

# Rosazea

P. Lehmann



Die Rosazea ist eine der häufigsten chronisch-rezidivierenden Dermatosen des Erwachsenenalters. Die Erkrankung befällt hauptsächlich das Gesicht, aber auch extrafaziale Manifestationsformen sind bekannt. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die klinische Einteilung, die diagnostischen Schritte und die therapeutischen Optionen bei dieser für den Patienten oft psychisch schwer belastenden Erkrankung.

## Einleitung

Die Rosazea ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die das Gesicht meist zentrofazial befällt. Seltener finden sich auch extrafaziale Manifestationen der Erkrankung. Rosazea ist eine häufige Erkrankung, die 2–5% der weißen Bevölkerung betrifft. Der Befall des Gesichts führt bei den betroffenen Patienten häufig zu psychosozialen Stress mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität.

Der Verlauf ist sehr unterschiedlich. Verschiedene Stadien können durchlaufen werden, ohne dass hier eine Regelmäßigkeit auftritt. In jedem Stadium kann die Weiterentwicklung der Erkrankung aufhören oder es kann zu einer Verbesserung kommen, genauso wie Stadien übersprungen werden können. Dies gepaart mit verschiedenartigen Manifestationsformen bedingt zahlreiche klinische Subtypen und Schweregrade, die gelegentlich zu differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten führen.

Die genaue Kenntnis der klinischen Variationen der Erkrankung ist besonders wichtig, um differenzierte Therapiestrategien zu planen.

Bei Menschen dunkler Hautfarbe ist Rosazea selten, besonders hellhäutige Menschen („Fluch der Kelten“) sind betroffen.

### ABKÜRZUNGEN

<b>TRP</b>	Transient Receptor Potential
<b>TRPA1</b>	Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily A, Member 1
<b>TRPV1</b>	Transient Receptor Potential Vanilloid 1

Mit Ausnahme der Rosacea fulminans, die vor allem jüngere Frauen betrifft, ist der Verlauf der Rosazea bei Männern schwerwiegender [1–5].

Pathophysiologisch konnten in den letzten Jahren zahlreiche Störungen auf molekularer Ebene aufgezeigt werden, die sowohl das angeborene wie auch das erworbene Immunsystem betreffen. Wie jedoch die genaue Interaktion dieser verschiedenen Netzwerke auf molekularer Ebene zu den zahlreichen Phänotypen der Rosazea führt, ist zusammenhängend noch nicht aufgeklärt.

## Klinik und Subtypen

Folgende Symptome weisen auf das Vorliegen einer Rosazea hin:

- Transiente, düsterrote Erytheme (flushing and blushing).
- Persistierende Gesichtserrytheme.
- Asteatose, gelegentlich in Verbindung mit seborrhoischer Dermatitis.
- Brennen und Stechen.
- Papeln und Pusteln, in schwereren Fällen konglobierende Knoten.
- Teleangiektasien.
- Ödeme: Nach häufigen und persistierenden Erythemen können Ödeme folgen, die für mehrere Tage andauern. Diese zunächst weichen, polsterartigen Erytheme können in harte, permanent vorhandene Ödeme übergehen, die außerordentlich therapieresistent sind (Morbus Morbihan).
- Phyme (Phyma, griechisch: Schwellung, Masse, Knolle) treten an verschiedenen Stellen des Gesichts auf (s. Box „Zusatzinfo“), am häufigsten und bekanntesten ist das Rhinophym.
- Okuläre Manifestationen: Etwa 30–50% der Patienten leiden an okulärer Rosazea, die unabhängig vom Stadium und der Schwere der Grunderkrankung auftritt. Am Auge treten chronische Entzündungs-

vorgänge auf, teilweise mit Ulzerationen und nodulären Infiltraten, die unbehandelt bis zur Erblindung führen können.

- Extrafaziale Manifestationen: Rosazea-Symptome können auch außerhalb der typischen zentrofazialen Lokalisation vorkommen und werden dann häufig falsch klassifiziert.

Diese gut beschriebenen Symptome finden sich in unterschiedlicher Ausprägung in der nachfolgend aufgeführten Klinik und Klassifikation der Rosazea [1 – 5].

#### PHYME BEI ROSAZEA

- Rhinophym (Nase)
- Gnathophym (Kinn/Kiefer)
- Metophym (Stirn)
- Otophym (Ohr)
- Blepharophym (Augenlid)

Die Definition von Subtypen ist nach wie vor Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Eine alternative Herangehensweise schlägt die Einordnung der Rosazea-Patienten entsprechend der reinen Phänomenologie (Symptome) vor (s.o.). Diese Autoren favorisieren die phänomenologische Sicht, da sie hier Vorteile bei der therapeutischen Zielrichtung sehen. Im Folgenden wird die bei uns und bislang auch noch international übliche Klassifikation vorgestellt, da kein wesentlicher inhaltlicher Unterschied zwischen der subtypen- und der symptom-basierten Beschreibung besteht. Verschiedene Symptome, wie beispielsweise Teleangiektasien, Schwellungen, Rötungen, Stechen u.a. können in unterschiedlicher Ausprägung bei mehreren Subtypen gefunden werden [6].

