel 2x/d vs. Placebo verglichen. Die ophthalmologischen Parameter wiesen für Omega-3-Fettsäuren einen vorteilhaften Effekt auf: Schirmer-Tests (P = 0,002), TBUT (P < 0,001) und Meibom Drüsen-Score (P < 0,001). In einem subjektiven Fragebogen zum Trockenen Auge mit Scoring-System, wurde die Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren gegenüber Placebo bevorzugt (P < 0,001). In einer vorher erstellten Metaanalyse<sup>253</sup> konnte dagegen in 6 von 7 Studien kein Effekt gezeigt werden. Auch in einer randomisierten kontrollierten doppelverblindeten Studie mit insgesamt 499 Patienten mit Keratoconjunctivitis sicca konnten Omega-3-Fettsäuren gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Vorteil zeigen<sup>254</sup>.

In den letzten Jahren wurden Studien, die Erkrankungen mit MDD, so auch bei Rosazea, mit „Intense Pulsed Light“ therapierten, publiziert, die bisher aber noch keine eindeutige Empfehlung erbrachten<sup>255</sup>. Weitere Studien werden hierzu empfohlen.

## 14. Therapie spezieller Formen (Lehmann)

### **Rosacea fulminans**

Als Therapie werden Isotretinoin (systemisch) und Glukokortikoide (topisch und systemisch) gegeben. Anfänglich wird mit 0,5-1,0 mg/kg KG pro Tag Prednisolon für 1-3 Wochen behandelt, anschließend wird über 1-2 Wochen ausgeschlichen. Nach Rückbildung der wesentlichsten Entzündungszeichen sollte eine orale Isotretinointherapie in der üblichen Dosierung erfolgen<sup>82,256</sup>.

### **Gramnegative Rosazea**

Diese Erkrankung sollte mit systemischer Gabe von Isotretinoin in niedriger Dosis (10-20 mg) behandelt werden<sup>256</sup>.

### **Steroidrosazea**

Die Therapie kann durch konsequenten Entzug topischer und systemischer Glukokortikoide, topischer Anwendung von Calcineurininhibitoren, oraler Gabe von Antibiotika oder niedrig dosiertem, systemischem Isotretinoin (10-20 mg) erfolgen. Eine intensive Patientenführung ist wegen der zur erwartenden massiven Exazerbation nach Steroidentzug zu gewährleisten<sup>257</sup>.

### **Granulomatöse Rosazea**

Die Therapie erfolgt oral mit Tetrazyklinen, z. B. Doxycyclin in antientzündlicher Dosierung (40mg täglich), Gabe von Prednisolon (20-40mg täglich) für 7-14 Tage oder Isotretinoin (10- 20 mg täglich)<sup>205</sup>. In zwei beschriebenen Fällen hat sich auch Dapson bewährt<sup>258</sup>.

### **Morbus Morbihan**

Niedrigdosiertes systemisches Isotretinoin (10-20 mg täglich) wird für 3-6 Monate in Kombination mit dem Mastzellmembranstabilisator (Ketotifen) 2 x 1 mg täglich gegeben. Bei starkem Befall der Augenregion konnten in wenigen Fällen sehr gute Ergebnisse mit intraläsionaler Triamcinolon Instillation und in 2 Fällen mit einer Blepharoplastik sowie konsekutiver Lymphdrainage erreicht werden<sup>205,259</sup>.

## 15. Psychosoziale Aspekte (Gieler)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , psychosoziale Aspekte der Rosazea, wie Einschränkung der Lebensqualität, Depression und Angst, insbesondere soziale Phobie, und Stigmatisierungsgefühle zu erfassen und diese als Behandlungsindikation für die Rosazea zu betrachten.	↑↑	100%

Psychosoziale Aspekte bei der Rosazea werden schon seit 1939 in Lehrbüchern und Publikationen über die Rosazea beschrieben<sup>260,261</sup>. Die wesentlichen psychosozialen Aspekte sind hierbei die Einschränkung der Lebensqualität, die Korrelation mit Depression und Angst, insbesondere soziale Phobie und Stigmatisierungsgefühle. Scham, Ekel und Selbstunsicherheit sowie Attraktivitätsverlust mit sozialen Einschränkungen kommen hinzu<sup>262</sup>. Durch Stress ausgelöste neurogene Entzündung kann Erklärungen liefern weshalb psychische Faktoren die Rosazea verschlimmern oder auslösen können<sup>16,36</sup>.

### Lebensqualität

Die Einschränkung der Lebensqualität durch eine Rosazea ist evident. In der letzten Metaanalyse von Cardwell et al (2018)<sup>263</sup> unter dem Aspekt der Coping-Mechanismen zeigte die Veränderung der Lebensqualität deutlich, wie auch in zahlreichen anderen Publikation bestätigt<sup>128,264-272</sup>. Ca. 1/3<sup>273</sup> bzw. die Hälfte<sup>274</sup> aller Patienten mit Rosazea zeigt eine Einschränkung der Quality of life. Die Minderung der Lebensqualität scheint dabei im Vergleich zu anderen chronischen Hauterkrankungen nicht ganz so hoch zu sein<sup>275,276</sup> und korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung<sup>270</sup>. Nach einer effektiven topischen oder systemischen Therapie bessert sich auch die Lebensqualität<sup>277,278</sup>. Auch nach Behandlung mit Laser sind Verbesserungen der Lebensqualität möglich<sup>279</sup>.

### Depression

Patienten mit Rosazea zeigen signifikant erhöhte Depressions-Werte im Vergleich zu Gesunden<sup>264,271,274,280-282</sup>. Rosazea-Patienten haben ein erhöhtes Risiko eine Depression zu entwickeln<sup>283</sup>. Dieses Risiko ist abhängig vom Schweregrad<sup>283</sup>. Psychiatrische Auffälligkeiten wurden bei mindestens 30% der dermatologischen Patienten beschrieben<sup>282,284</sup>. Die Depression kann auch bis zur Suizidalität führen<sup>285</sup>.

### Angst

Das Risiko eine Angststörung zu bekommen ist für Patienten mit Rosazea im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht und abhängig vom Schweregrad<sup>261,264,281,283</sup>. Sowohl die Zustandsangst, als auch die Angst als Persönlichkeitseigenschaft, hatte bei den Rosazeapatienten die höchsten Werte<sup>286</sup>.

Manchmal entwickelt sich eine Angst vor dem Erröten, eine sogenannte Erythrophobie, welche die

Betroffenen im Umgang mit anderen Menschen stark einschränkt und zur Isolation führen kann<sup>287</sup>.

Patienten mit Rosazea haben öfter ein schwaches Selbstwertgefühl, Autoaggression, Neigung zu Selbstbeschuldigungen, übermäßiges Verantwortungsgefühl und geringe Toleranz gegenüber Frustrationen. Die Rosazea kann auch bereits vorhandene soziale Ängste der Betroffenen verstärken und so zu einem weiteren sozialen Rückzug und Isolierung führen<sup>286,288</sup>.

Studien haben gezeigt, dass ausgeprägte Angst mit einer Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit der Haut einhergeht. Insofern erweist sich die elektrische Leitfähigkeit als geeigneter Parameter zur Erfassung von Angst<sup>289</sup>.

### **Stigmatisierung**

Der Verlust der Attraktivität führt bei Rosazea zu Gefühlen der Stigmatisierung mit häufig korrelierenden sozialen Phobien. Dies scheint vom Schweregrad der Rosazea abhängig zu sein<sup>290,291</sup>. In einer Internet-Erhebung über Gesichtsrötungen zeigen sich sehr häufig Gefühle von Stigmatisierung insbesondere bei den Betroffenen, auch die soziale Zurückweisung ist mit Gesichtsrötung deutlich höher ausgeprägt als bei Hautgesunden<sup>292-295</sup>. Dies kann im Einzelfall auch zur Entwicklung eines Entstellungswahns führen<sup>296</sup>. Die Behandlung der Gesichtsrötung mit topischem Brimonidin verbessert das Gefühl der Stigmatisierung<sup>297</sup>.

Patienten mit Rosazea werden häufig von Anderen als Alkoholiker angesehen, obwohl diese Korrelation nicht überzufällig häufig vorhanden ist<sup>298</sup>. Trotzdem wurde an der Tatsache, dass Alkohol zu den wichtigsten Triggern der Rosazea gehört, nicht gezweifelt<sup>299,300</sup>. Alkohol aktiviert, wie oben beschrieben, die Rezeptoren der TRP Gruppe und führt zur Freisetzung von Mediatoren, welche weiter eine Vasodilatation, Ödementwicklung und Aktivierung von NK1-Rezeptoren bewirken. Diese können im Folgenden eine Neuroinflammation verursachen<sup>24,301</sup>.

### **Psychosoziale Fragebögen zur Rosazea**

Zur Erfassung der Schwere der Rosazea und psychosozialer Aspekte wurden inzwischen spezifische Instrumente entwickelt. Der „Rosascreen“ erfasst als Screening Instrument zur Rosazea mit einer hohen Sensitivität die Erkrankung<sup>273</sup>. Der RosQol erfasst die spezifische Einschränkung der Lebensqualität bei Rosazea<sup>302</sup>. Ebenso sind andere self-reported quality of life-Fragebögen für Rosazea Patienten entwickelt worden<sup>303,304</sup>.

### **Psychoimmunologie der Rosazea**

Obwohl der genaue Mechanismus, mit dem Stress zu einer Rosazea-Exazerbation führen kann, noch nicht definitiv erforscht ist, haben unterschiedliche Studien gezeigt, dass emotionaler Stress die zelluläre Immunantwort und die Synchronisation von neuronalen Entladungen beeinflussen kann. Die Rosazea wird inzwischen zumindest teilweise als neurogene Entzündung angesehen, die durch Stress

und psychische Anspannung getriggert werden kann<sup>16,36</sup>. 1984 wurden bereits erste Hinweise auf eine Stimulation der Rosazea durch eine Katecholamin-Ausschüttung bei Angst beschrieben<sup>305</sup>.

Akuter Stress führt zur Aktivierung des Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Systems und hieraus resultiert die Synthese der Neuropeptide Corticotropin Releasing Hormone (CRH), Vasopressin und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH)<sup>306</sup>.

In Talgdrüsen konnte die Arbeitsgruppe von Zouboulis zeigen, dass CRH und CRH-Rezeptoren in kultivierten Zellen der Talgdrüsen nachzuweisen sind<sup>307</sup>.

Akuter Stress führt zur Sekretion von CRH in der Haut, diese wiederum führt zu einer Aktivierung von Mastzellen, Vasodilatation und Erhöhung der vaskulären Permeabilität<sup>308</sup>.

Psychodynamische Aspekte bei der Rosazea können bei gehemmter Aggressivität, sozialen Ängsten und einer latenten Erythrophobie zu einer Verstärkung der vasoaktiven Reagibilität führen, die wiederum die Talgdrüsenaktivität in Gang setzt<sup>309</sup>.

### **Rhinophym – Operationen**

Die Zufriedenheit mit einer operativen Intervention bei Rhinophym wird von den meisten Patienten als relativ hoch angesehen<sup>307,310</sup>.

