

Rosazea

ICD-10-Ziffern

L71.8, L71.9, L71.0

Inhalt

1. Definition
2. Epidemiologie
3. Pathogenese
4. Klinik
5. Histopathologie
6. Therapie

1. Definition

Die Rosazea ist eine verbreitete chronisch entzündliche, hauptsächlich das Gesicht betreffende Dermatose vorzugsweise des Erwachsenenalters, die sich durch einen schubhaften, chronischen Verlauf, geprägt durch Exazerbation und Remission, auszeichnet. Die Erkrankung verläuft im typischen Falle in verschiedenen Phasen: Zunächst treten flüchtige Erytheme auf, die später persistieren. Neben Teleangiektasien - hauptsächlich an den Wangen - können Papeln und Papulopusteln hinzutreten. Im späteren Verlauf ist das Auftreten einer diffusen Hyperplasie des Bindegewebes und der Talgdrüsen möglich. Auch an das Gesicht angrenzende Partien wie der retroaurikuläre Bereich, Hals, Brust, Rücken und Kopfhaut können in Mitleidenschaft gezogen sein. Das klinische Erscheinungsbild ähnelt dem der Akne, jedoch handelt es sich bei Rosazea nicht um eine primär folliculäre Erkrankung und es fehlen Komedonen.

2. Epidemiologie

Die Prävalenz der Rosazea beträgt zwischen 5 % in Südeuropa und bis zu 10 % in Nordeuropa. Der keltische, hellhäutige Typ ist im Vergleich zu dem südländisch dunkelhäutigen Typ deutlich häufiger betroffen. Die Erkrankung beginnt gewöhnlich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr und betrifft Frauen bis zu dreimal häufiger als Männer (Berg M, Liden S, 1989). Allerdings entwickeln betroffene Männer deutlich öfter schwerere Formen der Rosazea. Die Erkrankung manifestiert sich in seltenen Fällen auch im Kindesalter. Bei bis zu mehr als 50 % der Patienten tritt eine Augenbeteiligung auf (Starr PA, 1969). Der Morbus Morbihan betrifft vorrangig das männliche Geschlecht, wohingegen die Rosacea fulminans junge Frauen befällt.

3. Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Rosazea ist nach wie vor ungeklärt. Verschiedene Faktoren wurden mit der Induktion oder der Exazerbation in Zusammenhang gebracht, wie Irritanzien (Seife, Schälmittel oder sonstige Kosmetika), Bluthochdruck und Stress. Insbesondere die für das erste Stadium typische Gesichtsrötung kann durch Temperaturwechsel (heiße Getränke, heißes oder kaltes Wetter, heiße Bäder), Alkohol, Gewürze oder Sport ausgelöst werden. Auch Sonnenstrahlung kann zur einer Verschlechterung des Krankheitsbildes beitragen: Eine Dysregulation thermoreaktiver Mechanismen wurde mit der Pathogenese der Rosazea in Verbindung gebracht. Bei Rosazea-Patienten ist der Mechanismus der intrakraniellen Kühlung durch vermehrte Blutströmung vom Gesicht zum Gehirn gestört, der fehlregulierte Faktor konnte allerdings noch nicht identifiziert werden (Brinnet H et al., 1989).

Obwohl der negative Einfluss der Sonnenstrahlung gut dokumentiert ist, konnte in Photoprovokationsstudien keine vermehrte Lichtempfindlichkeit nachgewiesen werden (Neumann NJ, Lehmann P, 2000). Dennoch ist UV-Licht möglicherweise durch die Freisetzung reaktiver Sauerstoff-Spezies wie H_2O_2 oder Sauerstoffradikale in die Pathogenese der Rosazea involviert (Yamamoto Y, 2001). Freie Radikale scheinen die Entwicklung von schweren Fällen der Rosazea zu fördern: Bei diesen Patienten konnte

eine verminderte Aktivität der Superoxid-Dismutase und daraus folgend eine erhöhte Konzentration des wichtigsten Lipidperoxidationsproduktes Malondialdehyd beobachtet werden (Oztas MO et al., 2003).

Endothelschäden und Matrixdegeneration wurden bei Rosazea gefunden, ohne jedoch einen pathogenetischen Zusammenhang erklären zu können.

Auch Krankheiten des Gastrointestinaltraktes scheinen die Rosazea zu beeinflussen. So wurde beschrieben, dass die Infektionsrate mit *Helicobacter pylori* bei Rosazeapatienten höher ist (Rebora A et al., 1995) und sich nach Eradikation eine Besserung des Krankheitsbildes zeigt (Szlachcic A, 2002). Allerdings konnte die erhöhte Prävalenz in weiteren Studien nicht bestätigt werden. Der therapeutische Erfolg einer Eradikationstherapie mit Metronidazol ist möglicherweise auf andere pharmakologische Wirkungen zurückzuführen (Prinz L, 1984).

Genetische Faktoren scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen; etwa 40% der Rosazeapatienten haben ein Familienmitglied mit Rosazea (Lehmann P, 2005), (Lehmann P, 2007). Ein neuer Ansatz zur Erklärung der Pathogenese der Rosazea wurde von Yamasaki et al. aufgezeigt: Bei Rosazea besteht eine Hochregulation spezieller antimikrobieller Peptide und korrespondierender Serinproteasen, was eine Fehlfunktion der angeborenen Immunabwehr als eine Ursache der Erkrankung nahelegt. So zeigte sich bei Rosazeapatienten eine erhöhte Expression von Cathelicidinen sowie von mehreren aus Cathelicidin entstandenen Isoformen, wie LL-37, so dass ein Rosazea-spezifisches Peptid-Bild entsteht. Zwei dieser Peptide, die nicht in normaler Haut gefunden wurden, induzieren die Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-8 aus kultivierten Keratinozyten (Yamasaki K et al., 2007). Eine weitere Funktion der Cathelicidin-Peptide ist die Regulation der Blutgefäße; so kann LL-37 die Angiogenese durch direkte Rezeptor-Interaktion an Endothelzellen vermitteln (Koczulla R et al., 2003). Weiterhin wurden erhöhte Konzentrationen der Serinprotease Kallikrein 5 gefunden. Subkutane Injektionen dieser Serinprotease führten verbunden mit einem Rosazea-spezifischen Peptidbild zu Erythemen und kutaner Entzündung bei der Maus. Möglicherweise beeinflusst *Demodex folliculorum* die Expression und Prozessierung von Cathelicidin.