## Klinische Stadien (Klassifikation)

Klinisch werden 1 Vorstadium und 3 Hauptstadien sowie Sonderformen definiert. Die Erkrankung manifestiert sich meistens zentrofazial: Stirn, Nase, Kinn und Wangen sind am häufigsten betroffen. Die extrafaziale Rosazea betrifft die Brust- und Nackenregion sowie die Kopfhaut, hier kommt es besonders häufig zu diagnostischen Schwierigkeiten.

### Vorstadium (Rosazea-Diathese)

Erste Symptome einer Rosazea sind flüchtige Erytheme, die im Verlauf zunehmend häufiger auftreten und einen „flushartigen“ Charakter haben. Die Haut wird sehr leicht irritiert und verschiedene interne und externe Stressoren können die Symptome auslösen.

Externe Reize umfassen:

- Kosmetika,
- Seifen,
- Pflegeprodukte,
- physikalische Faktoren (Temperaturwechsel, UV-Strahlungen).

Interne Stimuli sind beispielsweise:

- scharfe Speisen,
- heiße Getränke,
- Alkohol,
- emotionaler Stress.

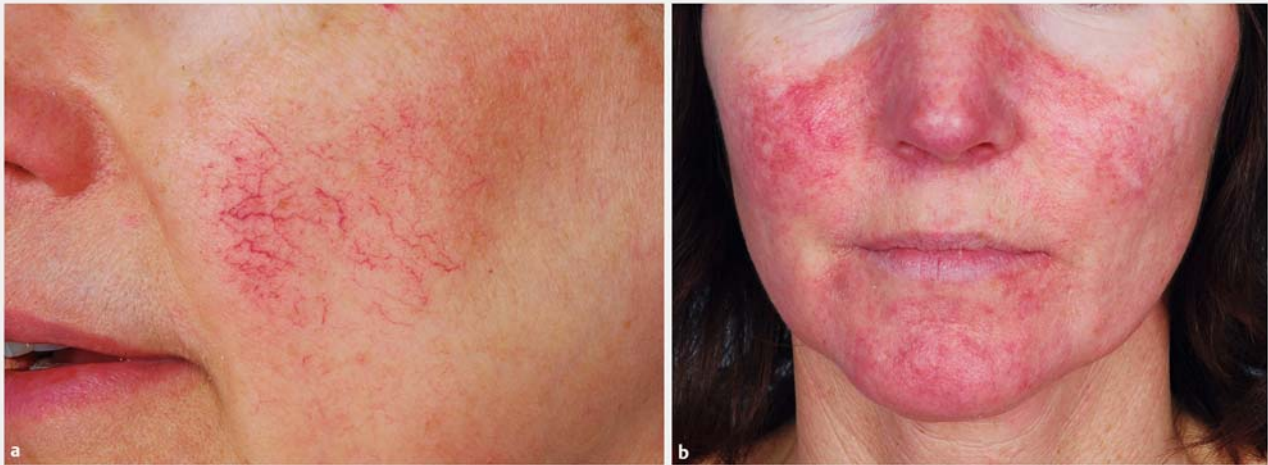
Die anfänglich transienten Erytheme entwickeln sich zu persistierenden Rötungen. Diese persistierenden Erytheme sparen typischerweise die Periorbitalregion aus [7].

#### KLINISCHE STADIEN DER ROSAZEA

- Vorstadium (Rosazea-Diathese)
- Hauptstadien:
  - Rosacea erythematoso-teleangiectatica
  - Rosacea papulopustulosa
  - glandulär-hyperplastische Rosazea
- Sonderformen:
  - Rosacea conglobata
  - Rosacea fulminans
  - granulomatöse Rosazea
  - Steroidrosazea
  - Morbus Morbihan
  - Ophthalmorosazea
  - gramnegative Rosazea
  - Rosazea des Kindesalters

### Stadium I (Rosazea I) – Rosacea erythematoso-teleangiectatica

Ein bleibendes Erythem mit mehr oder weniger ausgeprägten Teleangiektasien (► **Abb. 1**) kann sich aus dem beschriebenen Vorstadium entwickeln. Die Reizbarkeit der Haut nimmt deutlich zu. Als subjektive Symptome werden Stechen, Brennen und Juckreiz angegeben. Aufgrund der kürzlichen Zulassung von Brimonidin-Gel, das als Alpha-2-Sympathomimetikum sehr gut auf das Erythem, aber nicht auf die Teleangiektasien wirkt, wird hier wohl in Zukunft eine weitere Unterscheidung zwischen Rosacea erythematoso und Rosacea teleangiectatica erfolgen. Dies ist aber auch in der jetzt gültigen Leitlinie noch nicht berücksichtigt.



► **Abb. 1** Rosacea erythematoso-teleangiectatica. **a** Betonung der Teleangiektasien. **b** Betonung des flächigen Erythems.

### Stadium II (Rosazea II) – Rosacea papulopustulosa

Entzündlich gerötete Papeln und Pusteln, die über längere Zeiträume (Wochen) bestehen bleiben können (► **Abb. 2**), kennzeichnen dieses Stadium. Eine Verwechslung mit einer Acne vulgaris sollte nicht vorkommen, da Komedonen fehlen.