### **Management psychosozialer Aspekte**

Sollten zu Krankheitsbeginn oder im Krankheitsverlauf psychosoziale Belastungsfaktoren offensichtlich werden, sind je nach Schwere der Belastung eine Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe, eine psychologische Beratung bzw. eine Richtlinien-Psychotherapie zu empfehlen.

### **Selbsthilfeorganisationen**

Es wird empfohlen, Patienten mit Rosazea auf bestehende Selbsthilfegruppen hinzuweisen und zur Teilnahme anzuregen.

## 16. Differentialdiagnosen (Reinholz, Clanner-Engelshofen)

### Klinische Einleitung

Wie bei zahlreichen anderen Dermatosen auch muss stets auf eventuelle Differentialdiagnosen geachtet werden. In diesem Kapitel sind mögliche Differentialdiagnosen anhand der Ausprägung der Rosazea aufgelistet und Hilfestellungen zur Differenzierung bzw. diagnostische Unterscheidungsmerkmale finden sich in Klammern.

#### 16.1. Rosacea erythemato-teleangiectatica

Differentialdiagnosen:

- Polycythaemia vera (erhöhte Blutwerte: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten)
- Lupus erythematoses (Direkte Immunfluoreszenz, ANAs, Blutbild)
- Dermatomyositis (LDH, Creatinkinase, ANAs, Anti-Jo1)
- Mischkollagenosen (ANAs, Rheumafaktor, U1-RNP-Antikörper)
- Karzinoidsyndrom z.B. durch neuroendokrine Tumore (5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Sammelurin, Serotonin im Blut, Bildgebung)
- Mastozytose (Mastzellinfiltration im Korium in der Histologie, Serum-Tryptase, N-Methylhistamin bzw. 1,4-Methylimidazolessigsäure im Sammelurin)
- allergisches Kontaktekzem (Anamnese, Epikutantest)
- arterielle Hypertonie (Blutdruckmessung)
- UV-induzierte kutane Gefäßschäden (Anamnese)

#### 16.2. Rosacea papulopustulosa

Differentialdiagnosen:

- Acne papulopustulosa (Komedonen vorhanden, Alter)
- periorale Dermatitis (Ausparung Augen/Mund, meist überpflegte Haut)
- allergisches oder toxisches Kontaktekzem (Anamnese, Epikutantest)
- gramnegative Follikulitis (Nachweis gramneg. Bakterien aus Pusteln)
- eosinophile Follikulitis (eosinophile Infiltrate in der Histologie, Eosinophilie im Blutbild, IgE)
- Folliculitis et Perifolliculitis capitis suffodiens et abscedens (Verteilung, Haarausfall, Abszesse)

- Demodikose (eher einseitig/asymmetrisch, Demodex-Nachweis, eher akute Dynamik)

### **16.3. Rosacea phymatosa**

Differentialdiagnosen:

- Lupus pernio/Sarkoidose (Serum-ACE-Konzentration, löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum, epitheloidzelliges Granulom in der Histologie)
- eosinophiles Granulom (Computertomographie, Immunhistochemie)

## 17. Dermokosmetik (Clanner-Engelshofen, Bernhard)

Kosmetische Mittel sind als Stoffe oder Gemische definiert, welche unter anderem dazu bestimmt sind, äußerlich am Körper des Menschen angewendet zu werden und deren Aufgabe es ist die die Haut zu reinigen, zu schützen, in gutem Zustand zu halten und deren Aussehen zu verändern <sup>311</sup>. In Bezug auf vorliegende Leitlinie wird in diesem Kapitel auf Kosmetika eingegangen, welche einen wesentlichen nicht-medikamentösen Beitrag zum erfolgreichen Management einer Rosazea leisten können. Hierbei ist der Einsatz von adäquaten Dermokosmetika entscheidend <sup>312-318</sup>, da nicht geeignete Kosmetika den Hautbefund mitunter sogar verschlechtern können. Im Idealfall sind sämtliche Hautreinigungs-, Hautpflege-, Sonnenschutzmittel und weitere Kosmetika während aktiver Krankheitsphasen und auch im schubfreien Intervall auf die Bedürfnisse der Haut angepasst.

Patienten sollte geraten werden, Produkte für empfindliche und sensible Haut zu bevorzugen oder Produkte, welche speziell für Patienten mit Rosazea empfohlen werden (medizinische Kosmetik).

Dermokosmetische Routinen sollten morgens und abends erfolgen, stets in der Reihenfolge: Reinigung, Pflege, Sonnenschutz (letzteres entfällt abends). Dieses System ist modular und lässt sich um Seren, Tonika und andere Schritte erweitern, jedoch sollte stets darauf geachtet werden die möglicherweise bereits irritierte Haut nicht zu überpflegen.

### 17.1. Reinigung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , die Haut schonend zu reinigen, d.h. mit lauwarmem Wasser, pH-hautneutralen Syndets und Trockentupfen.	↑↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , Irritationsfaktoren bei der Reinigung wie starkes Reiben, Peelings und durchblutungsfördernde oder adstringierende Stoffe zu meiden.	↑↑	100%

Die Reinigung der Haut sollte morgens und abends möglichst schonend erfolgen. Hierzu sollte aufgrund der möglichen Gefäßhyperreagibilität und Reizbarkeit der Haut immer lauwarmes Wasser verwendet werden und nur vorsichtig trocken getupft werden <sup>319</sup>.

Als waschaktive Substanzen sollten lediglich Syndets (synthetische Detergenzien) genutzt werden, die einen schwach sauren pH-Wert („hautneutraler“ pH-Wert) haben. Häufige kosmetisch genutzte, jedoch stärker irritierend wirkende Detergenzien wie Natriumlaurylsulfat, sollten vermieden werden

<sup>313,316,318-322</sup>. Weiterhin kann bereits durch die Anwendung von Wasser zur Reinigung ein wesentlicher Anteil von „natural moisturizing factors“ (NMFs) aus der Haut herausgelöst werden, was Patienten als unangenehmes Spannungsgefühl nach der Reinigung beschreiben (sog. rinse-off-Produkte). Diese NMFs, also Aminosäuren, Salze, Glycerin und Harnstoff, welche natürlich in der Haut vorkommen, können durch Produkte wie Reinigungsfluide oder Mizellenwasser, welche ohne zusätzliches Wasser zur Reinigung angewendet werden, geschont werden (sog. leave-on-Produkte).

Selbstverständlich sollten jedwede Irritationsfaktoren, wie starkes Reiben der Haut, zu grobe Waschlappen und Handtücher, mechanische oder chemische Peelings und auch durchblutungsfördernde sowie adstringierende Stoffe (Alkohol, ätherische Öle, Menthol, Kampfer, bestimmte Duftstoffe und Konservierungsmittel) gemieden werden <sup>313,318,323</sup>.

## 17.2. Pflege

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Rosazea <b>werden</b> leichte/hydrophile Hautpflegepräparate <b>empfohlen</b> .	↑↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Kosmetika mit aktiven Inhaltsstoffen zur Besserung der Beschwerden bei Rosazea <b>können empfohlen werden</b> .	↑	100%

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , reizende, durchblutungsfördernde Kosmetika zu meiden.	↑↑	100%

Zur Pflege der Haut bei Rosazea sollten galenische Formulierungen genutzt werden, welche eher hydrophil sind, bei Emulsionen sollten O/W-Typen (Öl-in-Wasser-Emulsion) und ein niedriger Öl-Anteil bevorzugt werden. Beispiele für Vehikel sind Hydrogele, Hydrodispersionsgele (Gelcremes), O/W-Cremes oder lamellare Cremes, letztere besonders dann, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Emulgatoren besteht <sup>313,320</sup>.

Ein zu hoher Öl-Anteil kann okklusiv wirken und daher die Beschwerden einer Rosazea zusätzlich verstärken <sup>324</sup>, eine adäquate Pflege kann jedoch einen fundamentalen Beitrag leisten das Auftreten von Symptomen wie Spannen, Brennen und Missempfindungen zu lindern <sup>316,318,319</sup>.

Vor allem in medizinischen Kosmetikprodukten aus der Apotheke sind zusätzlich noch „kosmetische Wirkstoffe“ bzw. Cosmeceuticals enthalten, also Inhaltsstoffe, für welche eine Wirksamkeit

proklamiert wird, die jedoch noch als Kosmetikum vermarktet werden dürfen. Hersteller vermarkten hier unter anderem Produkte mit anti-entzündlichen, hautberuhigenden und gefäßstabilisierenden Eigenschaften. Nur für wenige dieser Wirkstoffe, ist die Wirksamkeit bei Rosazea in klinischen Studien publiziert, wie etwa Retinaldehyd, Licochalcon A und Kinetin<sup>162,325,326</sup>. Auch zugesetzte UV-Filter, meist mit Lichtschutzfaktor 20 bis 30, dürfen bereits in der Pflege enthalten sein, können jedoch auch nachträglich aufgetragen werden (siehe nächster Abschnitt).

Ebenso wie bei der Reinigung sollen reizende Formulierungen gemieden werden, beispielsweise durchblutungsfördernde und „Anti-Ageing“-Kosmetika, sowie auch Kosmetika für trockene und atopische Haut (mit zu hohem Fettanteil) und für unreine Haut (häufig mit Glycolsäure oder Salicylsäure als Keratolytikum).

### 17.3. Sonnenschutz

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die tägliche Anwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzproduktes, das sowohl vor UV-A- als auch UV-B-Strahlen schützt, <b>wird empfohlen.</b>	↑↑	100%

Da häufig UV-Strahlung zu den Triggerfaktoren einer Rosazea zählt, wird allgemein die Anwendung eines ausreichenden Lichtschutzfaktors empfohlen. Dies gilt nicht nur für sonnige Tage im Sommer, sondern auch für wolkige Tage und die Wintermonate. Da das Gesicht höchstens mit einer Kopfbedeckung vor Sonneneinstrahlung geschützt und die Sonne nicht immer gemieden werden kann, sollte stets auch die Gesichtshaut mit kosmetischen Sonnenschutzprodukten geschützt werden. Diese können bereits in der Pflege integriert sein, jedoch meist nur mit mäßigem Lichtschutzfaktor (LSF 20-30). Daher ist bei einem geplanten längeren Aufenthalt im Freien ebenso die Anwendung von Sonnencremes mit hohem LSF zu empfehlen.

Neben einem geeigneten LSF im mittleren (LSF 20-30) bis hohen (LSF 50-50+) Bereich sollte hierbei auch auf die korrekte Anwendung, die chemische Beschaffenheit des UV-Filters und die Grundlage geachtet werden:

Die korrekte Anwendung beschreibt die ausreichende Applikation des Produktes auf allen sonnenexponierten Hautarealen und die rechtzeitige Erneuerung durch wiederholtes Auftragen. Die Sonnenschutzmittel schützen für eine begrenzte Dauer, die sich aus Eigenschutzzeit der Haut (je nach Hauttyp 5-30 Minuten) multipliziert mit dem LSF des Sonnenschutzproduktes errechnet. Sehr empfindliche Haut ist mit hohem LSF (50) also etwa 4 Stunden geschützt.