Demodex wird in der Literatur immer wieder als möglicher Auslöser diskutiert: Die Anzahl der Milben ist auf der Haut bei Rosazea signifikant höher als auf der Haut der gesunden Vergleichspopulation (Buechner SA, 2005; Crawford GH et al., 2004). Auch konnten spezifische IgG-Antikörper gegen *Demodex* bei Rosazeapatienten nachgewiesen werden (Forton F, Seys B, 1993; Roihu T, Kariniemi AL, 1998). Vielleicht aktiviert *Demodex* die Protease-aktivierten Rezeptoren in der Haut und induziert dadurch Cathelicidin, das proinflammatorisch wirkt. Allerdings könnte die hohe Zahl von *Demodex*-Milben auf Rosazea-Haut auch aus einer abnormen Cathelicidin-Verarbeitung resultieren (Bevins CL, Liu FT, 2007).

Demodex folliculorum, immunologische Faktoren und Änderungen im Blutfluss, die zu einer deutlichen Herunterregulierung des Rezeptors für das vasoaktive intestinale Peptid führen, sind ebenfalls als Ursache des Rhinophyms (s. Klinik) diskutiert worden. Die schweren Formen des Rhinophyms könnten zusätzlich auf eine Lymphabflussstörung durch schwere Fibroplasie zurückzuführen sein, die aufgrund von wiederholt aufgetretenen Follikulitiden und Perifollikulitiden entstanden ist. Die Lymphstauung führt zu persistierenden Ödemen und zur Zerstörung der Adnexe. Wie vermutlich auch beim M. Morbihan kommt es durch die Ansammlung von Lymphe zur Aktivierung von Fibroblasten, sowie zu einer weiteren Ansammlung von Kollagen und Glykosaminoglykanen. Im Prozess der Fibrosierung sowie der lokalen Entzündungsreaktion sind weiterhin Mastzellen und dendritische Zellen involviert (Aloi F et al., 2000).

Nach wie vor existiert kein schlüssiges experimentell validiertes und allgemein anerkanntes pathogenetisches Gesamtkonzept für die Erkrankung Rosazea.

4. Klinik

Rosazea manifestiert sich vorrangig zentrofazial. Stirn, Nase, Kinn und Wangen sind am häufigsten betroffen. Die retroaurikuläre Region, Brust, Nacken sowie die Kopfhaut können auch befallen sein.

Als Symptome für Rosazea gelten Flush, persistierende Erytheme, Papeln und Pusteln sowie Teleangiektasien (Wilkin et al., 2002). Das Erythem besteht typischerweise mindestens drei Monate und spart charakteristischerweise die Periorbitalregion aus (Crawford et al., 2004). Weiterhin zu nennen sind Brennen und Stechen, Plaques, Ödeme, eine trockene Haut, das Auftreten von Phymen, okuläre sowie periphere Veränderungen (Wilkin et al., 2002).

Die Klassifikation der Manifestationsformen erfolgt derzeit in den USA und in Deutschland unterschiedlich. Im Folgenden wird nicht auf die 2002 von einem Expertengremium der National Rosacea Society der USA (Wilkin et al., 2002) verabschiedete Einteilung abgestellt, die von primären und sekundären Kennzeichen, Vorstadium und Subtypen spricht. In Deutschland bevorzugt man in Anlehnung an Lehmann (Lehmann P, 2005) folgende Klassifikation:

4.1 Stadien

Vorstadium - Rosazeadiathese

Zu Beginn treten flüchtige anfallsartige Erytheme auf. Diese können durch verschiedenartige endogene und exogene Reize ausgelöst werden. Exogene Faktoren sind irritierende chemische Stoffe, z.B. Kosmetika wie Seife, aber auch Hitze oder Kälte und UV-Strahlung. Endogen wirken scharfe Speisen, Alkohol, heiße Getränke, aber auch Stress als Reize. Die Haut der Betroffenen ist sehr leicht reizbar, was oft zu einer starken Verunsicherung führt (Gupta AK, Chaudhry MM, 2005). Subjektiv besteht häufig erheblicher Leidensdruck (Gieler U, Niemeier V, 2003).

Stadium I: Rosacea erythematoso-teleangiectatica

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

Differentialdiagnosen: Polycythaemia vera, Lupus erythematosus, Dermatomyositis, Mischkollagenosen, Karzinoidsyndrom, Mastozytose, allergisches Kontaktekzem

Stadium II: Rosacea papulopustulosa

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

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

Stadium III: Glandulär-hyperplastische Rosazea

Dieses Stadium ist durch eine Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasie gekennzeichnet, die sich lokalisiert in Form von Knollen, so genannten Phymen, sowie diffus manifestiert. Vorzugsweise sind männliche Patienten betroffen. Phyme können auch zusammen mit anderen Erscheinungsformen auftreten. Sie sind für die Patienten besonders belastend und kommen an Nase (Rhinophym), Kinn/Kiefer (Gnathophym), Stirn (Metophym), Ohr (Otophym) oder Augenlid (Blepharophym) vor (Aloi F et al., 2000). Es ist unklar, ob Rhinophympatienten gehäuft zu Basalzellkarzinomen neigen. Basalzellkarzinome können sich in Rhinophymen leicht verbergen.