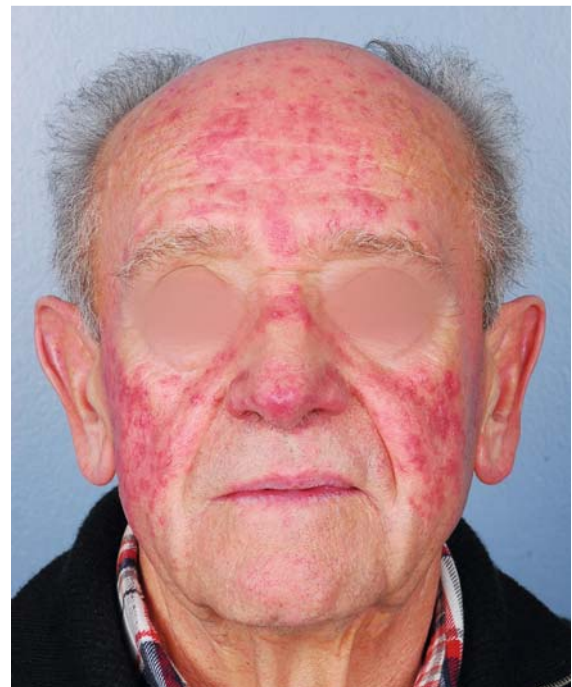
Eine Ausbreitung über die Gesichtsregion hinaus ist selten, kann aber durchaus auftreten. Papulopusteln kommen dann am Hals, Dekolleté und Brust sowie auch retroaurikulär und auf der Kopfhaut vor.

Forton postuliert die Demodex-Follikulitis als Vorstadium der Rosacea papulopustulosa. Ihre Hypothese beinhaltet die Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren durch die große Anzahl an Demodex mit konsekutiv vermehrter Expression von Cathelicidin (s. u.) [8–10].

### Stadium III (Rosazea III) – glandulär-hyperplastische Rosazea

Charakteristisch sind in diesem Stadium große entzündliche Knoten und Plaques mit Infiltrationen sowie einer Gewebhyperplasie (► **Abb. 3**).

Ausgedehnte entzündliche Infiltrate treten auf ebenso auf wie Bindegewebevermehrung und massive Talgdrüsenhyperplasien. Im Extremfall sieht man wulstartige Verdickungen, die eine Facies leonina imitieren. Verschiedenartige Phymen sind die Folge dieser Gewebvermehrungen (► **Abb. 3**), die für die Patienten entstehend wirken.



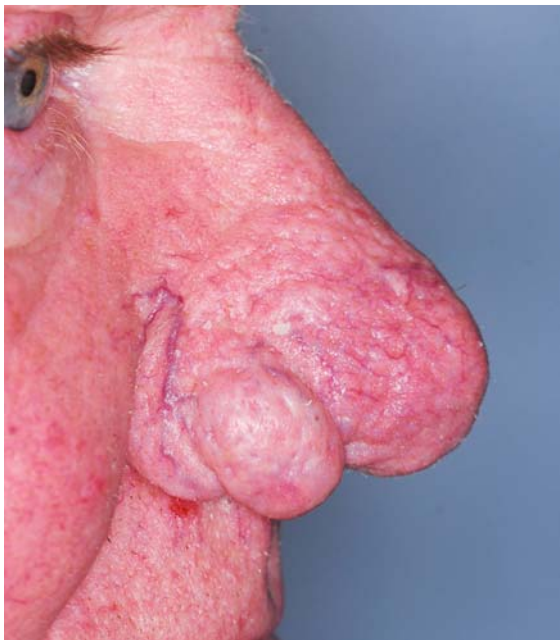
► **Abb. 2** Rosacea papulopustulosa.

### Sonderformen

#### Rosacea conglobata

Einschmelzende hämorrhagisch-abszedierende Knoten sowie schmerzhaft indurierte Stränge sind charakteristische Zeichen einer Rosacea conglobata.

Frauen sind öfter betroffen als Männer, der Verlauf ist chronisch-progredient. Von der Acne conglobata unterscheidet sich diese Erkrankung durch die Begrenzung auf das Gesicht, fehlende Komedonen und Aussparung von Brust, Rücken, Schultern und Extremitäten.



► **Abb. 3** Rhinophym.

### Rosacea fulminans

Dieses sehr schwere Krankheitsbild wurde bislang ausschließlich bei jungen Frauen beobachtet. Es treten akut im Gesicht, gelegentlich nach Stresssituationen, große konglobierende Knoten sowie abszedierende Fistelgänge auf.

Eine plötzlich einsetzende, starke Seborrhoe ist meist wenige Tage vor den Effloreszenzen auffällig. Der Zusammenhang zur Rosazea wird durch die Anamnese evident, bei der immer Symptome einer Rosazea angegeben werden.

Die Erstbeschreiber O'Leary u. Kierland (1940) nannten die Erkrankung Pyoderma faciale, da sie an eine plötzlich akut auftretende schwere Pyodermie des Gesichts als Grundlage für die Dermatose glaubten. Allerdings konnten bei den bakteriologischen Untersuchungen

nie Keime, die für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden konnten, nachgewiesen werden. Plewig u. Mitarb. haben in zahlreichen Arbeiten die Hypothese entwickelt, dass das Pyoderma faciale die Maximalvariante einer Rosazea darstellt. Sie nannten es daher in Anlehnung an die Acne fulminans Rosacea fulminans [11]. Andere Autoren ordneten das Pyoderma faciale als Sonderform einer Acne conglobata ein, jedoch zeigten genauere Untersuchungen der Patientinnen, dass sie in der Pubertät meist keine stärkere Akne aufwiesen und Komedonen nur selten bei diesem Krankheitsbild auftreten.