Die chemische Beschaffenheit des UV-Filters kann grob in mineralische/physikalische (Zinkoxid und Titandioxid) und organische/chemische (etwa 25 verschiedene derzeit in der EU zugelassen) eingeteilt werden. Letztere sind teilweise allergisierend und nicht photostabil, zudem penetrieren sie besser in

die Haut und können empfindliche Haut reizen <sup>327</sup>. Mineralische UV-Filter hinterlassen meist einen weißlichen Schleier auf der Haut; neuere Produkte mit mineralischen Nano-Partikeln von Zinkoxid oder Titandioxid können die Oberhaut penetrieren und sollten vorsichtshalber vermieden werden <sup>328</sup>.

Die Grundlage sollte wie im vorigen Abschnitt detailliert erläutert möglichst hydrophil und lipidarm sein. Aufgrund mangelnder Datenlage sollten mineralische UV-Filter bevorzugt werden und die Sonnenexposition der Gesichtshaut möglichst durch zusätzliche Maßnahmen minimiert werden.

#### 17.4. Weitere dermocosmetische Maßnahmen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> dekorative Kosmetik anzuwenden, wenn sie zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.	↑↑	100%

Generell sollten weitere kosmetische Maßnahmen immer möglichst sanft sein und keine Irritation hervorrufen.

Dekorative Kosmetik sollte nach Möglichkeit auf ein Minimum reduziert werden, um nicht unbedingt notwendige Reizung zu vermeiden. Häufig haben bereits die Pflegeprodukte für Rosazea eine grüne/grünliche Färbung um nach Applikation das Erythem der Haut zu kaschieren. Da die optische Beeinträchtigung einen großen Anteil an der Minderung der Lebensqualität von Patienten mit Rosazea hat, können solche Produkte diese signifikant verbessern <sup>329,330</sup>. Weiterhin sollte ebenso der Galenik der dekorativen Kosmetik Beachtung geschenkt werden, leichte Puder oder Cremes sollten gegenüber schwerer, lipidreicher Kosmetik (wie z.B. Camouflage-Kosmetik) bevorzugt werden, wenngleich letztere besser bestehende Erytheme abdecken.

Eine weitere kosmetische Akut-Maßnahme für Hautreizungen und Hitzegefühl bei Patienten mit Rosazea stellt Thermalwasser-Spray dar. Es wird bei Bedarf mehrfach täglich vom Patienten auf die gereizte Haut aufgesprüht und vermittelt durch die rasche Verdunstung ein Gefühl von Frische und Abkühlung. Zudem wurden in-vitro und in-vivo anti-entzündliche, anti-angiogenetische, beruhigende und Lebensqualität steigernde Effekte nachgewiesen <sup>331-335</sup>. Diese Effekte basieren wahrscheinlich auf der besonderen mineralischen und mikrobiellen Zusammensetzung dieser natürlichen Heilwässer.

Bei männlichen Patienten sollte stets auch die Rasur der Gesichtsbehaarung besprochen werden. Hierbei ist eine trockene Rasur der Nassrasur vorzuziehen, da letztere zu Mikrotraumen der Hautoberfläche und damit der Hautbarriere führt. Zudem sollten alkoholische Rasierwasser aufgrund ihrer reizenden Eigenschaften vermieden werden.

## IV. Limitationen der Leitlinie

Für die vorliegende Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der Rosazea erfolgte aufbauend auf der Leitlinie von Reinholz et al.<sup>336</sup> sowie einer unsystematischen Literaturrecherche durch die jeweils verantwortlichen Leitliniengruppenmitglieder der entsprechenden Kapitel.

## V. Forschungsbedarf

- Charakterisierung des Pathomechanismus der Inflammation auf molekularer Ebene und ggf. Zuordnung zu entsprechenden Subtypen (Clustering auf molekularer Ebene (Expressionslevel))
- Die genaue Differenzierung möglicher Entzündungskaskaden (Rolle von LL-37; Rolle der Proteasen; Pathogenetische Faktoren wie Alkohol und UV-Licht)
- Genetische Untersuchung der Erkrankung auf etwaige Risikofaktoren oder SNPs
- Aufklärung einer möglichen Assoziation zwischen Mikrobiom des Darmes und Rosazea
- Aufklärung des Zusammenhangs zwischen anderen Erkrankungen (z.B. neurologischen Erkrankungen) und Rosazea
- Identifizierung neuer Ansatzpunkte zur Therapie

## VI. Informationen zu dieser Leitlinie

### Projektdaten

**Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht**

Titel der Leitlinie:	Rosazea
Art der Anmeldung:	<input type="checkbox"/> neue Leitlinie x Upgrade oder <input type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: 013-065
Geplante Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e x S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	06.10.2016
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	05.10.2021
Gründe für die Themenwahl:	Update der aktuell bestehenden Leitlinie
Zielorientierung der Leitlinie:	Verbesserung der Qualität in der Versorgung von Patienten mit Rosazea
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	Lasertherapie der Haut
Anmeldung (Person):	PD Dr. Markus Reinholz
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Gesellschaft für Dermopharmazie (GD) Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD) Deutsche Rosazea-Hilfe e.V. Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Apotheker Benjamin M. L. M. Clanner-Engelshofen, M.Sc. biochem., B.Sc. chem. Martin Dittmann (qm@derma.de)
Leitlinienkoordination (Name):	Markus Reinholz Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Ludwig-Maximilians-Universität Frauenlobstr. 9-11 80337 München
Versorgungsbereich	ambulant / stationär / teilstationär, Prävention
Patientenzielgruppe	Patienten mit Rosazea
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Hautärzte, Augenärzte, Allgemeinärzte
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Nominaler Gruppenprozess, Konsensuskonferenz mit neutraler Moderation
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Leitliniensekretariat: Martin Dittmann Charité-Universitätsmedizin Berlin dEBM (Prof. Nast) Luisenstraße 2 10117 Berlin

### Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

**Tabelle 3: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe**

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
<b>Expertenkommission</b>		
Dr. Dominik Bernhard*		GD - Gesellschaft für Dermopharmazie
Dr. Dr. Benjamin Clanner-Engelshofen*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Michael J. Flaig*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Uwe Gieler*	Universitätsklinikum Giessen und Marburg – Standort Giessen, Fachbereich Humanmedizin der JLU Giessen	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
† Dr. Winfried Klövekorn	Hautarztpraxis Gilching	BVDD – Berufsverband der Deutschen Dermatologen
Dr. Anne-Charlotte Kuna*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
PD Dr. Severin Lächli*	Dermatologische Klinik Universitätsspital Zürich	SGDV – Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Prof. Dr. Percy Lehmann*	Hautklinik, Helios-Kliniken Wuppertal	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Uwe Pleyer*	Klinik für Augenheilkunde Charité	DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
PD Dr. Markus Reinholz*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft, BVDD – Berufsverband der Deutschen Dermatologen
Prof. Dr. Martin Schaller*	Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Helmut Schöfer*	Deutsche Klinik für Diagnostik, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Martin Steinhoff*	Hamad Medical Corporation, Qatar University Doha	DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Manfred Zierhut*	Universitäts-Augenklinik Tübingen	DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
<b>Patientenvertretung</b>		
Dipl.-Psych. Sonja Dargatz*		Deutsche Rosazea Hilfe e.V.
Thomas Schwennesen*		Deutsche Rosazea Hilfe e.V.
<b>Methodiker*In</b>		
Dr. Ricardo Niklas Werner	Division of Evidence-Based Medicine - Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	
Dr. Maria Kinberger	Division of Evidence-Based Medicine - Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	
* stimmberechtigt		

### **Hinweise zur Anwendung von Leitlinien**

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

### **Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie**

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen in Klinik und Praxis sowie Ophthalmologen, die an der Behandlung von Rosazea-Patienten beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Ziel der Leitlinie ist es, Entscheidungshilfe zur Behandlung des komplexen Krankheitsbildes zu sein.

### **Beteiligung von Interessengruppen**

Die Autorengruppe der Leitlinie setzte sich aus Expert\*innen der Bereiche der Dermatologie, der Augenheilkunde und der Pharmakotherapie zusammen, welche von den entsprechenden Fachgesellschaften nominiert wurden. Die Interessen der Patient\*innen wurden durch zwei, von der Deutschen Rosazea-Hilfe e.V. nominierten, Vertreter\*innen vertreten. Diese hatten bei der Konsensuskonferenz jeweils ein Stimmrecht.

### **Finanzierung**

Die Finanzierung der Aktualisierung dieser S2k-Leitlinie erfolgte durch Mittel der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

## Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenskonflikte wurden mit Hilfe des AWMF-Formulars von allen, an der Leitlinie beteiligten, Personen erfasst. Anschließend erfolgte eine Klassifikation und Bewertung der Interessenskonflikte nach den Regeln der AWMF durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) nach den folgenden Kriterien:

- **Kein:** Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie
- **Gering:** Persönliche Honorare  $\leq 1.500$  € pro Jahr (im Durchschnitt), Forschungsmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- **Moderat:** Persönliche Honorare  $> 1.500$  € und  $\leq 15.000$  € pro Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- **Gravierend:** Persönliche Honorare  $> 15.000$  € pro Jahr (im Durchschnitt) oder Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie

Es war geplant, Personen mit gravierenden Interessenskonflikten von der Leitlinienentwicklung auszuschließen. Da jedoch keiner der Beteiligten gravierende Interessenskonflikte angab, kam es folglich zu keinem Ausschluss. Die Bewertung der Interessenskonflikt wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz am 04.10.2021 vorgestellt. Eine geplante Diskussion dieser fand nicht statt, da keiner der Beteiligten Einwände hervorbrachte. Beteiligte mit moderaten Interessenskonflikte erhielten in den entsprechenden Bereichen der Leitlinie (Therapieempfehlungen) kein Stimmrecht. Eine vollständige Darstellung der Interessenskonflikterklärungen ist im Anhang zu finden.

## VII. Methodik

### **Literaturrecherche**

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expertengruppe selbst.

### **Auswahl und Bewertung der Evidenz**

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

### **Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz**

Im Rahmen einer digitalen Konsensuskonferenz am 04.10.2021 wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Dr. Ricardo Niklas Werner moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von den Gruppenmitgliedern diskutiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Diskussion, falls nötig eine Vorherabstimmung mit anschließender weiterer Debatte sowie darauffolgend die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Bei Abstimmung der Therapieempfehlungen wurden den Experten, die moderate Interessenskonflikte erklärt hatten, das Stimmrecht entzogen. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). 29 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden, 3 Empfehlungen mit „Konsens“ und eine Empfehlung mit „mehrheitlicher Zustimmung“ (> 50% Zustimmung). Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert.

### **Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik**

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014 <sup>337</sup>)**

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“wird empfohlen“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“kann empfohlen werden“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen des individuellen Patienten widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“wird nicht empfohlen“	↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

### **Begutachtung der Leitlinie**

Am 28.01.2022 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen.

Die Freigabe durch die Vorstände der anderen beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte bis zum 27.01.2022.

