



Rosazea

Von Stanislaw Büchner

Die Rosazea ist eine häufige, chronisch entzündliche, rezidivierende Gesichtsdermatose, die vor allem bei Erwachsenen auftritt. Pathogenetisch wird eine durch die Demodexmilbe gesteigerte Produktion der Cathelicidinpeptide diskutiert. Klinisch werden ein Vorstadium, drei Hauptstadien sowie Sonderformen unterschieden. Die Therapie umfasst neben der frühzeitigen, stadiengerechten Anwendung topischer und systemischer Substanzen auch den Schutz vor UV-Strahlung und die Vermeidung weiterer Provokationsfaktoren wie irritierende Externa, scharfer Speisen oder emotionalen Stresses.

Die Rosazea zeichnet sich durch einen rezidivierenden Verlauf aus. Auf einem lividen Erythem mit Teleangiektasien entwickeln sich zentrofazial lokalisierte Papeln und Papulopusteln (1–5).

Epidemiologie

Die Erkrankung beginnt zumeist im mittleren Lebensalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Die seltene Sonderform der

Rosacea fulminans, die nahezu ausschliesslich bei jungen Frauen auftritt, stellt eine Ausnahme dar. Rosazea betrifft Frauen bis zu dreimal häufiger als Männer. Erkrankungen bei Kindern sind die Ausnahme. Von der Rosazea sind insbesondere hellhäutige Menschen mit lichtempfindlicher Haut betroffen. Die Prävalenz wird in Nordeuropa mit bis zu 10 Prozent, im Süden mit 2 Prozent angegeben (1, 4–6).

Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Rosazea ist nach wie vor ungeklärt. Verschiedene Pathomechanismen werden diskutiert (1, 5). Neuere Untersuchungen weisen auf eine zentrale Rolle von antimikrobiellen Peptiden in der Pathogenese der Rosazea hin. In der Haut von Rosazeapatienten findet sich eine gesteigerte Produktion des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin, die mit einer gesteigerten Aktivität der Proteinprotease Kallikrein 5 (Stratum-corneum-tryptisches Enzym) in Zusammenhang steht. Bei Rosazea induziert die Überexpression der Cathelicidinpeptide die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen in Keratinozyten, die Chemotaxis der Leukozyten, die Angiogenese und die Expression der extrazellulären Matrixkomponenten. Mit der gesteigerten Cathelicidinexpression können die verschiedenartigen Symptome der Rosazea, die durch eine Entzündung und vaskuläre Reaktivität der Gesichtshaut charakterisiert sind, erklärt werden (7, 8). Verschiedene externe Provokationsfaktoren und interne Stimuli können die Entwicklung der Rosazea fördern. Die Sonnenstrahlung führt in der Regel zu einer Verschlechterung des Krankheitsbilds. Es wird angenommen, dass eine UV-Exposition infolge Frei-

setzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zu einer Verstärkung der Entzündung in der Haut mit vermehrtem Abbau von Kollagen und Matrixproteinen in der Dermis führt. Als weiterer möglicher Auslöser wird immer wieder *Demodex folliculorum* diskutiert. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Milben in den Follikeln bei Patienten mit Rosazea signifikant höher ist als auf der Haut der gesunden Vergleichspopulation (1, 7–11). Die klinische Beobachtung, dass Rosazea gut auf eine akarizide Therapie anspricht, unterstützt die Annahme einer kausalen Beziehung zwischen der Demodexmilbe und dieser chronisch-entzündlichen Dermatose. Kürzlich wurde gezeigt, dass antigene Bestandteile von *B. oleronius*, einem aus dem Darmtrakt von *Demodex folliculorum* isolierten Bakterium, die Eigenschaft besitzen, eine zelluläre Immunreaktion bei Patienten mit Rosazea zu induzieren (12). Möglicherweise ist die gesteigerte Produktion von Cathelicidinpeptiden in der Haut von Rosazeapatienten die Folge einer demodexinduzierten Prozessierung von antimikrobiellen Peptiden.

Klinik

Klinisch lassen sich ein Vorstadium, drei Hauptstadien und Sonderformen der Rosazea unterscheiden (1, 4, 5, 13).

Vorstadium: Stadium 0

Das Vorstadium ist durch transiente, flushartige Erytheme charakterisiert. Diese werden durch vielfältige externe und interne Stimuli ausgelöst. Es handelt sich häufig um Hitze oder Kälte, UV-Strahlung und Pflegeprodukte. Endogen wirken scharfe Speisen, Alkohol, aber auch emotionaler Stress.