Die Unterschiede zwischen Rosacea fulminans und Acne fulminans sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst. Während das Allgemeinbefinden der Patientinnen in der Regel kaum gestört ist, sind sie vor allem psychisch durch die entstellende Dermatose beeinträchtigt. Keine der bislang hypothetisch aufgeführten Ursachen konnte jemals regelhaft bewiesen werden, sodass die Zusammenhänge ungeklärt bleiben. Bestand hat lediglich die Tatsache, dass bei einer zugrunde liegenden milden bis mittelschweren Rosazea die oben beschriebenen Effloreszenzen durch bislang ungeklärte Faktoren explosionsartig aufschließen können.

So unbefriedigend das Wissen über die ätiopathogenetischen Grundlagen dieser Erkrankung ist, so führt doch eine frühzeitige und intensive Therapie zu einem sehr guten Erfolg und Rezidive kommen nicht vor.

### Granulomatöse Rosazea

Braunrötliche Knötchen oder Papeln, die histologisch epitheloiden tuberkuloiden Granulomen entsprechen, entwickeln sich auf dem Boden einer diffus geröteten Haut. Keime (Mykobakterien) konnten als Auslöser ausgeschlossen werden, auch die Annahme einer Id-Reaktion konnte sich nie bestätigen.

### Steroidrosazea

Glukokortikosteroide, topisch oder systemisch appliziert, führen nach einem längeren Zeitraum zur Ausbil-

► **Tab. 1** Differenzialdiagnose Acne fulminans vs. Rosacea fulminans.

	Acne fulminans	Rosacea fulminans
Geschlecht	Männer	Frauen
Alter	13 – 16 Jahre	25 – 35 Jahre
Beginn	plötzlich	plötzlich
Lokalisation	Gesicht, Nacken, Brust, Rücken	Gesicht
Hautbefund	hämorrhagische Ulzerationen	konfluierende Knoten, abszedierende Fistelgänge
Allgemeinsymptome	häufig Krankheitsgefühl, Fieber, Leukozytose, BSG-Beschleunigung, Polyarthralgie, Osteolysen, Proteinurie, Erythema nodosum, Hepatomegalie, Splenomegalie	selten, guter Allgemeinzustand, geringe Temperaturen, mäßige Leukozytose, BSG-Beschleunigung





► **Abb. 4** Ophthalmorosazea bei Rosacea papulopustulosa mit Übergang in Rosacea hyperglandularis.

derung einer Steroidrosazea. Das klinische Bild stellt eine Mischung aus einer Rosacea papulopustulosa und den Steroidnebenwirkungen Atrophie und Teleangiektasien dar. Schwere Exazerbationen kommen bei Absetzen der Kortikosteroide vor. Ein konsequenter Steroidentzug ist die einzige Chance, dieses schwer zu behandelnde Krankheitsbild unter Kontrolle zu bringen.

#### Persistierendes Ödem bei Rosazea (Morbus Morbihan)

Faziale, harte Ödeme bei Rosazea entstehen durch die stärkere Beteiligung der Lymphgefäße neben den Blutgefäßen. Es entsteht ein derbes, kaum eindrückbares Ödem, das durch seine harte Konsistenz besonders auffällt. Stirn, Glabella, Nase und Wangen sind besonders betroffen. Histologisch auffällig sind vermehrte Mastzellen in allen Etagen des Bindegewebes. Es wird vermutet, dass die besondere Induration durch die chronische Entzündung in Zusammenhang mit einer mastzellinduzierten Fibrose bedingt ist.

Ödeme kommen bei allen Subtypen der Rosazea vor, ohne dass sich daraus ein neuer Subtyp ergibt.

#### MORBUS MORBIHAN

Namensgebend für das persistierende Ödem bei Rosazea, Morbus Morbihan, ist die Region Morbihan in der Bretagne (Frankreich), wo die Krankheit gehäuft auftritt. Interessanterweise ist dort ein großer Anteil der Bevölkerung keltischen Ursprungs („Fluch der Kelten“).

#### Ophthalmorosazea

Auch die Ophthalmorosazea kann in jedem Stadium auftreten und ist in ihrem Schweregrad auch unabhängig vom Schweregrad der Gesichtrosazea. Sie tritt etwa bei 30 bis zu 50% der Rosazea-Patienten auf. Die Hautbeteiligung kann gelegentlich sogar bei primär an einer Ophthalmorosazea leidenden Patienten sehr gering ausgeprägt sein, was eine besonders genaue Anamnese erforderlich macht.

#### Merke

**Ein erfahrener Ophthalmologe sollte in der interdisziplinären Betreuung mit einbezogen werden, zumal auch schwere Verläufe bis zur Erblindung vorkommen können. Mit Ausnahme der Netzhaut kann jeder Augenabschnitt betroffen werden, sodass auch hier eine differenzierte Therapie fachärztlich geleitet werden sollte.**

Die Blepharitis geht einher mit:

- Schuppung der Lider,
- Verlust der Wimpern,
- Schälten und Verkrustungen der Lidränder,
- Erythem,
- Schwellung.