### **Pilotierung, Evaluierung und Implementierung**

Da die Implementierung ein maßgeblich am Erfolg einer Leitlinie, beteiligt ist, wird ein umfangreiches Implementierungsprogramm initiiert. Zur möglichst breiten Disseminierung ist eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) vorgesehen. Weitere Implementierungsmaßnahmen erfolgen über das Implementierungsprogramm der Leitlinienkommission und über Aktivitäten der Mitglieder der Leitliniengruppe selbst.

### **Aktualisierung der Leitlinie**

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2026. Ansprechpartner für eine Aktualisierung der Leitlinie sind PD Dr. Markus Reinholz ([markus.reinholz@med.lmu.de](mailto:markus.reinholz@med.lmu.de)) und Dr. Benjamin Clanner-Engelshofen ([bclanner@med.lmu.de](mailto:bclanner@med.lmu.de)).

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

### **Verwertungsrechte**

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

## X. Referenzen

1. Schaller M, Schofer H, Homey B, et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges.* Dec 2016;14 Suppl 6:17-27. doi:10.1111/ddg.13143
2. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol.* Sep 2012;167(3):598-605. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x
3. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* Aug 2018;179(2):282-289. doi:10.1111/bjd.16481
4. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol.* Oct 2011;165(4):865-73. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10436.x
5. Tan J, Schofer H, Araviiskaia E, et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2016;30(3):428-34. doi:10.1111/jdv.13556
6. Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. *Cutis.* Jul 2016;98(1):49-53.
7. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* Nov 2005;53(5):918-9. doi:10.1016/j.jaad.2005.05.018
8. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* May 2010;90(3):269-73. doi:10.2340/00015555-0856
9. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol.* Jun 2019;80(6):1722-1729 e7. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.049
10. Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Feb 2011;25(2):188-200. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x
11. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology.* Nov 1997;104(11):1863-7.
12. Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Dermatol.* Dec 1953;65(12):458-63. doi:10.1111/j.1365-2133.1953.tb13185.x
13. Van Steensel MAM, Badeloe S, Winnepenninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, Van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Experimental Dermatology.* 2008;17(12):1057-1058. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00753.x>
14. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* Aug 2007;13(8):975-80. doi:10.1038/nm1616
15. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc.* Dec 2011;15(1):12-5. doi:10.1038/jidsymp.2011.4
16. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol.* Aug 2017;26(8):659-667. doi:10.1111/exd.13143
17. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* Dec 2013;69(6 Suppl 1):S15-26. doi:10.1016/j.jaad.2013.04.045
18. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol.* Nov 2015;151(11):1213-9. doi:10.1001/jamadermatol.2015.2230
19. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* Aug 2006;22(4):208-10. doi:10.1111/j.1600-0781.2006.00220.x
20. Chang ALS, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* Jun 2015;135(6):1548-1555. doi:10.1038/jid.2015.53
21. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E, Kourmouli N, Veletza S. Assessment of Tachykinin Receptor 3' Gene Polymorphism rs3733631 in Rosacea. *Int Sch Res Notices.* 2015;2015:469402. doi:10.1155/2015/469402
22. Jarmuda S, O'Reilly N, Žaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of

- Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. Nov 2012;61(Pt 11):1504-1510. doi:10.1099/jmm.0.048090-0
23. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc*. Dec 2011;15(1):2-11. doi:10.1038/jidsymp.2011.7
  24. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol*. Apr 2012;132(4):1253-62. doi:10.1038/jid.2011.424
  25. Moore C, Cevikbas F, Pasolli HA, et al. UVB radiation generates sunburn pain and affects skin by activating epidermal TRPV4 ion channels and triggering endothelin-1 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 20 2013;110(34):E3225-34. doi:10.1073/pnas.1312933110
  26. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Mar 1993;28(3):443-8. doi:10.1016/0190-9622(93)70065-2
  27. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*. Jun 1993;128(6):650-9. doi:10.1111/j.1365-2133.1993.tb00261.x
  28. Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. Dec 2012;21(12):906-10. doi:10.1111/exd.12030
  29. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, Falay T, Inan Yuksel E, Sarikaya E. Demodex mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatol*. May 2017;58(2):e26-e30. doi:10.1111/ajd.12452
  30. Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jan 2012;26(1):19-28. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04310.x
  31. Forton FMN, De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2018;32(6):1011-1016. doi:10.1111/jdv.14885
  32. Sattler EC, Hoffmann VS, Ruzicka T, Braunmühl TV, Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol*. Jul 2015;173(1):69-75. doi:10.1111/bjd.13783
  33. Steinhoff M, Buddenkotte J, Shpacovitch V, et al. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. *Endocr Rev*. Feb 2005;26(1):1-43. doi:10.1210/er.2003-0025
  34. Koller B, Müller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One*. Feb 24 2011;6(2):e16594. doi:10.1371/journal.pone.0016594
  35. Buhl T, Sulk M, Nowak P, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol*. Sep 2015;135(9):2198-2208. doi:10.1038/jid.2015.141
  36. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc*. Dec 2011;15(1):53-62. doi:10.1038/jidsymp.2011.6
  37. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. Jun 2004;150(6):1136-41. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05985.x
  38. S NR, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol*. Aug 2014;171(2):259-66. doi:10.1111/bjd.12770
  39. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med*. Feb 2000;6(2):151-8. doi:10.1038/72247
  40. Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. *Nat Med*. Jul 2001;7(7):821-6. doi:10.1038/89945
  41. Shpacovitch VM, Brzoska T, Buddenkotte J, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce cytokine release and activation of nuclear transcription factor kappaB in human dermal

- microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol*. Feb 2002;118(2):380-5. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01658.x
42. Buddenkotte J, Stroh C, Engels IH, et al. Agonists of proteinase-activated receptor-2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-kappa B. *J Invest Dermatol*. Jan 2005;124(1):38-45. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23539.x
43. Moormann C, Artuc M, Pohl E, et al. Functional characterization and expression analysis of the proteinase-activated receptor-2 in human cutaneous mast cells. *J Invest Dermatol*. Apr 2006;126(4):746-55. doi:10.1038/sj.jid.5700169
44. Kim JY, Kim YJ, Lim BJ, Sohn HJ, Shin D, Oh SH. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J*. Nov 2014;55(6):1648-55. doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648
45. Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea--treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Aug 2006;244(8):957-62. doi:10.1007/s00417-005-0212-3
46. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. Jan 15 2008;75(2):346-59. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.004
47. Jones DA. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic Acid. *J Clin Aesthet Dermatol*. Jan 2009;2(1):26-30.
48. Kohchi C, Inagawa H, Nishizawa T, Soma G. ROS and innate immunity. *Anticancer Res*. Mar 2009;29(3):817-21.
49. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 2011;25(5):544-8. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03825.x
50. Rufli T, Büchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. *Dermatologica*. 1984;169(1):1-5. doi:10.1159/000249558
51. Brown TT, Choi EY, Thomas DG, Hristov AC, Chan MP. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. *J Am Acad Dermatol*. Jul 2014;71(1):100-7. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.892
52. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2001;15(5):441-4. doi:10.1046/j.1468-3083.2001.00331.x
53. Basta-Juzbasić A, Subić JS, Ljubojević S. *Demodex folliculorum* in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clin Dermatol*. Mar-Apr 2002;20(2):135-40. doi:10.1016/s0738-081x(01)00244-9
54. Teraki Y, Hitomi K, Sato Y, Izaki S. Tacrolimus-induced rosacea-like dermatitis: a clinical analysis of 16 cases associated with tacrolimus ointment application. *Dermatology*. 2012;224(4):309-14. doi:10.1159/000338693
55. McFadden JP, Powles AV, Walker M. Rosacea induced by PUVA therapy. *Br J Dermatol*. Sep 1989;121(3):413. doi:10.1111/j.1365-2133.1989.tb01440.x
56. Salzer S, Ruzicka T, Schaubert J. Face-to-face with anti-inflammatory therapy for rosacea. *Exp Dermatol*. Jun 2014;23(6):379-81. doi:10.1111/exd.12401
57. Drummond PD, Su D. Endothelial and axon reflex vasodilatation to acetylcholine in rosacea-affected skin. *Arch Dermatol Res*. Mar 2012;304(2):133-7. doi:10.1007/s00403-011-1177-1
58. Gerber PA, Bühren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc*. Dec 2011;15(1):40-7. doi:10.1038/jidsymp.2011.9
59. Seeliger S, Buddenkotte J, Schmidt-Choudhury A, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: an important vascular regulator in human skin in vivo. *Am J Pathol*. Nov 2010;177(5):2563-75. doi:10.2353/ajpath.2010.090941
60. Moura AKA, Guedes F, Rivitti-Machado MC, Sotto MN. Innate immunity in rosacea. Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, Toll-like receptors and inducible oxide nitric synthase (iNOS) expression in skin specimens: case-control study. *Arch Dermatol Res*. Mar 2018;310(2):139-146. doi:10.1007/s00403-018-1806-z

61. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol.* Jun 15 2016;96(5):579-86. doi:10.2340/00015555-2335
62. Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* Dec 2002;16(6):622-53. doi:10.1016/s0889-1591(02)00021-1
63. Metzler-Wilson K, Toma K, Sammons DL, et al. Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients. *J Neurophysiol.* Sep 2015;114(3):1530-7. doi:10.1152/jn.00458.2015
64. Kim JE, Cho BK, Cho DH, Park HJ. Expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity. *Acta Derm Venereol.* Jul 6 2013;93(4):387-93. doi:10.2340/00015555-1557
65. Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* Nov 2003;139(11):1479-88. doi:10.1001/archderm.139.11.1479
66. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc.* Dec 2011;15(1):33-9. doi:10.1038/jidsymp.2011.8
67. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* Mar 2011;131(3):688-97. doi:10.1038/jid.2010.351
68. Ozlu E, Karadag AS, Ozkanli S, et al. Comparison of TLR-2, TLR-4, and antimicrobial peptide levels in different lesions of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol.* Dec 2016;35(4):300-9. doi:10.3109/15569527.2015.1120742
69. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* Dec 2013;69(6):1025-32. doi:10.1016/j.jaad.2013.08.006
70. Ciccarese G, Parodi A, Rebora A, Drago F. The usefulness of investigating the possible underlying conditions in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2018;32(3):e88-e89. doi:10.1111/jdv.14547
71. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jul 2008;6(7):759-64. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.054
72. Drago F, De Col E, Agnoletti AF, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: A 3-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* Sep 2016;75(3):e113-e115. doi:10.1016/j.jaad.2016.01.059
73. Drago F, Ciccarese G, Parodi A. Effects of the treatment for small intestine bacterial overgrowth on rosacea. *J Dermatol.* Dec 2017;44(12):e321. doi:10.1111/1346-8138.13985
74. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol.* Nov 2014;134(11):2728-2736. doi:10.1038/jid.2014.222
75. 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.* Apr 2002;46(4):584-7. doi:10.1067/mjd.2002.120625
76. Zierl S, Guertler A, Hildebrand JA, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. *Eur J Dermatol.* Dec 21 2021;doi:10.1684/ejd.2021.4165
77. Gieler U, Kupfer J, Niemeier V, Brosig B. Psyche and skin: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2003;17(2):128-30. doi:10.1046/j.1468-3083.2003.00618.x
78. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* May 2005;19(3):273-85. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01216.x
79. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, et al. Pathogenese und Klinik der Rosazea als Schlüssel für eine symptomorientierte Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* Dec 2016;14 Suppl 6:4-16. doi:10.1111/ddg.13139\_g
80. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea CONsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.*