Stadium I: erythematös-teleangiektatische Rosazea

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung bleiben die Erytheme bestehen. Es entwickeln sich zunehmend Teleangiektasien, die hauptsächlich nasolabial und an den Wangen auftreten (*Abbildung 1*). Nur vereinzelt zeigen sich entzündliche Papeln. Die meisten Patienten geben an, dass sie unter Brennen und Juckreiz leiden.

Stadium II: papulopustulöse Rosazea

Auf dem Boden kongestiver Erytheme entwickeln sich zentrofazial Papeln und Pusteln, die über mehrere Wochen persistieren können. Im Verlauf kann das gesamte Gesicht betroffen sein (*Abbildung 2*). In seltenen Fällen kann die Rosazea auf die Stirn-Haar-Grenze, die seitlichen Halspartien, die retroaurikuläre Region und den Prästernalbereich übergreifen.



Abbildung 1: Erythematös-teleangiektatische Rosazea



Abbildung 2: Papulopustulöse Rosazea



Abbildung 3: Glandulär-hyperplastische Rosazea

Die Abheilung der entzündlichen Effloreszenzen erfolgt narbenlos.

Stadium III: glandulär-hyperplastische Rosazea

Dieses Stadium ist durch entzündliche Knoten, furunkuloide Läsionen und entzündliche Infiltrate gekennzeichnet. Im Verlauf dieses Stadiums kann sich eine lokalisierte oder diffuse Bindegewebe- und Talgdrüsenhyperplasie entwickeln. Als Folge dieser Gewebeerweiterungen entwickeln sich die verschiedenartigen Phymen. Davon betroffen sind besonders die Nase (Rhinophym), das Kinn (Gnathophym), die Stirn (Metophym) oder die Augenlider (Blepharophym). Die Phymen kommen vorwiegend bei männlichen Patienten vor (*Abbildung 3*).

Sonderformen

Ophthalmorosazea

Die Häufigkeit der Ophthalmorosazea wird in der Literatur mit 3 bis 60 Prozent angegeben. Die Augensymptome sind nicht an die Schwere der Rosazea gebunden und können den Hautmanifestationen um Jahre vorausgehen. Häufig leiden die Rosazeapatienten an einer chronischen Blepharitis mit Meibom-Drüsen-Beteiligung. Konjunktivitis ist ein weiteres häufiges Symptom. Seltener treten Skleritis, Iritis und Keratitis auf. Fremdkörpergefühl sowie trockene, brennende und gerötete Augen sind typische Symptome (5, 14, 15).

Rosacea fulminans

Diese nur bei jungen Frauen akut auftretende Erkrankung stellt eine Maximalvariante der Rosazea dar. Hier ist das klinische Bild durch eine dichte Aggregation von grossen, elevierten, teils fluktuierenden Knoten und zahlreichen Pusteln gekennzeichnet. Seborrhö ist ein konstantes Merkmal der Erkrankung. Allgemeinsymptome fehlen in der Regel. Die Ätiologie der Rosacea fulminans ist völlig ungeklärt (16).

Granulomatöse (lupoide) Rosazea

Bei manchen Patienten entwickeln sich disseminierte braunrote Knötchen und Papeln, die bevorzugt an Ober- und Unterlidern und perioral auftreten. Histologisch lassen sich epitheloidzellige tuberkuloide Granulome nachweisen. Diese Sonderform der Rosazea gilt als besonders therapieresistent.

Gramnegative Rosazea

Bei dieser seltenen Sonderform kommt es nach längerer Therapie einer Rosazea mit Antibiotika zur Selektion gramnegativer Keime. Klinisch findet man Pusteln auf erythematösem Grund. Die Diagnose wird durch den Nachweis gramnegativer Bakterien, am häufigsten Klebsiella, Proteus, Pseudomonas und E. coli, gesichert.

Therapie

Allgemeines

Um Exazerbationen zu vermeiden, sollen Provokationsfaktoren gemieden werden. Ganz besonders müssen die Patienten auf die negativen Wirkungen der Sonnenstrahlung hingewiesen werden. Sonnenschutzmittel sind empfehlenswert. Alle irritierend wirkenden Anwendungen wie Seifen oder alkoholhaltige Kosmetika und Adstringenzen sind zu vermeiden. Ziel einer Rosazeatherapie ist, eine frühzeitige und stadiengerechte Therapiestrategie einzuleiten.