Subjektiv werden Trockenheit, Brennen und Fremdkörpergefühl als sehr unangenehm empfunden.

Eine Störung des Tränenfilms führt zu wechselnden Sehstörungen wie Verschwommensehen und erhöhte Lichtempfindlichkeit.

Neben der Blepharitis, die mit Chalazien und Hordeola einhergehen kann, ist die Konjunktivitis die häufigste Manifestation der Ophthalmorosazea. Die Ophthalmorosazea kann bei jedem Stadium der Hautrosazea vorkommen (► **Abb. 4**).

#### Merke

**Neben der Blepharitis ist die Konjunktivitis die häufigste Manifestation der Ophthalmorosazea.**

Die konjunktivale Beteiligung kann zu Korneaulzerationen und Hornhautneovaskularisation führen. Hier besteht dann Erblindungsgefahr, die eine Keratoplastik erforderlich machen kann. Die Augenbeteiligung der Rosazea kann bereits im Kindesalter mit und ohne Hautbeteiligung auftreten [3, 6, 12].

#### Gramnegative Rosazea

Bei langfristigem Gebrauch vor allem von Tetracyclinen kommt es zur Selektion gramnegativer Keime, ähnlich der gramnegativen Follikulitis bei Akne-Patienten. Da Ähnlichkeiten mit einer Rosazea Stadium II oder III bestehen, ist die Diagnose häufig verzögert. Charakteristisch sind zahlreiche monomorphe gelbe Pusteln auf

seborrhoischem Grund. Diagnostisch entscheidend ist neben dem klinischen Bild der Nachweis gramnegativer Bakterien, am häufigsten Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, E. coli und Acinetobacter.

### Rosazea des Kindesalters

Bereits Kinder können eine Rosazea entwickeln, die sich mit Teleangiectasien, Papulopusteln und gelegentlich auch mit Augenbeteiligung (s. o.) manifestiert.

Die phymatöse Form wurde bei Kindern bislang nicht beschrieben. Entsprechend findet sich keine ausgeprägte Talgdrüsenhyperplasie, wie sie für Erwachsene oft typisch ist.

## Pathogenese

Erkenntnisse zum Entzündungsprozess als wesentlicher pathophysiologischer Faktor haben unser Verständnis erweitert. Hierbei konnte eine Störung der natürlichen Immunität (Innate Immunity) und der adaptiven (erworbenen) Immunität aufgezeigt werden. Insbesondere das antimikrobielle Peptid Cathelicidin LL-37, das neben einem antibiotischen Effekt immunmodulatorische und angiogenetische Wirkungen aufweist, ist bei Rosazea-Patienten in der Produktion des Vorläufermoleküls als auch in der Aktivierung hochreguliert. Darüber hinaus konnten Veränderungen der Gefäßreaktivität, des neurosensorischen Systems sowie eine gesteigerte Aktivität von Proteasen und Sauerstoffradikalen und die Rolle von Bakterien weiter aufgezeigt und beschrieben werden. Patienten mit Erythemen reagieren stärker und länger auf Stimuli, indem das autonome und/oder sensorische Nervensystem der Haut aktiviert wird. Mögliche Ursachen sind hier neurogene Entzündungsreaktionen, wobei die Ionenkanäle vom Typ „Transient Receptor Potential“ (TRP) auf Nerven und Endothelzellen eine zentrale Rolle spielen [10–26].

Noch nicht verstanden und Inhalt wissenschaftlicher Dispute ist, ob die Konzentration von Talgdrüsen oder eine spezifische Physiologie der Hautnerven und -gefäße im zentrofazialen Bereich eine wesentliche Rolle spielen. Auch die Progression vom Stadium der chronischen Entzündung zum fibrotischen Stadium ist gegenwärtig noch nicht geklärt. Rezeptoren, die bestimmte Muster erkennen, wie Toll-like-Rezeptor 2, transiente Eisenkanalrezeptoren (Transient Receptor Potential Vanilloid 1 – TRPV1, Transient Receptor Potential Cation Channel – TRPA1), Zytokine, Chemokine und Proteasen wurden als entscheidende Rezeptoren und Mediatoren identifiziert.

Die Pathophysiologie der Rosazea ist sehr komplex und umfasst zahlreiche zelluläre und molekulare Komponenten der Haut. Das Verständnis über die Netzwerk-

interaktionen auf molekularer Ebene ist jedoch noch sehr lückenhaft.

Bei bestimmten Subtypen scheinen Demodex-Milben eine wichtige Rolle zu spielen, kommen aber beispielsweise im Stadium I nicht vor. Eine Hypothese beinhaltet die extreme Vermehrung von Demodex aufgrund des fehlregulierten Immunsystems. Die hohe Zahl an Demodex induziert wiederum Toll-like-Rezeptoren 2, die zur vermehrten Expression hoher Konzentrationen fehlerhafter Cathelicidine führen.