May 2020;182(5):1269-1276. doi:10.1111/bjd.18420

81. B. M. Akne und Rosazea. *Dermatologie und Venerologie*. 2012;
82. Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. *Dermatology*. 1994;188(4):251-4. doi:10.1159/000247160
83. Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? *Arch Dermatol*. Dec 1992;128(12):1611-7. doi:10.1001/archderm.128.12.1611
84. Lehmann P. [Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy]. *Hautarzt*. Sep 2005;56(9):871-85; quiz 886-7. Rosacea Klinik, Pathogenese, Therapie. doi:10.1007/s00105-005-1009-3
85. Leyden JJ, Thew M, Kligman AM. Steroid rosacea. *Arch Dermatol*. Oct 1974;110(4):619-22.
86. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *The oncologist*. 2012;17(4):555-68. doi:10.1634/theoncologist.2011-0365
87. Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs*. Aug 2015;75(12):1335-48. doi:10.1007/s40265-015-0434-6
88. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights. *Skin appendage disorders*. Mar 2015;1(1):31-7. doi:10.1159/000371821
89. Gerber PA, Meller S, Eames T, et al. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *European journal of medical research*. Feb 23 2012;17:4. doi:10.1186/2047-783x-17-4
90. Jansen T. Gramnegative Follikulitis als Begleitkomplikation bei Rosazea. *Acta Derm Venereol*. 1994;
91. Holzle E, Jansen T, Plewig G. [Morbihan disease--chronic persistent erythema and edema of the face]. *Hautarzt*. Nov 1995;46(11):796-8. Morbus Morbihan--Chronisch persistierendes Erythem und Odem des Gesichts.
92. Okubo A, Takahashi K, Akasaka T, Amano H. Four cases of Morbihan disease successfully treated with doxycycline. *J Dermatol*. Jun 2017;44(6):713-716. doi:10.1111/1346-8138.13756
93. Vasconcelos RC, Eid NT, Eid RT, Moriya FS, Braga BB, Michalany AO. Morbihan syndrome: a case report and literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*. Sep-Oct 2016;91(5 suppl 1):157-159. doi:10.1590/abd1806-4841.20164291
94. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatologic therapy*. Jul-Aug 2006;19(4):196-201. doi:10.1111/j.1529-8019.2006.00075.x
95. Firooz A, Firoozabadi MR, Dowlati Y. Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year-old girl with oral isotretinoin. *Int J Dermatol*. Mar 2001;40(3):203-5.
96. Gajewska M. Rosacea of common male baldness. *Br J Dermatol*. Jul 1975;93(1):63-6.
97. Oberholzer PA, Nobbe S, Kolm I, Kerl K, Kamarachev J, Trueb RM. Red scalp disease--a rosacea-like dermatosis of the scalp? Successful therapy with oral tetracycline. *Dermatology*. 2009;219(2):179-81. doi:10.1159/000228319
98. Wong CS, Kirby B. Demodicidosis in scalp rosacea? *Clin Exp Dermatol*. May 2004;29(3):318-9. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01534.x
99. Thestrup-Pedersen K, Hjorth N. [Red scalp. A previously undescribed disease of the scalp?]. *Ugeskrift for laeger*. Aug 03 1987;149(32):2141-2. Rod skalp. En ikke tidligere beskrevet harbundssygdom?
100. Narang T, Kumaran MS, Dogra S, Saikia UN, Kumar B. Red scrotum syndrome: idiopathic neurovascular phenomenon or steroid addiction? *Sexual health*. Nov 2013;10(5):452-5. doi:10.1071/sh13052
101. Wollina U. Red scrotum syndrome. *Journal of dermatological case reports*. Sep 21 2011;5(3):38-41. doi:10.3315/jdcr.2011.1072
102. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology. 5th edition by James W. Patterson*.
103. Kerl H, Kokol H, Requena L. *Diagnostic cutaneous Pathology. VOL II*.

104. Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous rosacea. *Arch Dermatol*. Feb 1970;101(2):206-11.
105. Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Dec 1991;25(6 Pt 1):1038-43. doi:10.1016/0190-9622(91)70304-k
106. Acker DW, Helwig EB. Rhinophyma with carcinoma. *Arch Dermatol*. Mar 1967;95(3):250-4.
107. Tope WD, Sanguenza OP. Rhinophyma's fibrous variant. Histopathology and immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. Jun 1994;16(3):307-10.
108. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:159-77. doi:10.2147/ccid.S58940
109. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. May 2015;72(5):761-70; quiz 771-2. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.027
110. Esser C, Bargaen I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T, Krutmann J. Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin Immunopathol*. Nov 2013;35(6):677-91. doi:10.1007/s00281-013-0394-4
111. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. Dec 2016;14 Suppl 6:4-15. doi:10.1111/ddg.13139
112. 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*. Jul 2010;8(7):505-15. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x
113. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. Feb 2017;176(2):431-438. doi:10.1111/bjd.15122
114. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. Jul 2019;181(1):65-79. doi:10.1111/bjd.17590
115. Williamson T, Cheng WY, McCormick N, Vekeman F. Patient Preferences and Therapeutic Satisfaction with Topical Agents for Rosacea: A Survey-Based Study. *Am Health Drug Benefits*. Apr 2018;11(2):97-106.
116. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2018;78(1):148-155. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.037
117. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. Mar 2012;166(3):633-41. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10716.x
118. Fowler J, Jr., Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. Jun 1 2013;12(6):650-6.
119. Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. Jan 2014;13(1):56-61.
120. Piwnica D, Rosignoli C, de Ménonville ST, et al. Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective  $\alpha$ -adrenergic receptor agonist brimonidine. *J Dermatol Sci*. Jul 2014;75(1):49-54. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.04.002
121. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 28 2015;2015(4):Cd003262. doi:10.1002/14651858.CD003262.pub5
122. Gold LS, Papp K, Lynde C, et al. Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *J Drugs Dermatol*. Sep 1 2017;16(9):909-916.
123. Gold LM, Draelos ZD. New and Emerging Treatments for Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. Dec

2015;16(6):457-61. doi:10.1007/s40257-015-0156-2

124. Patel NU, Shukla S, Zaki J, Feldman SR. Oxymetazoline hydrochloride cream for facial erythema associated with rosacea. *Expert Rev Clin Pharmacol*. Oct 2017;10(10):1049-1054. doi:10.1080/17512433.2017.1370370

125. Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA, et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2018;78(6):1156-1163. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.027

126. Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD, et al. Pivotal Trial of the Efficacy and Safety of Oxymetazoline Cream 1.0% for the Treatment of Persistent Facial Erythema Associated With Rosacea: Findings from the First REVEAL Trial. *J Drugs Dermatol*. Jan 1 2018;17(1):97-105.

127. Okwundu N, Cline A, Feldman SR. Difference in vasoconstrictors: oxymetazoline vs. brimonidine. *J Dermatolog Treat*. Mar 2021;32(2):137-143. doi:10.1080/09546634.2019.1639606

128. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2014;71(5):973-80. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.036

129. Layton AM, Schaller M, Homey B, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Dec 2015;29(12):2405-10. doi:10.1111/jdv.13305

130. Bjerke J, Nyfors A, Austad J, et al. METRONIDAZOLE (ELYZOL) 1-PERCENT CREAM V PLACEBO CREAM IN THE TREATMENT OF ROSACEA. *Clinical Trials Journal*. 1989;26(3):187-194.

131. Breneman D, Stewart D, Hevia O, Hino P, Drake L. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. *Cutis*. 1998;61(1):44-47.

132. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2001;45(5):723-30. doi:10.1067/mjd.2001.116219

133. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol*. Apr 2006;5(4):317-9.

134. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1999;40(6 Pt 1):961-5. doi:10.1016/s0190-9622(99)70085-x

135. 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*. Nov 2003;139(11):1444-50. doi:10.1001/archderm.139.11.1444

136. 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*. Apr 2006;77(4 Suppl):3-11.

137. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. Apr 2015;172(4):1103-10. doi:10.1111/bjd.13408

138. Del Rosso JQ, Kircik LH. Update on the management of rosacea: a status report on the current role and new horizons with topical azelaic acid. *J Drugs Dermatol*. Dec 2014;13(12):s101-7.

139. Del Rosso JQ. Azelaic Acid Topical Formulations: Differentiation of 15% Gel and 15% Foam. *J Clin Aesthet Dermatol*. Mar 2017;10(3):37-40.

140. Draelos ZD, Elewski B, Staedtler G, Havlickova B. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. Dec 2013;92(6):306-17.

141. Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J Dermatol*. May 2007;46(5):533-8. doi:10.1111/j.1365-4632.2005.02769.x

142. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2003;48(6):836-45. doi:10.1067/mjd.2003.308

143. Bjerke R, Fyrand O, Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its

- vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. *Acta Derm Venereol.* Nov 1999;79(6):456-9. doi:10.1080/000155599750009906
144. Leyer A, Rieg G, Müller M, Schöfer H, Stille W. Ivermectin zur Behandlung der Skabies norwegica bei AIDS Patienten. Ein neues Therapiekonzept - dargestellt an 2 Fallbeispielen. *AIDS-FORSCHUNG (AIFO)*. 1994;9:608.
145. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol.* Aug 2010;146(8):896-902. doi:10.1001/archdermatol.2010.196
146. Stein L, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* Mar 2014;13(3):316-23.
147. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol.* Nov 2014;13(11):1380-6.
148. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, et al. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* May 2016;30(5):829-36. doi:10.1111/jdv.13537
149. Schaller M, Kemény L, Havlickova B, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol.* Feb 2020;82(2):336-343. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.063
150. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* Jul 2021;22(4):457-465. doi:10.1007/s40257-021-00595-7
151. Webster G, Draelos ZD, Graber E, et al. A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* Sep 2020;183(3):471-479. doi:10.1111/bjd.18857
152. Mrowietz U, Kedem TH, Keynan R, et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol.* Jun 2018;19(3):427-436. doi:10.1007/s40257-017-0339-0
153. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* May 2020;82(5):1166-1173. doi:10.1016/j.jaad.2020.01.043
154. Signore RJ. A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazole gel in acne rosacea. *Cutis.* Sep 1995;56(3):177-9.
155. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology.* 2002;205(3):265-70. doi:10.1159/000065849
156. Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, Naraghi Z, Jebraeili R. Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Dec 2016;30(12):2105-2117. doi:10.1111/jdv.13801
157. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol.* Jan 1993;32(1):65-7. doi:10.1111/j.1365-4362.1993.tb00974.x
158. Martel P, Jarratt M, Weiss J, Carlván I. Lack of significant anti-inflammatory activity with clindamycin in the treatment of rosacea: results of 2 randomized, vehicle-controlled trials. *Cutis.* Jul 2017;100(1):53-58.
159. Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. *J Drugs Dermatol.* Mar 2012;11(3):333-9.
160. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, Eştürk E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment

- of rosacea. *Int J Dermatol*. Mar 2005;44(3):252-5. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02130.x
161. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(6):287-94. doi:10.1159/000235550
162. Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology*. 1999;199 Suppl 1:53-6. doi:10.1159/000051380
163. Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2009;23(2):239-40. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02822.x
164. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2004;50(1):107-8. doi:10.1016/s0190-9622(03)02157-1
165. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2004;51(4):499-512; quiz 513-4. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.033
166. Lee DH, Li K, Suh DH. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid-induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial. *Br J Dermatol*. May 2008;158(5):1069-76. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08496.x
167. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol*. Feb 2005;152(2):396-9. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06404.x
168. Cunha PR, Rossi AB. Pimecrolimus cream 1% is effective in a case of granulomatous rosacea. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):71-2. doi:10.1080/00015550510043975
169. Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, Muhtar S, Tekin NS, Cinar S. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. *Clin Exp Dermatol*. Apr 2010;35(3):251-6. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03427.x
170. Kim MB, Kim GW, Park HJ, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. Dec 2011;38(12):1135-9. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01223.x
171. Hu L, Alexander C, Velez NF, et al. Severe Tacrolimus-Induced Granulomatous Rosacea Recalcitrant to Oral Tetracyclines. *J Drugs Dermatol*. Jun 2015;14(6):628-30.
172. El-Heis S, Buckley DA. Rosacea-like eruption due to topical pimecrolimus. *Dermatol Online J*. May 18 2015;21(5)
173. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afşar FS. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol*. Aug 2004;31(8):610-7. doi:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00566.x
174. Leyden JJ. Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of rosacea with encapsulated benzoyl peroxide gel. *J Drugs Dermatol*. Jun 2014;13(6):685-8.
175. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol*. Jun 1998;134(6):679-83. doi:10.1001/archderm.134.6.679
176. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol*. Dec 1966;78(12):649-52. doi:10.1111/j.1365-2133.1966.tb12168.x
177. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett*. Mar 2007;12(2):1-5, 9.
178. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2006;54(2):258-65. doi:10.1016/j.jaad.2005.10.004
179. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol*. May 2012;132(5):1435-42. doi:10.1038/jid.2012.14
180. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis*. Nov 1991;48(5):411-7.
181. Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)*. Jan 2007;43(1):27-34. doi:10.1358/dot.2007.43.1.1025697
182. McKeage K, Deeks ED. Doxycycline 40 mg capsules (30 mg immediate-release/10 mg delayed-release beads): anti-inflammatory dose in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):217-22. doi:10.2165/11204850-000000000-00000
183. 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*. May 2007;56(5):791-802. doi:10.1016/j.jaad.2006.11.021

184. 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*. Jun 2008;7(6):573-6.
185. Pfeiffer I, Borelli C, Zierhut M, Schaller M. Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. *J Dtsch Dermatol Ges*. Nov 2011;9(11):904-7. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07723.x
186. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, Pfeiffer I, Schaller M, Zierhut M. Treatment of ocular rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea*. Mar 2014;33(3):257-60. doi:10.1097/ico.000000000000051
187. van der Linden MMD, van Ratingen AR, van Rappard DC, Nieuwenburg SA, Spuls PI. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol*. Jun 2017;176(6):1465-1474. doi:10.1111/bjd.15155
188. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther*. Sep 2005;27(9):1329-42. doi:10.1016/j.clinthera.2005.09.005
189. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol*. Jun 2012;166(6):1333-41. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10845.x
190. Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. Dec 1997;36(12):942-6. doi:10.1046/j.1365-4362.1997.00301.x
191. 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*. May 2009;23(5):544-9. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03132.x
192. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol*. Mar 2008;47(3):284-8. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03445.x
193. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet*. Jun 5 1976;1(7971):1211-2. doi:10.1016/s0140-6736(76)92160-7
194. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol*. Apr 1980;102(4):443-5. doi:10.1111/j.1365-2133.1980.tb06558.x
195. Marks R, Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. A controlled trial. *Lancet*. Nov 13 1971;2(7733):1049-52. doi:10.1016/s0140-6736(71)90376-x
196. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2015*. Thomas Karow; 2014.
197. Nikolowski J, Plewig G. [Rosacea. Oral therapy with 13-cis retinoic acid]. *Hautarzt*. Dec 1980;31(12):660-1. Rosazea. Orale Behandlung mit 13-cis-Retinsäure.
198. Schmidt JB, Raff M. [13-Cis-retinoic acid: a new form of treatment of rosacea (author's transl)]. *Wien Klin Wochenschr*. Mar 5 1982;94(5):115-8. 13-cis-Retinsäure: Eine neue Behandlungsform der Rosazea.
199. Marsden JR, Shuster S, Neugebauer M. Response of rosacea to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol*. Sep 1984;9(5):484-8. doi:10.1111/j.1365-2230.1984.tb00842.x
200. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol*. Dec 1986;25(10):660-3. doi:10.1111/j.1365-4362.1986.tb04533.x
201. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol*. Jul 1998;134(7):884-5. doi:10.1001/archderm.134.7.884
202. Jansen T, Regele D, Schirren CG, Trautner B, Plewig G. [Persistent erythema and edema of the face associated with rosacea and lymph vessel dysplasia]. *Hautarzt*. Dec 1998;49(12):932-5. Persistierendes Erythem und Odem des Gesichts bei Rosazea und Lymphgefäßdysplasie. doi:10.1007/s001050050851
203. Bostanci O, Borelli C, Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. Jul 2010;90(4):409-10. doi:10.2340/00015555-0888
204. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*. Jun 2016;136(6):1124-

1129. doi:10.1016/j.jid.2016.01.025

205. Melnik B, Jansen T. *Akne und Rosazea. In: Dermatologie und Venerologie. 6th Edition. Plewig G,*

*Landthaler M, Burgdorf W, et al. Springer; 2012:1197-1229.*

206. Hsu CC, Lee JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective  $\beta$ -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol.* Sep 2012;67(3):491-3. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.017

207. Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. *J Dermatolog Treat.* May 2018;29(3):310-313. doi:10.1080/09546634.2017.1360991

208. Craige H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol.* Nov 2005;53(5):881-4. doi:10.1016/j.jaad.2005.07.021

209. Fowler JF, Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* Jun 2007;6(6):641-5.

210. Sanchez J, Somolinos AL, Almodóvar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* Nov 2005;53(5):791-7. doi:10.1016/j.jaad.2005.04.069

211. Del Rosso JQ, Bruce S, Jarratt M, Menter A, Staedtler G. Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol.* Jun 2010;9(6):607-13.

212. Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, Rich P. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol.* Jul 2009;8(7):639-48.

213. Bhatia ND, Del Rosso JQ. Optimal management of papulopustular rosacea: rationale for combination therapy. *J Drugs Dermatol.* Jul 2012;11(7):838-44.

214. Nybaek H, Jemec GB. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. *Dermatology.* 2005;211(2):135-8. doi:10.1159/000086443

215. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Oct 2007;21(9):1199-202. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02219.x

216. Fan L, Yin R, Lan T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* Dec 2018;24:82-87. doi:10.1016/j.pdpdt.2018.08.005

217. Sun Y, Chen L, Zhang Y, Gao X, Wu Y, Chen H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in Chinese patients with Rosacea. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(4):196-200. doi:10.1080/14764172.2018.1502455

218. Maisch T, Szeimies RM, Jori G, Abels C. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci.* Oct 2004;3(10):907-17. doi:10.1039/b407622b

219. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* Nov 2011;138 Suppl 3:S219-22. doi:10.1016/s0151-9638(11)70094-1

220. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* Jun 2009;35(6):920-8. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01156.x

221. 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.* Sep 2008;159(3):628-32. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08702.x

222. Goldberg DJ. Lasers and light sources for rosacea. *Cutis.* Mar 2005;75(3 Suppl):22-6; discussion 33-6.

223. Bahmer F, Drosner M, Hohenleutner U, et al. Recommendation for laser and intense pulsed light (IPL) therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* Nov 2007;5(11):1036-42. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06513.x

224. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HA. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg.* Oct 2005;31(10):1285-9. doi:10.1111/j.1524-4725.2005.31204

225. Goon PK, Dalal M, Peart FC. The gold standard for decortication of rhinophyma: combined erbium-YAG/CO<sub>2</sub> laser. *Aesthetic Plast Surg.* Nov-Dec 2004;28(6):456-60. doi:10.1007/s00266-004-0012-x
226. Sadick H, Riedel F, Bran G. [Rhinophyma in rosacea. What does surgery achieve?]. *Hautarzt.* Nov 2011;62(11):834-41. Rhinophym bei Rosazea. Was leistet die operative Therapie? doi:10.1007/s00105-011-2146-5
227. Petres J. [Therapy of rhinophyma]. *Hautarzt.* Aug 1985;36(8):433-5. Therapie des Rhinophyms.
228. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis.* 2021;27:323-353.
229. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea.* Apr 2003;22(3):230-3. doi:10.1097/00003226-200304000-00009
230. Vieira AC, Höfling-Lima AL, Mannis MJ. Ocular rosacea--a review. *Arq Bras Oftalmol.* Oct 2012;75(5):363-9. doi:10.1590/s0004-27492012000500016
231. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry.* Feb 2011;82(2):92-103. doi:10.1016/j.optm.2010.01.015
232. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Dec 2011;25(12):1428-31. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.03995.x
233. Keshtcar-Jafari A, Akhyani M, Ehsani AH, et al. Correlation of the severity of cutaneous rosacea with ocular rosacea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* Jul-Aug 2009;75(4):405-6. doi:10.4103/0378-6323.53146
234. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea.* May 2015;34(5):497-9. doi:10.1097/ico.0000000000000393
235. Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, et al. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Curr Eye Res.* Aug 2016;41(8):1029-1034. doi:10.3109/02713683.2015.1088953
236. Knop E, Knop N, Brewitt H, et al. [Meibomian glands : part III. Dysfunction - argument for a discrete disease entity and as an important cause of dry eye]. *Ophthalmologe.* Nov 2009;106(11):966-79. Meibom-Drüsen : Teil III: Dysfunktion (MGD) - Plädoyer für ein eigenständiges Krankheitsbild und wichtige Ursache für das trockene Auge. doi:10.1007/s00347-009-2043-9
237. Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* Feb 1992;26(2 Pt 1):211-4. doi:10.1016/0190-9622(92)70029-f
238. Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology.* Oct 2000;107(10):1841-9. doi:10.1016/s0161-6420(00)00347-x
239. Odom R, Dahl M, Dover J, et al. Standard management options for rosacea, part 2: options according to subtype. *Cutis.* Aug 2009;84(2):97-104.
240. Al Arfaj K, Al Zamil W. Spontaneous corneal perforation in ocular rosacea. *Middle East Afr J Ophthalmol.* Apr 2010;17(2):186-8. doi:10.4103/0974-9233.63070
241. Gracner B, Pahor D, Gracner T. [Repair of an extensive corneoscleral perforation in a case of ocular rosacea with a keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd.* Oct 2006;223(10):841-3. Behandlung einer umfangreichen Korneoskleraperforation bei okulärer Rosacea mit der Keratoplastik. doi:10.1055/s-2006-926720
242. Carruth BP, Meyer DR, Wladis EJ, et al. Extreme Eyelid Lymphedema Associated With Rosacea (Morbihan Disease): Case Series, Literature Review, and Therapeutic Considerations. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* May/June 2017;33(3S Suppl 1):S34-s38. doi:10.1097/iop.0000000000000581
243. Geerling G, Baudouin C, Aragona P, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf.* Apr 2017;15(2):179-192. doi:10.1016/j.jtos.2017.01.006
244. Shine WE, McCulley JP. Meibomianitis: polar lipid abnormalities. *Cornea.* Nov 2004;23(8):781-