Differentialdiagnose: Lupus pernio, eosinophiles Granulom

4.2 Sonderformen

Ophthalmorosazea

Ca. 30-50% der Patienten entwickeln eine Augenbeteiligung. Die Symptome der Ophthalmorosazea sind unspezifisch. Zu nennen sind Fremdkörpergefühl, trockene, brennende, gerötete oder tränende Augen. Weiterhin können ein gestörtes Sehvermögen, eine erhöhte Lichtempfindlichkeit, Teleangiectasien der Konjunktiven oder des Lidrandes oder ein Lid- bzw. periorbitales Ödem auftreten. Blepharitis und Konjunktivitis sind die häufigsten Manifestationen der okulären Rosazea. Skleritis, Iritis und Keratitis ohne oder mit Ulzerationen sind seltener (Akpek EK et al., 1997; Ghanem VC et al., 2003). Speziell durch Hornhauttrübung und Perforation kann es zur Amaurosis kommen. Haut- und Augensymptome sind nicht miteinander korreliert und treten bei 20% der Patienten über Jahre getrennt voneinander auf (Borrie P, 1953; Browning DJ, Proia AD, 1986). Aus diesem Grund werden Augenbeteiligungen oft übersehen. Die Ophthalmorosazea stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar.

Differentialdiagnosen: Bakterielle und virale Konjunktividen, Fremdkörperreaktionen, Traumata

Rosacea conglobata

Nur ein Bruchteil der von Rosazea betroffenen Patienten entwickelt diese Form, bei der es zu großen inflammatorischen Knoten, Plaques mit Infiltration und Induration kommt, die im Gegensatz zur Acne conglobata nur im Gesicht auftreten (Plewig G, 2005).

Differentialdiagnose: Acne conglobata

Rosacea fulminans

Früher auch Pyoderma faciale genannt ist sie die Maximalvariante der Erkrankung. Sie tritt akut bis perakut innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen nur bei jungen Frauen im Gesicht (an Stirn, Wangen und Kinn), gehäuft in der Schwangerschaft, auf. Hierbei finden sich große, elevierte, verbackene, teils fluktuierende Knoten und zahlreichen Pusteln. Seborrhö ist ein konstantes Merkmal dieser Form. Das körperliche Wohlbefinden der Patientinnen ist anders als das seelische in der Regel kaum beeinträchtigt, in seltenen Fällen wurden Fieber und Gewichtsverlust beobachtet. Bei bakteriologischen Untersuchungen konnten nie für die Erkrankung verantwortliche Keime gefunden werden. Die Erkrankung neigt nicht zu Rezidiven, ihre Pathogenese ist völlig ungeklärt (Plewig G et al., 1992, Jansen T, Plewig G, 1994).

Differentialdiagnosen: Acne conglobata (meist Männer, längere Anamnese), Acne fulminans (männliche Adoleszenten), Bromoderm und Jododerm

Gramnegative Rosazea

Zu diesem seltenen Krankheitsbild kommt es nach Monate langer Therapie einer Rosazea mit Antibiotika. Dadurch entsteht eine Selektion von gramnegativen Keimen, die zu einer entzündlichen Erkrankung ähnlich der gramnegativen Follikulitis führt. Klinisch imponieren Pusteln auf erythematösem Grund. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis von gramnegativen Bakterien, am häufigsten sind *Klebsiellen*, *Proteus species*, *E. coli*, *Acinetobacter species* und *Pseudomonas species*. Auf Grund von Ähnlichkeiten zu dem papulo-pustulösen Stadium wird dieses Krankheitsbild nicht immer korrekt diagnostiziert (Jansen T et al., 1994). Eine Unterscheidung ist wegen der andersartigen Therapie erforderlich.

Differentialdiagnosen: Rosacea papulopustulosa, gramnegative Follikulitis

Steroidrosazea

Eine länger andauernde topische oder auch systemische Therapie einer Rosazea mit Glukokortikoiden kann zu einer Steroidrosazea führen. Im Rahmen einer derartigen Behandlung kommt es zunächst zu einer Besserung des Hautzustandes, anschließend allerdings treten eine Steroidatrophie, zunehmend auch Teleangiectasien, folliculäre Papulopusteln, düsterrote flächige Erytheme und sogar für die Rosazea eigentlich atypische Komedonen auf. Weiterhin kommen erschwerend Schmerzen hinzu. Das Krankheitsbild ist von einer massiven Infestation durch Demodex-Milben begleitet. Nach Absetzen der Glukokortikoide kommt es fast regelmäßig zur Exazerbation (Leyden JJ et al., 1974).

Differentialdiagnosen: andere Unterformen der Rosazea, Acne vulgaris

Granulomatöse (lupoide) Rosazea

Hier finden sich disseminiert stehende bräunlich-rötliche Papeln und Knötchen, die bevorzugt an Oberlidern, Unterlidern, Jochbeinregion und perioral auftreten. Die restliche Gesichtshaut ist gerötet; weiterhin finden sich meist die typischen Zeichen der Rosazea. Diese Form der Rosazea gilt als schwer behandelbar (Lehmann P, 2005).

Differentialdiagnosen: lupoide periorale Dermatitis, kleinknotige Sarkoidose, lupoide Steroidrosazea

Morbus Morbihan

Namensgebend für diese Erkrankung ist die Region Morbihan in der Bretagne, in der diese Erkrankung gehäuft auftreten soll (Hölzle E et al., 1995). Es bestehen durch eine verstärkte Beteiligung der Lymphgefäße derbe, kaum eindrückbare Ödeme. Wangen, Nase und Stirn sind besonders betroffen.