Neuere Publikationen konnten als Forschungsergebnis zahlreicher muriner und humaner Experimente eine zusammenfassende Theorie der Pathophysiologie aufzeigen:

Triggerfaktoren lösen Veränderungen des angeborenen Immunsystems aus mit Bildung großer Mengen veränderter Cathelicidine und weiterer antimikrobieller Peptide aus. Diese verursachen Vasodilatation, Entzündungsreaktion, Fibrose und Aktivierung des neurosensorischen Systems.

Gemeinsam mit einer neurovaskulären Dysfunktion und Überstimulation des TRPV1 entwickelt sich auf dieser Basis die Phänomenologie der Rosazea-Symptome.

Eine ausführliche Darstellung dieser sehr komplexen Mechanismen findet sich in einer kürzlich erschienenen zusammenfassenden Übersichtsarbeit von Steinhoff u. Mitarb. [14].

## Therapie

Die Behandlung der Rosazea folgt dem Prinzip einer stadien- und phasengerechten Therapie, wobei die jeweilige Symptomatik/Phänomenologie bei dem individuellen Patienten zielgerichtet therapiert werden sollte [6, 22, 25].

In jedem Stadium spielt eine adäquate Hautpflege eine wichtige Rolle. Hierbei sind irritierende Stoffe wie Detergenzien möglichst zu meiden.

Bei der Rosazea kommen sowohl topische als auch systemische Medikamente und chirurgische Verfahren zum Einsatz.

### Topische Therapie

Für die Rosazea im Stadium I (Rosacea erythemato-teleangiectatica) sollten die flüchtigen von den persistierenden Erythemen mit Teleangiectasien unterschieden werden.

Eine wesentliche Neuerung stellte 2015 die Zulassung von Brimonidin-Gel 0,33% dar. Erstmals konnte das Erröten mit einer topischen Applikation kontrolliert werden.

Brimonidin ist ein Alpha-2-Adrenergikum, das etwa eine halbe Stunde nach Auftragen die Erweiterung der Gefäße verhindert. Die Wirkung dauert ca. 8 Stunden an und lässt dann wiederum vollständig nach [24, 26–28].

Während in den klinischen Studien zur Zulassung eine zuverlässige Kontrolle des Errötens berichtet wurde mit minimalen Nebenwirkungen, zeigten sich im Alltag doch einige Probleme. Die Anwendung dieser neuen Therapieform erfordert eine sehr genaue Instruktion durch die Behandler.

#### Cave

**Patienten berichten von sehr unangenehmen Rebound-Phänomenen bei Nachlassen der Wirkung von Brimonidin. Dies führt in der Praxis zu einer schlechten Patientencompliance.**

In diesem Stadium werden auch gute Effekte von Beta-blockern berichtet, insbesondere wird hier Carvedilol empfohlen.

Im Stadium 0–II führt eine rein topische Therapie meist zu ausreichender Kontrolle der Symptomatik. Die umfangreichsten Studien liegen hier für Metronidazol, der am häufigsten verwendeten Substanz, und Azelainsäure vor. Beide Substanzen haben eine offizielle Zulassung für die Therapie der Rosazea.

Nachdem über Jahre über die positiven Wirkungen von Pyrethroiden in kleinen Serien berichtet wurden, konnten in den letzten Jahren mehrere große doppelblindstandardisierte Studien die hervorragenden Effekte von Ivermectin belegen, die auch gegenüber Metronidazol und Azelainsäure eine deutliche Wirkungsverstärkung aufzeigen konnte. Dies führte im Jahre 2015 zur offiziellen Zulassung dieser Substanz, die schnell einen etablierten Platz im Armamentarium der topischen Rosazea-Therapie einnehmen konnte.

Erythromycin, Tetracyclin, Clindamycin und Imidazol sind weitere extern verwendete Substanzen, für die es jedoch nur kleinere Fallstudien gibt, ohne dass eine offizielle Zulassung vorliegt. Weiterhin muss hier auch die Problematik der Resistenzentwicklung durch Antibiotikaverordnung berücksichtigt werden, die zunehmend eine wichtige Rolle spielt.

### Systemische Therapie [29]

Für die flüchtigen Erytheme werden gute Effekte durch Betablocker berichtet, insbesondere durch Carvedilol (Off-Label).

Lange Zeit galten orale Tetrazykline aufgrund erster Studien vor etwa 45 Jahren als Goldstandard und auch die Tetrazykline der 2. Generation (Minocyclin, Doxycyclin) wiesen ähnlich gute Effekte auf. Die Gruppe der Makrolidantibiotika Erythromycin, Azithromycin und Roxithromycin ist hier als Alternative mit ähnlicher Wirksamkeit zu sehen.

#### Merke

**Aufgrund der häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen sollte Erythromycin für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Tetrazyklinen vorbehalten bleiben.**

Die Entwicklung von Resistenzen durch häufigen Gebrauch von Antibiotika rückte im letzten Jahrzehnt in den Fokus zahlreicher Beiträge und Diskussionen. Daher wurde die Entwicklung von Doxycyclin in submikrobieller Dosierung (40 mg), in einer besonderen pharmakologischen Präparation mit verzögerter Freisetzung des Doxycyclins, als bedeutender Schritt in der Systembehandlung der Rosazea angesehen. Durch die retardierte Freisetzung wird ein konstant niedriger Wirkspiegel des Pharmakons erreicht mit signifikanter antiphlogistischer Effektivität, ohne eine antimikrobielle Aktivität zu entfalten.