3. doi:10.1097/01.ico.0000133995.99520.1f

245. Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, et al. Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Exp Eye Res*. Oct 2017;163:78-84. doi:10.1016/j.exer.2017.06.011
246. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Mar 30 2011;52(4):2050-64. doi:10.1167/iovs.10-6997g
247. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. Jul 2017;15(3):575-628. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.006
248. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther*. Jun 2009;26(6):651-9. doi:10.1007/s12325-009-0037-2
249. Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(3):544-9. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.19
250. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea*. Aug 2010;29(8):871-7. doi:10.1097/ICO.0b013e3181ca38a0
251. Gonser LI, Gonser CE, Deuter C, Heister M, Zierhut M, Schaller M. Systemic therapy of ocular and cutaneous rosacea in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2017;31(10):1732-1738. doi:10.1111/jdv.14402
252. Onghanseng N, Ng SM, Halim MS, Nguyen QD. Oral antibiotics for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 9 2021;6(6):Cd013697. doi:10.1002/14651858.CD013697.pub2
253. Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit*. Sep 6 2014;20:1583-9. doi:10.12659/msm.891364
254. Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *N Engl J Med*. May 3 2018;378(18):1681-1690. doi:10.1056/NEJMoa1709691
255. Liu S, Tang S, Dong H, Huang X. Intense pulsed light for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. Aug 2020;20(2):1815-1821. doi:10.3892/etm.2020.8838
256. Jansen T, Plewig G. [The oral treatment of rosacea with isotretinoin]. *Dtsch Med Wochenschr*. Dec 15 1995;120(50):1745-7. Orale Behandlung der Rosazea mit Isotretinoin. doi:10.1055/s-2008-1055537
257. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. *Indian J Dermatol*. Jan 2011;56(1):30-2. doi:10.4103/0019-5154.77547
258. Krause MH, Torricelli R, Kündig T, Trüeb RM, Hafner J. [Dapsone in granulomatous rosacea]. *Hautarzt*. Apr 1997;48(4):246-8. Dapson bei granulomatöser Rosazea. doi:10.1007/s001050050577
259. Renieri G, Brochhausen C, Pfeiffer N, Pitz S. [Chronic eyelid oedema and rosacea (Morbus Morbihan): diagnostic and therapeutic challenges]. *Klin Monbl Augenheilkd*. Jan 2011;228(1):19-24. Chronisches Lidödem assoziiert mit Rosazea (Morbus Morbihan): Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten und Therapieoptionen. doi:10.1055/s-0029-1245960
260. KLABER R, Wittkower E. The pathogenesis of rosacea: A review with special reference to emotional factors. *British Journal of Dermatology*. 1939;51(12):501-524.
261. Whitlock FA. Psychosomatic aspects of rosacea. *Br J Dermatol*. Apr 1961;73:137-48. doi:10.1111/j.1365-2133.1961.tb14422.x
262. National Rosacea Society. Coping with rosacea: managing psychosocial aspects of rosacea. Accessed 24.07, 2013. [www.rosacea.org/patients/materials/coping/managing.php#Managing](http://www.rosacea.org/patients/materials/coping/managing.php#Managing)
263. Cardwell LA, Nyckowski T, Uwakwe LN, Feldman SR. Coping Mechanisms and Resources for Patients Suffering from Rosacea. *Dermatol Clin*. Apr 2018;36(2):171-174. doi:10.1016/j.det.2017.11.013
264. Böhm D, Schwanitz P, Stock Gissendanner S, Schmid-Ott G, Schulz W. Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey. *Psychol Health Med*. 2014;19(5):586-91. doi:10.1080/13548506.2013.841968
265. Cresce ND, Davis SA, Huang WW, Feldman SR. The quality of life impact of acne and rosacea compared to other major medical conditions. *J Drugs Dermatol*. Jun 2014;13(6):692-7.

266. Huynh TT. Burden of Disease: The Psychosocial Impact of Rosacea on a Patient's Quality of Life. *Am Health Drug Benefits*. Jul 2013;6(6):348-54.
267. Kini SP, Nicholson K, DeLong LK, et al. A pilot study in discrepancies in quality of life among three cutaneous types of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2010;62(6):1069-71. doi:10.1016/j.jaad.2009.08.020
268. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. *Dermatol Clin*. Apr 2018;36(2):103-113. doi:10.1016/j.det.2017.11.005
269. Salamon M, Chodkiewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. [Quality of life in patients with rosacea]. *Przegl Lek*. 2008;65(9):385-9. Ocena jakości życia chorych na trądzik różowaty.
270. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MA, Spuls PI, de Korte J. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. Apr 2015;95(4):395-400. doi:10.2340/00015555-1976
271. Wu Y, Fu C, Zhang W, Li C, Zhang J. The dermatology life quality index (DLQI) and the hospital anxiety and depression (HADS) in Chinese rosacea patients. *Psychol Health Med*. Apr 2018;23(4):369-374. doi:10.1080/13548506.2017.1361540
272. Zeichner JA, Eichenfield LF, Feldman SR, Kasteler JS, Ferrusi IL. Quality of Life in Individuals with Erythematotelangiectatic and Papulopustular Rosacea: Findings From a Web-based Survey. *J Clin Aesthet Dermatol*. Feb 2018;11(2):47-52.
273. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2016;30(3):428-34. doi:10.1111/jdv.13556
274. Bewley A, Fowler J, Schöfer H, Kerrouche N, Rives V. Erythema of Rosacea Impairs Health-Related Quality of Life: Results of a Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Jun 2016;6(2):237-47. doi:10.1007/s13555-016-0106-9
275. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2013;27(6):734-8. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04549.x
276. Staudt A. *DIELH (Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen) - Entwicklung, Validierung und Einsatz eines neuen Instruments an ambulanten dermatologischen Patienten* Technische Universität München 2003. <https://mediatum.ub.tum.de/doc/602330/602330.pdf>
277. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol*. Oct 2010;163(4):719-25. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09894.x
278. Baldwin HE. A community-based study of the effectiveness of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) on quality of life and satisfaction with treatment in participants with rosacea. *Cutis*. Nov 2010;86(5 Suppl):26-36.
279. Menezes N, Moreira A, Mota G, Baptista A. Quality of life and rosacea: pulsed dye laser impact. *J Cosmet Laser Ther*. Sep 2009;11(3):139-41. doi:10.1080/14764170902741311
280. Abram K, Silm H, Maarros HI, Oona M. Subjective disease perception and symptoms of depression in relation to healthcare-seeking behaviour in patients with rosacea. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(5):488-91. doi:10.2340/00015555-0716
281. Chodkiewicz J, Salamon M, Miniszewska J, Woźniacka A. [Psychosocial impact of rosacea]. *Przegl Lek*. 2007;64(12):997-1001. Psychospołeczne aspekty funkcjonowania osób chorych na trądzik różowaty.
282. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey--Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol*. Dec 2005;153(6):1176-81. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06895.x
283. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology*. 2016;232(2):208-13. doi:10.1159/000444082
284. Fried RG. Nonpharmacologic treatments in psychodermatology. *Dermatol Clin*. Jan

- 2002;20(1):177-85. doi:10.1016/s0733-8635(03)00055-x
285. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol*. Aug 1997;137(2):246-50. doi:10.1046/j.1365-2133.1997.18131897.x
286. Harth W, Gieler U. *Psychosomatische dermatologie*. Springer; 2006.
287. Cribier B. The red face: art, history and medical representations. *Ann Dermatol Venereol*. Nov 2011;138 Suppl 3:S172-8. doi:10.1016/s0151-9638(11)70086-2
288. Koblenzer C. Psychocutaneous disease. Grune & Stratton. *Inc/Harcourt, Bra*. 1987;
289. Sauer H, Wulff H, Klassen A, Esau J, Weda H, Vogt J. Angst, und Stress und Schmerzempfindung vor, während und nach Operationen. *Anästhesie Intensivmedizin*. 2013;54(S333)
290. Harper J, Del Rosso JQ, Ferrusi IL. Cross-Sectional Survey of the Burden of Illness of Rosacea by Erythema Severity. *J Drugs Dermatol*. Feb 1 2018;17(2):150-158.
291. Misery L. [Impact of erythrosis in patients suffering from rosacea]. *Ann Dermatol Venereol*. Sep 2014;141 Suppl 2:S165-8. Impact de l'érythroze chez les patients atteints de rosacée. doi:10.1016/s0151-9638(14)70154-1
292. Drummond PD, Su D. Blushing in rosacea sufferers. *J Psychosom Res*. Feb 2012;72(2):153-8. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.09.002
293. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jan 2017;31(1):163-168. doi:10.1111/jdv.13748
294. Plesch E. A Rorschach study of rosacea and morbid blushing. *Br J Med Psychol*. 1951;24(3):202-5. doi:10.1111/j.2044-8341.1951.tb00404.x
295. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. *Clin Psychol Psychother*. Nov-Dec 2012;19(6):488-95. doi:10.1002/cpp.763
296. Cohen CG, Krahn L, Wise TN, Epstein S, Ross R. Delusions of disfigurement in a woman with acne rosacea. *Gen Hosp Psychiatry*. Jul 1991;13(4):273-7. doi:10.1016/0163-8343(91)90130-o
297. Fowler J, Tan J, Jackson JM, et al. Treatment of facial erythema in patients with rosacea with topical brimonidine tartrate: correlation of patient satisfaction with standard clinical endpoints of improvement of facial erythema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2015;29(3):474-81. doi:10.1111/jdv.12587
298. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol*. Nov 2011;138 Suppl 3:S179-83. doi:10.1016/s0151-9638(11)70087-4
299. Drago F, Ciccarese G, Herzum A, Rebora A, Parodi A. Rosacea and alcohol intake. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2018;78(1):e25. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.063
300. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2017;76(6):1061-1067.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.040
301. Schaubert J, Homey B, Steinhoff M. [Current insights into the pathophysiology of rosacea]. *Hautarzt*. Jul 2013;64(7):481-8. Aktuelles Verständnis der Pathophysiologie der Rosazea. doi:10.1007/s00105-012-2516-7
302. Deng Y, Peng Q, Yang S, et al. The Rosacea-specific Quality-of-Life instrument (RosQoL): Revision and validation among Chinese patients. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192487. doi:10.1371/journal.pone.0192487
303. Fleischer A, Suephy C. The face and mind evaluation study: an examination of the efficacy of rosacea treatment using physician ratings and patients' self-reported quality of life. *J Drugs Dermatol*. Sep-Oct 2005;4(5):585-90.
304. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Aug 2007;57(2):213-21. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.048
305. Puchalski Z. [Anxiety structure and catecholamine parameters in patients with rosacea, alopecia areata and lichen ruber planus]. *Z Hautkr*. Feb 1 1986;61(3):137-45. Angststruktur und Parameter von Katecholaminen bei Patienten mit Rosacea, Alopecia areata und Lichen ruber planus.
306. Ising M. Stresshormonregulation und Depressionsrisiko-Perspektiven für die antidepressive Behandlung. *Jahrbuch Forschungsberichte und Publikationen 2011/12*. Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften; 2012.
307. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine

- hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. May 14 2002;99(10):7148-53. doi:10.1073/pnas.102180999
308. Lytinas M, Kempuraj D, Huang M, Boucher W, Esposito P, Theoharides TC. Acute stress results in skin corticotropin-releasing hormone secretion, mast cell activation and vascular permeability, an effect mimicked by intradermal corticotropin-releasing hormone and inhibited by histamine-1 receptor antagonists. *Int Arch Allergy Immunol*. Mar 2003;130(3):224-31. doi:10.1159/000069516
- 309.
310. Lazzeri D, Larcher L, Huemer GM, et al. Surgical correction of rhinophyma: comparison of two methods in a 15-year-long experience. *J Craniomaxillofac Surg*. Jul 2013;41(5):429-36. doi:10.1016/j.jcms.2012.11.009
311. Schweinzer K, Kofler L, Spott C, et al. Surgical treatment of rhinophyma: experience from a German cohort of 70 patients. *Eur J Dermatol*. Jun 1 2017;27(3):281-285. doi:10.1684/ejd.2017.2987
312. VERORDNUNG (EG) Nr. 1223/2009 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel. Amtsblatt der Europäischen Union 2009.
313. Dermopharmazie GfG. Interdisziplinäres Management der Rosazea. 2014.
314. Schaller M, Belge, K. Rosazea - Aktuelle Therapieoptionen im Blickpunkt. *Hautnah Dermatologie*. 2013;1:27-33. doi:10.1007/s15012-013-0020-0
315. Kerscher M, Reuther, T. Der Fluch der Kelten - Kosmetische Aspekte bei der Rosazea. *Rosazea - Klinik und aktuelle Therapie*. Schöfer H; 2003:67-72.
316. Borelli C, Korting, H.C. Nichtmedikamentöses Management der Rosazea. *Hautarzt*. 2011;62:828-833.
317. Draelos ZD, Colón LE, Preston N, Johnson LA, Gottschalk RW. The appearance of facial foundation cosmetics applied after metronidazole gel 1%. *Cutis*. May 2011;87(5):251-9.
318. Levin J, Miller R. A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. Aug 2011;4(8):31-49.
319. Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis*. Mar 2005;75(3 Suppl):17-21; discussion 33-6.
320. Raab W, Kindl, U. *Pflegekosmetik. Ein Leitfaden, 5. Aufl.* 2012.
321. Draelos ZD. The effect of Cetaphil Gentle Skin Cleanser on the skin barrier of patients with rosacea. *Cutis*. Apr 2006;77(4 Suppl):27-33.
322. Draelos Z, Hornby S, Walters RM, Appa Y. Hydrophobically modified polymers can minimize skin irritation potential caused by surfactant-based cleansers. *J Cosmet Dermatol*. Dec 2013;12(4):314-21. doi:10.1111/jocd.12061
323. Schmid-Wendtner MH, Korting, H.C. *pH and skin care*. 2007.
324. Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M. Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(3):147-154. doi:10.1159/000486688
325. Guertler A, Jontvedt NM, Clanner-Engelshofen BM, Cappello C, Sager A, Reinholz M. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. *J Cosmet Dermatol*. Oct 2020;19(10):2627-2633. doi:10.1111/jocd.13591
326. Wu JJ, Weinstein GD, Kricorian GJ, Kormeiil T, McCullough JL. Topical kinetin 0.1% lotion for improving the signs and symptoms of rosacea. *Clin Exp Dermatol*. Nov 2007;32(6):693-5. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02513.x
327. Weber TM, Ceilley RI, Buerger A, et al. Skin tolerance, efficacy, and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing Licochalcone A. *J Cosmet Dermatol*. Sep 2006;5(3):227-32. doi:10.1111/j.1473-2165.2006.00261.x
328. Schauder S. Dermatologische Verträglichkeit von UV-Filtern, Duftstoffen und Konservierungsmitteln in Sonnenschutzpräparaten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2001/05/01 2001;44(5):471-479. doi:10.1007/s001030170020
329. Baroli B, Ennas MG, Loffredo F, Isola M, Pinna R, Lopez-Quintela MA. Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. *J Invest Dermatol*. Jul 2007;127(7):1701-12. doi:10.1038/sj.jid.5700733
330. Seite S, Deshayes P, Dreno B, et al. Interest of corrective makeup in the management of

- patients in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2012;5:123-8. doi:10.2147/CCID.S33172
331. Peuvrel L, Quereux G, Brocard A, et al. Evaluation of quality of life after a medical corrective make-up lesson in patients with various dermatoses. *Dermatology*. 2012;224(4):374-80. doi:10.1159/000339478
332. Karagulle MZ, Karagulle M, Kilic S, Sevinc H, Dundar C, Turkoglu M. In vitro evaluation of natural thermal mineral waters in human keratinocyte cells: a preliminary study. *Int J Biometeorol*. Sep 2018;62(9):1657-1661. doi:10.1007/s00484-018-1565-8
333. Seite S. Thermal waters as cosmeceuticals: La Roche-Posay thermal spring water example. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:23-8. doi:10.2147/CCID.S39082
334. Eliasse Y, Redoules D, Espinosa E. Impact of Avene Thermal Spring Water on immune cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Aug 2020;34 Suppl 5:21-26. doi:10.1111/jdv.16335
335. Mias C, Maret A, Gontier E, et al. Protective properties of Avene Thermal Spring Water on biomechanical, ultrastructural and clinical parameters of human skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Aug 2020;34 Suppl 5:15-20. doi:10.1111/jdv.16450
336. Nocera T, Jean-Decoster C, Georgescu V, Guerrero D. Benefits of Avene thermal hydrotherapy in chronic skin diseases and dermatological conditions: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Aug 2020;34 Suppl 5:49-52. doi:10.1111/jdv.16575
337. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosazea–S1-Leitlinie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(8):768-779.

## XI. Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Bernhard, Dominik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Keine
Dr. Clanner-Engelshofen, Benjamin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Keine
Dipl.-Psych. Dargatz, Sonja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied Deutsche Rosazea Hilfe e.V.  Vorstandsmitglied Deutscher Vitiligo Verein e.V.  Mitglied: Deutscher Neurodermitis Bund e.V., Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V.	Keine
Prof. Dr. Flaig, Michael J.	Nein	Nein	Münchener Fortbildungswoche	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie	Keine
Prof. Dr. Gieler, Uwe	Psoriasis Klinik Hersbruck	Sanofi-Aventis Galderma	Psychotherapie-Akademie Hessen	Zahlreiche Publikationen zur Psychodermatologie bei Verlagen	Repräsentativerhebung Hautprobleme in Deutschland	Nein	Ehrenpräsident European Society for Dermatology and Psychiatry  Vorstandsmitglied Arbeitskreis Psychosomatische Dermatologie der DDG  Mitglied: DDG, DGAKI, DGPM, DKPM	Moderat bei Therapie  <b>Enthaltung Therapieempfehlungen</b>
Dr. Kinberger, Maria	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied DDG, BVDD, BDG	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Kuna, Anne-Charlotte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Keine
PD Dr. Läuchli, Severin	Nein	Galderma, Urgo, Abbvie	Sanofi	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied European Society for Micrographic Surgery Vorstandsmitglied Arbeitsgruppe Dermatochirurgie der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	Gering bei Therapie <b>Keine Leitungsfunktion</b>
Prof. Dr. Lehmann, Percy	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Keine
Prof. Dr. Pleyer, Uwe	Abbvie	Sektion Uveitis der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft; Deutsche Uveitis Arbeitsgemeinschaft	Keine	Nein	Nein	Patentanmeldung - EP19732357.9 - PCT/EP2019/066419 - kein Leitlinienbezug	Vorstandsmitglied Sektion Uveitis der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft Vorstandsmitglied deutsche Uveitis Arbeitsgemeinschaft Founding Member International Ocular Inflammation Society Mitglied ARVO. DOG, EVER	Keine
PD Dr. Reinholz, Markus	Gebapharma, Galderma, Beiersdorf, Pierre Fabre, L'oréal	Gebapharma, Galderma, Beiersdorf, Pierre Fabre, L'oréal	Gebapharma, Galderma, Beiersdorf, Pierre Fabre, L'oréal	Galderma	Galderma	Nein	Mitglied DDG, BVDD, ADF	Moderat bei Therapie <b>Enthaltung Therapieempfehlungen</b>
Prof. Dr. Schaller, Martin	Nein	Galderma	Galderma, Abbvie, Janssen	Galderma	Galderma	Nein	Mitglied DDG	Moderat bei Therapie <b>Enthaltung</b>

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								<b>Therapieempfehlungen</b>
Prof. Dr. Schöfer, Helmut	GlaxoSmithKline, Ferrer International	GlaxoSmithKline, Ferrer International	DERFO, EADV, Agentur Herzberg, Meet the Experts, Novartis, Infectopharm, Reisemedizin, Klinge Pharma, RG-Gesellschaft für Information und Organisation, MedKom Akademie	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied DSTIG Vorstandsmitglied AI-TD Mitglied: DDG, International Society of Dermatology in the Tropics, EADV, PEG, Deutsche Krebsgesellschaft	Keine
Schwennesen, Thomas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied Deutsche Rosazea Hilfe e.V.	Keine
Prof. Dr. Steinhoff, Martin	Pfizer, Sanofi	Jannsen, Lilly	Abbvie, Galderma	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, EDF, ESDR	Moderat bei Therapie <b>Enthaltung Therapieempfehlungen</b>
Dr. Werner, Ricardo Niklas	Nein	Nein	Berliner AIDS Hilfe, Forum für medizinische Fortbildung – FomF	Nein	DFG, dEBM	Nein	Mitglied: DDG, dNEbM, EADV Ansprechperson Leitlinienentwicklung: DSTIG	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Zierhut, Manfred	Nein	Nein	Nein	Nein	Virologie Uni Tübingen	Nein	Mitglied: International Uveitis Study Group	Keine

<sup>1</sup> In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

**Versionsnummer: 3.0**

**Erstveröffentlichung: 12/2008**

**Überarbeitung von: 01/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 12/2026**

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

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**