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

Rosazea im Kindesalter

Die Rosazea bei Kindern unterscheidet sich vom Erscheinungsbild her nicht wesentlich von der Rosazea des Erwachsenen (Kroshinsky et al., 2006). So kann sich die Rosazea teleangiektatisch, papulopustulös sowie okulär manifestieren. Sogar Rosacea fulminans wurde bei einem dreijährigen Mädchen beschrieben (Firooz et al., 2001). Im Gegensatz zur Rosazea bei Erwachsenen konnte eine Talgdrüsenhyperplasie im Sinne eines Phyma nicht beobachtet werden. Auch bei Kindern kann die okuläre Beteiligung oft der kutanen Beteiligung vorausgehen.

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

5. Histopathologie

Der histopathologische Befund ist von der Form der Rosazea abhängig. Bei allen Typen finden sich in unterschiedlicher Ausprägung folgende histopathologische Merkmale: ektatische Blut- und Lymphgefäße, superfizielles perivaskuläres sowie perifollikuläres lymphohistiozytäres Infiltrat, ein geringes Ödem und eine Elastose (zahlreiche verdickte elastische Fasern).

Im Stadium I sind sie noch gering ausgeprägt (Aroni K et al., 2004). Im Stadium II sind die genannten histologischen Merkmale deutlich verstärkt vorhanden. Hinzu kommen eine Spongiose der Follikelinfundibula, intrafollikuläre Anreicherung von Neutrophilen sowie ein lymphohistiozytäres Infiltrat. Weiterhin findet sich eine Zerstörung der Architektur der unteren Dermisanteile (Marks R, Harcourt-Webster JN, 1969).

Phyma sind histopathologisch gekennzeichnet durch vergrößerte Talgdrüsen, dilatierte follikuläre Infundibula mit gelegentlichen Zysten, dilatierte Gefäße und ein perifollikuläres lymphohistiozytäres Infiltrat. Granulome, Eiter und Fibroplasie finden sich häufig (Aloi F et al., 2000).

Die granulomatöse Rosazea zeichnet sich durch perifollikuläre und perivaskuläre nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome mit Lymphozyten und Plasmazellen aus. Ebenso können Follikelrupturen auftreten (Helm K et al., 1991).

Typisch für eine Rosacea fulminans sind Granulozytenansammlungen und Nekrosen sowie ausgedehnte Abszesse und pseudoepitheliomatöse Hyperplasie.

Bei der Rosacea conglobata ist die Elastose deutlich verstärkt. Es finden sich eine diffuse Verbreiterung des gesamten Bindegewebes sowie Hyperplasie der Talgdrüsenfollikel (Plewig G et al., 1994).

Beim Morbus Morbihan ist eine Mastzellenanreicherung in allen Etagen des Bindegewebes auffällig. Durch diese mastzellinduzierte Fibrose könnte die Induration erklärt werden (Jansen T et al., 1999).

Das histopathologische Bild bei der Rosazea im Kindesalter ist wie im Erwachsenenalter variabel. Es kann von verbreiterten Blutgefäßen mit dermalem Ödem bis hin zu nicht verkäsenden Granulomen mit Histiozyten, Lymphozyten und mehrkernigen Riesenzellen reichen.

Therapie

6.1 Allgemeine Maßnahmen

Provokationsfaktoren sollten gemieden werden. Geeignete kosmetische Maßnahmen sind von Bedeutung (Kerscher M, Reuther T, 2003). Insbesondere ist auf einen geeigneten Schutz vor UVA und UVB Strahlung zu achten. Manchen Experten gelten physikalische Sonnenblocker (Titandioxid, Zinkoxid) als besonders verträglich. Reinigungsmittel sollten seifenfrei sein. Der Patient sollte Gesichtswasser oder andere Präparate, die Menthol, Kampfer, Natriumlaurylsulfat bzw. Adstringenzen enthalten, vermeiden. Wasserfeste Kosmetika sollten möglichst nicht verwendet werden.

6.2 Topische Therapie

Eine topische Therapie ist für die Rosacea erythematoso-teleangiectatica und Rosacea papulopustulosa in vielen Fällen ausreichend. In Deutschland zugelassen sind hierfür Arzneimittel mit 0,75 % Metronidazol in unterschiedlichen Grundlagen und 15 % Azelainsäure in Gelform. Andere Topika werden bei der Rosazea im Rahmen eines Off-label-use eingesetzt.

Metronidazol

Metronidazol ist das am häufigsten angewendete und international verbreitetste Rosazea-Medikament. Der Wirkmechanismus ist noch nicht völlig geklärt, wahrscheinlich ist ein antiinflammatorischer oder immunsupprimierender Effekt für den therapeutischen Erfolg verantwortlich. Die Wirksamkeit wurde in mehreren Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen (Van Zuuren EJ et al., 2007). Bei der einmal täglichen Anwendung zeigte sich eine Wirkung auf Erytheme und Entzündung sowohl bei 0,75 %igen als auch bei 1 %igen Zubereitungen (Dahl MV et al., 2001). In Deutschland stehen 0,75 %ige Topika zur Verfügung (Creme, Gel, Emulsion).

Azelainsäure

Die Wirksamkeit wird auf einen antiinflammatorischen Effekt und auf eine Normalisierung der Keratinisierung zurückgeführt. Es gibt Hinweise auf eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit bezüglich Ansprechens von Papeln und Pusteln beim Vergleich von Azelainsäure mit Metronidazol. Azelainsäure wird im Vergleich zu Metronidazol eine überlegene Beeinflussung des Erythems zugesprochen (Lehmann P, 2005; Maddin S, 1999). In Deutschland ist ein 15 %iges Gel, nicht aber die korrespondierende 20 %ige Creme bei Rosazea (Rosacea papulopustulosa) zugelassen.