Sämtliche Studien konnten eine gleich gute Effektivität wie für die hoch dosierten Doxycycline aufzeigen, bei deutlich geringeren Nebenwirkungen und unter Vermeidung von Resistenzentwicklungen.

#### Isotretinoin

In mehreren Studien konnte für das Vitamin-A-Säurederivat Isotretinoin eine hervorragende Wirkung, insbesondere bei schweren Rosazea-Formen, gezeigt werden. Die Anwendung von Isotretinoin führt zu einer deutlichen Reduktion von Papeln und Pusteln. Die übliche Dosierung liegt bei 0,5 mg/kg, wobei die bekannten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen (absolute Kontrazeption!) strikt beachtet werden müssen.

Isotretinoin ist bei schwerer Rosazea eines der wirksamsten Mittel, konnte aber noch keine Zulassung erlangen, da kein Hersteller sich dem kosten- und zeitaufwendigen Zulassungsprozess bislang unterzogen hat.

## KERNAUSSAGEN

- Die Rosazea ist eine der häufigsten chronisch-rezidivierenden Dermatosen des Erwachsenenalters.
- Die Erkrankung befällt hauptsächlich das Gesicht, aber auch extrafasiale Manifestationsformen sind bekannt.
- Im Allgemeinen werden neben einem Vorstadium und Sonderformen 3 Hauptstadien unterschieden:
  - Rosacea erythematoso-teleangiectatica (Stadium I),
  - Rosacea papulopustulosa (Stadium II),
  - glandulär-hyperplastische Rosazea (Stadium III).
- Pathophysiologisch ist erwiesen, dass eine gesteigerte Aktivierung der natürlichen Immunität wesentlich an der gestörten vaskulären und neuronalen Aktivität und auch an den entzündlichen Reaktionen beteiligt ist.
- Diese Erkenntnisse führten zu neuen modifizierten Strategien – topisch, systemisch, lasertherapeutisch und chirurgisch – zur Behandlung dieser schwer beeinträchtigenden Dermatose.
- Bei der systemischen Therapie der schweren Rosazea ist Isoretinoin eines der wirksamsten Mittel, der Einsatz erfolgt derzeit jedoch noch Off-Label.

## Interessenkonflikt

Vortragshonorare: Janssen-Cilag, Astra Zeneca.  
Board of Experts: Galderma.

## Über die Autoren



### Percy Lehmann

Prof. Dr. med. Jahrgang 1953. 1973 – 1980 Studium der Humanmedizin an der LMU München. 1980 Approbation. 1980 Promotion. 1987 Facharzt für Dermatologie und Venerologie. 1987 Zusatzbezeichnung Allergologie. 1990 Habilitation. 1995 Zusatzbezeichnung Umweltmedizin. Seit 2000 Chefarzt des Zentrums für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios-Klinikum Wuppertal, Universitätsklinikum der Universität Witten/Herdecke.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Percy Lehmann  
Klinik für Dermatologie, Allergologie und  
Dermatochirurgie  
DKG-zertifiziertes Hautkrebszentrum  
Helios-Universitätsklinikum Wuppertal  
Universität Witten-Herdecke  
Heusnerstr. 40  
42283 Wuppertal  
E-Mail: percy.lehmann@helios-kliniken.de

## Literatur

- [1] Lehmann P. Rosazea. Klinik, Pathogenese, Therapie. Hautarzt 2005; 56: 871 – 887
- [2] Lehmann P. Klinik und Klassifikation der Rosazea. Hautarzt 2013; 65: 7: 489 – 493
- [3] Reinholz M, Tietze JK, Kilian K. Rosacea – S1 guideline. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11: 768 – 779
- [4] Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 791 – 802
- [5] Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 907 – 912
- [6] Tan J, Almeida L, Bewley A et al. Updating the diagnosis and classification of rosacea: Recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol Oct 8. DOI: 10.1111/bjd.15122 [Epub ahead of print]
- [7] Wilkin JK. Erythematotelangiectatic Rosacea and Telangiectatic Photoaging: Same Separate, and/or Sequential? JAMA Dermatol 2015; 151: 821 – 823
- [8] Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 441 – 444
- [9] Akpek EK, Merchant A, Finar V et al. Ocular rosacea: patients characteristics and follow-up. Ophthalmology 1997; 104: 1863 – 1867
- [10] Forton FM, Germaux MA, Thibaut SC et al. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 829 – 832
- [11] Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? Arch Dermatol 1992; 128: 1611 – 1617
- [12] Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 36 – 41
- [13] Maatta 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 2006; 244: 957 – 962
- [14] Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 15 – 26



- [15] Goma AH, Yaar M, Eyada MM et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 748–753
- [16] 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* 2012; 132: 1253–1262
- [17] Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 261–266
- [18] Peric M, Koglin S, Kim SM et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* 2008; 181: 8502–8512
- [19] Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2728–2736
- [20] Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 2–11
- [21] Del Rosso JQ, Galla RL, Kircik L. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 694–700
- [22] Buhl T, Sulk M, Nowak P. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2198–2208
- [23] Steinhoff M, Stander S, Seeliger S et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1479–1488
- [24] Kligman AM, Zouboulis CC. Rosacea: The state of the art. In: Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM eds. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Berlin: Springer; 2014: 605–609
- [25] Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea society on the management of rosacea, part 5: A guide on the management of rosacea. *Cutis* 2014; 93: 134–138
- [26] Huggenberger R, Detmar M. The cutaneous vascular system in chronic-skin inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 24–32
- [27] 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* 2015; 29: 2405–2410
- [28] 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 multicenter, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012; 166: 633–641
- [29] Lehmann P. Rosazea und Akne – topisch oder systemisch behandeln? *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1435–1439

## Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-118939>

*Akt Dermatol* 2017; 43: 154–164

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <http://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/u2d003> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512017152373538



### Frage 1

Welche Antwort trifft zur Epidemiologie der Rosazea zu?

- A Männer erkranken häufiger, aber milder als Frauen.
- B Männer erkranken seltener, aber schwerer als Frauen.
- C Männer und Frauen erkranken gleich häufig.
- D In Mitteleuropa kommt Rosazea seltener vor als in Südeuropa.
- E Bei Patienten mit Hauttyp V ist die Rosazea unbekannt.

### Frage 2

Welche Antwort trifft zur klinischen Einteilung der Rosazea zu?

- A Teleangiektasien treten nur im Stadium I auf.
- B Die Rosazea folgt einem stadienhaften Verlauf, der sehr variabel ist und jederzeit stoppen kann.
- C Konglobierende Knoten finden sich in keinem Stadium der Rosazea.
- D Komedonen zeigen sich regelhaft im Stadium II.
- E Penizilline sind die häufigsten Auslöser einer medikamentös induzierten Rosazea.

### Frage 3

Welche Antwort zur Pathophysiologie der Rosazea trifft zu?

- A Die Rosazea ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper nachgewiesen werden.
- B Das natürliche Immunsystem (Innate Immunity) spielt bei der Rosazea keine Rolle.
- C Die folliculäre Hyperkeratose stellt ein entscheidendes pathophysiologisches Kriterium bei der Rosazea dar.
- D Vermehrte Demodex-Besiedlung, gestörte Immunregulation, neurovaskuläre Veränderungen und abnorme Reaktionen auf Triggerfaktoren spielen alle bei der Pathogenese der Rosazea eine wichtige Rolle.
- E Bei der Rosazea finden sich vermehrt Staphylokokken auf der befallenen Haut.

### Frage 4

Welche Antwort zu den Formen der Rosazea trifft zu?

- A Die Rosacea fulminans tritt vorwiegend bei jungen Männern auf.
- B Die Ophthalmorosazea tritt nur in den Maximalvarianten der Rosazea auf.
- C Der Morbus Morbihan entsteht durch rezidivierende Erysipele.
- D Die Rosacea hyperglandularis lässt sich am besten chirurgisch behandeln.
- E Acne fulminans und Rosacea fulminans sind Synonyme.

### Frage 5

Welche Antwort zur Therapie der Rosazea ist richtig?

- A Die Behandlung der Rosazea kann mit Tabletten und/oder Salben durchgeführt werden.
- B Metronidazol ist zur Behandlung der Rosazea nicht zugelassen und kann nur im Off-Label-Bereich appliziert werden.
- C Laser sind insbesondere bei der Therapie von Papulopusteln sehr hilfreich.
- D Phymatöse Formen der Rosazea sprechen sehr gut auf Doxycyclin an.
- E Zur Behandlung der Rosacea erythemato-teleangiectatica gibt es keine zugelassenen Medikamente.

### Frage 6

Welche der folgenden störenden Nebenwirkung kann bei Applikation von Brimonidin als Alpha-Adrenergikum gelegentlich festgestellt werden?

- A Fotokontaktallergien
- B Fototoxische Reaktionen
- C ein Abblasen der Haut über viele Tage
- D ein verstärktes Rebound-Phänomen
- E eine graue Verfärbung der Haut

## CME-Fragen bei CME.thieme.de

Fortsetzung ...

### Frage 7

Welche der folgenden topischen Arzneimittel sind offiziell für die Rosazea-Therapie zugelassen?

- A Glukokortikosteroide
- B Vitamin-A-Säure
- C Metronidazol und Azelainsäure
- D Hydrochinon 2%
- E Benzoylperoxid 3%

### Frage 8

Welche Symptome können bei alle Formen und Subtypen der Rosazea vorkommen:

- A Teleangiektasien
- B Blepharitis
- C Konjunktivitis
- D Stechen und Brennen
- E Alle Antworten sind richtig.

### Frage 9

Folgende Therapiemodalität ist bei der Behandlung der Rosazea wirksam, aber nicht offiziell zugelassen, also nur als „Off-Label“ einsetzbar?

- A Ivermectin
- B Topische Azelainsäure
- C Topisches Metronidazol
- D Systemisches Isotretinoin
- E Doxycyclin in niedriger Konzentration (40 mg) mit retardierter Freisetzung

### Frage 10

Welche Aussage ist richtig? Ivermectin ist bei der Rosazea ...

- A seit 2003 als topisches Medikament zugelassen
- B nur in der oralen Form bei der Rosazea zugelassen
- C seit 2015 als Externum bei der Rosazea offiziell zugelassen
- D kontraindiziert
- E nur in Kombination mit einem systemischen Medikament wirksam