Weitere Topika

Alternativ verwendet werden 5 %iges Permethrin sowie 1 %iges Clindamycin. Der Vergleich von 5 % iger Permethrin-Creme mit 0,75 %igem Metronidazol-Gel zeigte einen ähnlichen Effekt bezüglich der Reduktion von Papeln und Pusteln (Koçak M et al., 2002). Clindamycin reduziert bei äußerer Anwendung die Zahl von Papeln, Pusteln und Knoten (Wilkin JK, DeWitt S, 1994). Auch angewandt werden topische Erythromycin- und Tetrazyklin-Präparate, in einer Konzentration von 0,5 % bis 2 %. Ebenfalls zu nennen sind topische Retinoide, speziell Adapalen. Im Vergleich mit Metronidazol hatte Adapalen eine bessere Wirkung auf entzündliche Läsionen, zeigte aber einen schlechteren Effekt bezüglich der Reduktion der Erytheme (Altinyazar HC et al., 2005), bei womöglich verspätetem Wirkeintritt (Korting HC, Schöllmann C, eingereicht). Im Gegensatz dazu deuteten die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 1999 auf einen günstigen Einfluss von Retinaldehyd auf die vaskuläre Komponente hin. Erythem und Teleangiektasien konnten vermindert werden (Vienne MP, 1999). Topische Anwendung von Tacrolimus und Pimecrolimus (in 0,1 % bzw. 1 % iger Stärke) zeigte eine gute Wirksamkeit in der Behandlung der Steroid-induzierten Rosazea (Goldmann D, 2001; Chu CY, 2005). Die Anwendung von Tacrolimus bei papulopustulöser Rosazea bewirkte eine Verringerung des Erythems, aber keinen Effekt auf papulopustulöse Läsionen (Bamfordt JTM et al., 2004). Benzoylperoxid kann bei unempfindlichen Patienten zu einer Besserung des Hautbildes führen, allerdings zeigt es einen gegenteiligen Effekt bei empfindlicher Haut (Pelle MT et al., 2004).

6.3 Systemische Therapie

Die systemische Therapie sollte insbesondere bei schweren und therapieresistenten leichteren Formen der Rosazea angewendet werden. Zugelassen sind bislang Tetracykline, speziell auch Doxyzyklin und Minozyklin.

Tetracykline

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 (Sneddon IB, 1966). 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 (Baldwin HE, 2007).

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 (Sapadin AN, Fleischmajer R, 2006).

Zweite Generation

Die zweite Generation der Tetracykline (Minozyklin, Doxyzyklin) ist ähnlich effektiv in der Therapie 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 (Maibach H, 1991). Doxyzyklin und Minozyklin werden beide in einer Dosierung von 100-200 mg pro Tag angewandt (Baldwin HE, 2007).

Kürzlich durchgeführte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien zeigten die Wirksamkeit und Sicherheit einer 16-wöchigen Therapie mit Doxyzyklin in der niedrigeren Dosierung von 40 mg einmal täglich einer speziellen teilretardierten Zubereitung (Del Rosso JQ et al., 2007; Korting HC, Schöllmann C, eingereicht).

Die zweite Generation der Tetracykline hat demzufolge den Vorteil, dass eine Langzeittherapie mit anti-inflammatorischer Dosierung erfolgen kann, ohne dass mit unerwünschten antibiotischen Wirkungen zu rechnen ist (Berman B et al., 2007). Insbesondere ist in diesem Zusammenhang an die Candida-Vulvovaginitis sowie eine Zunahme der Bakterienresistenz zu denken.

Das angeführte niedrig dosierte Präparat ist bereits in den USA, aber noch nicht in Deutschland zugelassen.

Makrolide

Als Alternative insbesondere bei Intoleranz gegen Tetracykline, Therapieresistenz oder Kontraindikationen wie Schwangerschaft stehen Makrolide wie das 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 verwandt (Baldwin HE, 2007). Demzufolge sollte Erythromycin für Patienten mit Kontraindikationen gegen Tetracykline vorbehalten bleiben (Korting HC, Schöllmann C, eingereicht). Clarithromycin in der Dosierung von 250 mg zweimal täglich für vier Wochen gefolgt von der einmal täglichen Gabe von 250 mg für vier Wochen war erfolgreich in der Reduktion des Erythems sowie der Papeln und wirkte

schneller als Doxzyklin (Torresani C et al., 1997). Nach einer über 12 Wochen gehenden 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 (Bakar O et al., 2004).

Metronidazol

Es konnte gezeigt werden, dass Metronidazol 200 mg zweimal täglich in Kombination mit einer 1 %igen Hydrokortisoncreme über sechs Wochen eine Verbesserung des Schweregrades der Rosazea bei 10 von 14 Patienten bewirkt (Pye RJ, Burton JL, 1976). Bei Applikation über einen Zeitraum von 12 Wochen ist Metronidazol oral 200 mg zweimal täglich ähnlich wirksam wie Oxytetracyclin, 2 mal 250 mg täglich (Saihan EM, Burton JL, 1980). Während einer Metronidazol-Therapie können durch eine Disulfiram-artige Wirkung alkoholinduzierte Kopfschmerzen auftreten. Aus diesem Grund sollte Alkohol gemieden werden (Lehmann P, 2005).

Weitere Antibiotika

Weitere Studien konnten einen guten Effekt auch für Cotrimoxazol, Clindamycin, Chloramphenicol und Ampicillin nachweisen. Allerdings sind die Erfahrungen begrenzt und aufgrund dessen sollte der Einsatz beschränkt bleiben (Marks R, Ellis J, 1971; Lehmann P, 2005).

Isotretinoin

In mehreren Studien konnte das Vitamin-A-Säure-Derivat Isotretinoin eine Verbesserung der Rosazea bewirken (Nikolowski J, Plewig G, 1980; Schmidt JB, Raff M, 1982; Marsden JR et al., 1984; Hoting E et al., 1986). Der Wirkungseintritt kann allerdings im Vergleich zur antibiotischen Therapie verzögert sein. Die Anwendung von Isotretinoin führt zu einer merklichen Reduktion von Papeln, Pusteln, Erythemen und Teleangiektasien (Erdogan FG et al., 1998). 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 (Irvine C et al., 1994; Jansen T, Plewig G, 1998). Die übliche Dosierung liegt bei 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag, aber auch mit einer niedrigeren Dosis wie 10 mg täglich konnte erfolgreich behandelt werden. Isotretinoin ist bislang für Rosazea nicht zugelassen, weiterhin besteht eine strikte Kontraindikation für gleichzeitige Tetracyklingabe. Aufgrund der Embryotoxizität ist eine sichere Antikonzeption zwingend erforderlich.

Glukokortikoide

Sie sind für die Therapie der Rosazea nicht indiziert und können die Erkrankung verschlechtern. Nach Absetzen kann es zur Exazerbation kommen (Steroidrosazea) (Plewig G., 2005). Einzige Ausnahmen sind die Rosacea fulminans und Rosacea granulomatosa.

Weitere systemische Mittel

In einzelnen Fällen konnte eine Wirksamkeit von topischen sowie oralen Ketokonazol-Präparaten bei Rosacea papulopustulosa gezeigt werden (Utas S, Ümit Ü, 1997). Cyproteronacetat war bei drei Frauen bezüglich Reduktion der Papulopusteln wirksam (Lehmann P, 2005). Eine Studie an 13 Männern konnte einen positiven Effekt der oralen Gabe von Spironolacton zeigen (Aizawa H, Niimura M, 1992). Die Anwendung von Clonidin sowie Nadolol zur Reduktion der Flush-Symptomatik war erfolglos (Wilkin JK, 1983; Wilkin JK, 1989).

6.4 Kombinierte topische und systemische Therapie

Insbesondere bei stärkerer Ausprägung der Rosazea kommt die kombinierte Anwendung topischer und systemischer Arzneimittel in Betracht. Studiendaten liegen vor für die gleichzeitige topische Anwendung von Metronidazol und systemische Gabe von Tetracyklinen, speziell Doxzyklin. Fowler untersuchte die Wirksamkeit der gleichzeitigen systemischen Gabe von teilretardiertem Doxzyklin in einer Dosis von 40 mg einmal täglich

oder Placebo kombiniert mit der topischen Anwendung von 1% Metronidazol. Die systemische Gabe von Verum zeigte dabei einen besseren Erfolg als Placebo, ohne dass die Überlegenheit endgültig belegt werden konnte (Fowler JF, 2007). In einer weiteren Studie wurde die perorale Gabe von 20 mg Doxzyklin zwei mal täglich mit der von Placebo bei gleichzeitiger örtlicher Anwendung von 0,75 %iger Metronidazol-Lotion verglichen (Sanchez J et al., 2005). Dabei erwies sich das Verum bezüglich der Reduktion von entzündlichen Läsionen als überlegen. Somit erscheint es sinnvoll, systemisches Doxzyklin zusätzlich zur topischen Metronidazoltherapie zu erwägen, wenn eine gesteigerte Wirkung erwünscht wird. Die in den genannten Studien eingesetzten Doxzyklinpräparate sind allerdings bislang in Deutschland nicht zugelassen.

6.5 Alternative Therapieoptionen

Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie, bisher bei vor allem bei Präkanzerosen erfolgreich angewandt, konnte auch bei verschiedenen Formen der Rosazea in einzelnen Fällen nach zwei- bis viermaliger Anwendung gute Ergebnisse erbringen (Nybaek H, Jemek GB, 2005; Bryld LD, Jemec GB, 2007). Die Wirksamkeit geht vermutlich unter anderem auf eine Stimulierung des Immunsystems sowie einen antimikrobiellen Effekt zurück (Maisch T et al., 2004).

Laser und intensiv gepulste Lichtquelle

Eine Lasertherapie kann die bei Rosazea bestehenden Teleangiektasien und das Erythem verbessern sowie auch ablativ bei Phymen eingesetzt werden (Goldberg DJ, 2005; Laube S, Lanigan SW, 2002).

Gepulster Farbstofflaser, Kupferdampflaser, Kryptonlaser, gepulster Neodym-YAG-Laser und Argon-Laser sind bei Teleangiektasien und Erythemen im Gesicht gleichermaßen wirksam. Die Nebenwirkungsraten im Gesicht sind bei allen Therapieverfahren sehr gering; als Nebenwirkungen sind Hypopigmentierungen, Narben, Blasenbildung und Schmerzen beschrieben worden (Bahmer et al., 2007; Schroeter CA, 2005).

Bei der ablativen Therapie, die vor allem bei Phymen eine Rolle spielt, kommen der CO₂-Laser und der Erbium-YAG-Laser allein oder die Kombination von beiden in Frage (Goon PK et al., 2004). Allerdings stehen hier auch operative Verfahren wie die Dermabrasion zur Verfügung.

Auch die Therapie mit einer intensiven gepulsten Lichtquelle, 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 (Schroeter CA, 2005).

Chirurgisch

Eine operative Korrektur von Phymen kann mittels Dermabrasion oder Dermashaving erfolgen und gilt als aussichtsreichste Behandlungsmaßnahme (Petres J, 1985; Mainusch O., 2003).

6.5 Therapie spezieller Formen der Rosazea

Ophthalmorosazea

Das Mittel der Wahl ist Doxycyclin 50-100 mg 2 mal täglich. Die Therapie erfolgt bis zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik, ab diesem Zeitpunkt gilt es, die Dosis zu reduzieren. Anders als bei anderen Rosazeaformen bewirkt eine Isotretinoin-Gabe keine Verbesserung, gelegentlich sogar eine Verschlechterung der Symptomatik (Plewig G, 2005).

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 (Plewig G, 2005; Jansen T, Plewig G, 1994).

Gramnegative Rosazea

Diese Erkrankung sollte mit systemischer Gabe von Isotretinoin in niedriger Dosis (10-20 mg) behandelt werden (Plewig G, 2005).

Steroidrosazea

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

Granulomatöse Rosazea

Die Therapie erfolgt oral mit Tetrazyklinen, z. B. Doxzyklin in üblicher Dosierung, Gabe von Prednisolon (20-40mg täglich) für 7-14 Tage oder Isotretinoin (10-20 mg täglich) (Plewig G, 2005). In zwei Fällen hat sich auch Dapson bewährt (Krause MH et al., 1997).

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 (Plewig G, 2005).

Literatur

1. Aizawa H, Niimura M (1992) Oral spironolactone therapy in male patients with rosacea. *J Dermatol* 19: 293–297
2. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS (1997) Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 104: 1863-1867
3. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M (2000) The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 42: 468-472
4. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, Esturk E (2005) Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 44: 252–255
5. Aroni K, Tsagrioni E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E (2004) Rosacea: A Clinicopathological Approach. *Dermatology* 209: 177-182
6. Bahmer F, Drosner M, Hohenleutner U, Kaufmann R, Kautz G, Kimmig W, Landthaler M, Neumann R, Raulin C, Seeber N (2007) Empfehlung zur Behandlung mit Laser und hochenergetischen Blitzlampen (HBL) in der Dermatologie. *JDDG* 11: 1036-1043
7. Bakar O, Demirçay Z, Gürbüz O (2004) Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol* 43:151-154
8. Baldwin HE (2007) Systemic Therapy for Rosacea. *Skin Therapy Lett* 12:1-5, 9
9. Bamfordt JTM, Elliot BR, Haller IV (2004) Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol* 50: 107-108
10. Berg M, Liden S (1989) An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 69: 419–423
11. Berman B, Perez OA, Zell D (2007) Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)*. 43:27-34
12. Bevins CL, Liu FT (2007) Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med* 13: 904-906
13. Borrie P (1953) Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Dermatol* 65: 458-463
14. Brinnel H, Friedel J, Caputa M, Cabanac M, Grosshans E (1989) Rosacea: disturbed defense against brain overheating. *Arch Dermatol Res* 281: 66–72
15. Browning DJ, Proia AD (1986) Ocular rosacea. *Surg Ophthalmol* 31: 145-158

16. Bryld LE, Jemec GB (2007) Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21: 1199-1202
17. Buechner SA (2005) Rosacea : An Update. *Dermatology* 210: 100–108
18. Chu CY (2005) The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol* 152: 396-399
19. Crawford GH, Pelle MT, James WD (2004) Rosacea. I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 51: 327–341
20. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD (2001) Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 45: 723-730
21. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, Rendon M, Rich P, Torok H, Bradshaw M (2007) 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* 56:791-802
22. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F (1998) Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 134: 884–885
23. Firooz A, Firoozabadi MR, Dowlati Y (2001) Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year-old girl with oral isotretinoin. *Int J Dermatol* 40: 203-205
24. Forton F, Seys B (1993) Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 128: 650–659
25. Fowler JF Jr. (2007) 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* 6:641-645
26. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ (2003) The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 22: 230-233
27. Gieler U, Niemeier V (2003) Psychologische Aspekte der Rosazea. In: Schöfer H (Hrsg) Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2003, S 79 - 85
28. Goldberg DJ (2005) Lasers and light sources for rosacea. *Cutis* 75: 22–26
29. Goldman D (2001) Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: A preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 44: 995-998
30. Goon PK, Dalal M, Peart FC (2004) The Gold Standard for Decortication of Rhinophyma: Combined Erbium-YAG/CO₂ Laser. *Aesthetic Plast Surg* 28: 456-460
31. Gupta AK, Chaudhry MM (2005) Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 19: 273-285
32. Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH (1991) A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol* 25: 1038-1043
33. Hölzle E, Jansen T, Plewig G (1995) Morbus Morbihan — Chronisch persistierendes Ödem des Gesichtes. *Hautarzt* 46: 796–798
34. Hoting E, Paul E, Plewig G (1986) Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 25: 660–663
35. Irvine C, Kumar P, Marks R. Isotretinoin in the treatment of rosacea and rhinophyma. In: Marks R, Plewig G (editors) *Acne and related disorders: Proceedings of an international symposium*. London: Martin Dunitz; 1988, p 301-305
36. Jansen T, Melnik B, Plewig G (1994) Gramnegative Follikulitis als Begleitkomplikation bei Rosazea. *Akt Dermatol* 20: 381–384
37. Jansen T, Plewig G (1994) Rosacea fulminans. Therapie mit Kortikosteroiden und Isotretinoin. *Akt Dermatol* 20: 212–216
38. Jansen T, Plewig G (1998) Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg* 14: 2412-2453
39. Jansen T, Regele D, Schirren CG, Trautner B, Plewig G (1999) Persistierendes Erythem und Ödem des Gesichts bei Rosazea und Lymphgefäßdysplasie. *Hautarzt* 49: 932–935
40. Kerscher M, Reuther T (2003) Der Fluch der Kelten – kosmetische Aspekte bei der Rosazea. In: Schöfer H (Hrsg) Rosazea. Klinik und aktuelle Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2003, S 67 - 72
41. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M (2002) Permethrin 5% Cream versus Metronidazole Gel for the Treatment of Papulopustular Rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 205: 265-270

42. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, Issbrücker K, Unterberger P, Zaiou M, Lebherz C, Karl A, Raake P, Pfosser A, Boekstegers P, Welsch U, Hiemstra PS, Vogelmeier C, Gallo RL, Clauss M, Bals R (2003) An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 111: 1665-1672
43. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea EADV, eingereicht
44. Krause MH, Torricelli R, Kundig T, Trüeb RM, Hafner J (1997) Dapson bei granulomatöser Rosazea. *Hautarzt* 48: 246–248
45. Kroshinsky D, Glick SA (2006) Pediatric rosacea. *Dermatol Ther* 19: 196-201
46. Laube S, Lanigan SW (2002) Laser treatment of rosacea. *J Cosmet Dermatol* 1: 188-95
47. Lehmann P (2005) Rosazea. *Klinik, Pathogenese, Therapie. Hautarzt* 56: 871-885
48. Lehmann P (2007) Rosazea. *Dtsch Ärztebl* 104: A-1741, B-1536, C-1475
49. Leyden JJ, Thew M, Kligman AM (1974) Steroid rosacea. *Arch Dermatol* 111: 619–622
50. Maddin S (1999) 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* 40: 961 – 965
51. Maibach H (1991) Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis* 48:411-417
52. Mainusch, O (2003) Operative Therapie der Rosazea (Rhinophym). In: Schöfer H (Hrsg) Rosazea. *Klinik und aktuelle Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart*, 2003, S 73 - 78
53. Maisch T, Szeimies RM, Jori G, Abels C (2004) Antibacterial photodynamic therapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci* 3: 907-917
54. Marks R, Ellis J (1971) Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea: a controlled trial. *Lancet* II: 1049–1052
55. Marks R, Harcourt-Webster JN (1969) Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 100: 683-691
56. Marsden JR, Shuster S, Neugebauer M (1984) Response of rosacea to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 9: 484–488
57. Neumann NJ, Lehmann P (2000) Photodermatosen: Ein Leitfaden zur Diagnostik. *Steinkopff, Darmstadt*
58. Nikolowski J, Plewig G (1980) Rosazea. *Orale Behandlung mit 13-cis-Retinsäure. Hautarzt* 31: 660–661
59. Nybaek H, Jemec GB (2005) Photodynamic Therapy in the Treatment of Rosacea. *Dermatology* 211: 135-138
60. Oztas MO, Balk M, Ogüs E, Bozkurt M, Ogüs IH, Ozer N (2003) The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol* 28: 188-92
61. Pelle MT, Crawford GH, James WD (2004) Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 51: 499-512
62. Petres J (1985) Therapie des Rhinophyms. *Hautarzt* 36: 433–435
63. Plewig G (2005) Akne und Rosazea. In: O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff, W. Burgdorf, M. Landthaler (Hrsg) *Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag Heidelberg*, 5. Auflage 2005
64. Plewig G, Jansen T, Kligman AM (1992) Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? *Arch Dermatol* 128: 1611-1617
65. Plewig G, Kligman A (1994) *Akne und Rosazea. 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg*
66. Prinz L (1984) Zur Behandlung der Rosacea mit Metronidazol innerlich und äusserlich. *Z Hautkr* 59: 181-183
67. Pye RJ, Burton JL (1976) Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* I: 1211–1212
68. Rebora A, Drago F, Parodi A (1995) May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatology* 191: 6-8
69. Roihu T, Kariniemi AL (1998) Demodex mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol* 25: 550–552
70. Saihan EM, Burton JL (1980) A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy of rosacea. *Br J Dermatol* 102: 443–445
71. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C (2005) 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* 53: 791 - 797

72. Sapadin AN, Fleischmajer R (2006) Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 54:258-65
73. Schmidt JB, Raff M (1982) 13-cis Retinsäure: Eine neue Behandlungsform der Rosazea. *Wien Klin Wochenschr* 94: 115–118
74. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HA (2005) Effective Treatment of Rosacea Using Intense Pulsed Light Systems. *Dermatol Surg* 31: 1285-1289
75. Sneddon IB (1966) A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 78: 649–652
76. Starr PA (1969) Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med* 62: 9-11
77. Szlachcic A (2002) The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16: 328-333.
78. Torresani C, Pavesi A, Manara GC (1997) Clinical trial on clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 36: 938–946
79. Utas S, Ümit Ü (1997) Treatment of rosacea with ketoconazole. *J Eur Acad Dermatol* 8: 69–70
80. van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S (2007) Systematic review of rosacea treatments. *Am Acad Dermatol* 56: 107 - 115
81. Vienne MP, Ochando N., Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P (1999) Retinaldehyde Alleviates Rosacea. *Dermatology* 199 (suppl 1): 53-56
82. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, Powell F (2002) Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 46: 584-587
83. Wilkin JK (1983) Effect of subdepressor clonidine of flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reactions. *Arch Dermatol* 119: 211–214
84. Wilkin JK (1989) Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 20: 202–205
85. Wilkin JK, DeWitt S (1994) Treatment of Rosacea. Topical Clindamycin versus oral Tetracyclin. *Int J Dermatol* 32: 65-67
86. Yamamoto Y (2001) Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *J Dermatol Sci* 27 (suppl 1): S1-4
87. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, Dorschner RA, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Morhenn VB, Gallo RL (2007) Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 13: 975-980

Autorengrremium

Dr. K. Gauwerky, Dr. W. Klövekorn, Prof. Dr. H. C. Korting, Prof. Dr. P. Lehmann, Dr. E.-M. Meigel, Dr. D. Reinel, Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Ruzicka, Prof. Dr. M. Schaller, Prof. Dr. H. Schöfer, Dr. J. Tietze

Korrespondenzadresse

Dr. Julia Tietze, Dr. Katharina Gauwerky
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 und Allergologie der LMU
 Fraunelobstraße 9-11
 80337 München

Entwicklungsstufe 1

Gültigkeitsdauer 31.12.2012