Topische Therapie

Die Lokaltherapie ist die Behandlung der Wahl bei erythematös-teleangiektatischer und papulopustulöser Rosazea (Stadium I und II). Bewährt hat sich die topische Behandlung mit Metronidazol und Azelainsäure (1, 4, 17–19). Die am häufigsten verwendete Substanz mit den grössten klinisch dokumentierten Erfahrungen ist Metronidazol, das als Gel (0,75%) und Creme (1%) zur Therapie der Rosazea zugelassen ist. Der Wirkungsmechanismus von Metronidazol bei Rosazea ist nicht vollständig geklärt. Es besitzt jedoch einen von der antibakteriellen Wirkung unabhängigen immunsupprimierenden Effekt. In mehreren randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien konnte gezeigt werden, dass Metronidazolcreme (1%) über einen Zeitraum von 10 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Papeln, Pusteln und des Erythems führt, verglichen mit den Patienten in der Plazebogruppe. Mit einer reduzierten Anwendung von topischem Metronidazol im Sinne einer Erhaltungstherapie kann die Erkrankung zu einem signifikant höheren Prozentsatz in Remission gehalten werden. Mehrere kontrollierte Studien konnten die Effektivität von Azelainsäure (20%) bei der Behandlung der Rosazea aufzeigen. Die topische Anwendung von Azelainsäure bewirkte eine signifikante Verringerung der Papeln und Pusteln, wobei Azelainsäure gegenüber Metronidazol bezüglich Reduktion des Erythems effektiver war. Topisch angewandte Antibiotika wie Erythromycin und Clindamycin sind gewöhnlich wirksam. Aufgrund der drohenden Resistenzentwicklung sollen topische Antibiotika nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden.

Weitere Substanzen, die topisch bei Rosazea eingesetzt wurden, sind Tacrolimus und Pimecrolimus, für die es nur wenige kontrollierte Studien gibt. Sowohl Tacrolimus als auch Pimecrolimus erwiesen sich bei Rosazeapatienten mit ausgeprägtem Erythem als wirksam (20, 21). Für beide Substanzen fehlt die offizielle Zulassung für die Indikation Rosazea, sodass diese Präparate nur als «off-label-use» eingesetzt werden sollten.

Systemische Therapie

Schwere und therapieresistente Formen der Rosazea bedürfen einer systemischen Therapie. Wirksam sind oral verabreichte Tetracykline, die seit Jahren als Goldstandard der oralen Therapie bei schweren Rosazeaformen gelten (1, 20–22). Die orale Gabe von 100 bis 200 mg Doxzyklin gilt als effektive Therapie bei papulopustulöser Rosazea. Bei Augenbeteiligung sind Tetracykline das Mittel der Wahl. Die systemische Tetracyklintherapie sollte mindestens 4 bis 6 Wochen dauern. In den letzten Jahren wurde über

den erfolgreichen Einsatz von subantimikrobiellen Doxyzyklindosierungen bei Rosazeapatienten berichtet (23–25). Mit einer antiinflammatorischen Dosis von 40 mg Doxyzyklin/Tag konnte eine signifikante Verminderung der entzündlichen Läsionen erreicht werden. Die Kombination der Low-dose-Doxyzyklintherapie mit topisch angewandtem Metronidazol erwies sich als gut wirksam. Da in den letzten Jahren über ernste Nebenwirkungen unter Minozyklin berichtet wurde, kann dieses Präparat nicht mehr als Therapie der ersten Wahl bei Rosazea empfohlen werden. Als Alternative, insbesondere bei Kontraindikationen wie Schwangerschaft, stehen Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin zur Verfügung.

Systemisch gegebenes Metronidazol ist bei papulopustulösen Formen der Rosazea sehr gut wirksam. Die empfohlene Dosierung liegt bei 500 bis 1000 mg/Tag während 2 bis 6 Wochen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, die bei gleichzeitigem Alkoholgenuß durch eine disulfiramartige Wirkung auftreten (1, 4).

Bei schwersten, therapieresistenten Rosazeaformen (Rosacea fulminans, Rosacea conglobata, granulomatöse Rosazea) werden durch Monotherapie mit oralem Isotretinoin in einer Dosis von täglich 10 bis 20 mg sehr gute Behandlungsergebnisse erzielt (26–28). Die Remissionen halten oft über Jahre an. Die relevanteste Nebenwirkung von Isotretinoin ist die Teratogenität. Die Abgabe von Isotretinoin an gebärfähige Frauen darf nur erfolgen, wenn die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden. ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stanislaw A. Büchner
Blumenrain 20, 4051 Basel
Tel. 061-261 68 88
E-Mail: stanislaw.buechner@hin.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Buechner S.A.: Rosacea: an update. *Dermatology*, 2005. 210(2): 100–108.
- Jansen T., Plewig G.: Klinik und Therapie der Rosazea. *H + G*, 1996. 71(2): 88–95.
- Jansen T., Plewig G.: Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med*, 1997. 90(3): 144–150.
- Lehmann P.: Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy. *Hautarzt*, 2005. 56(9): 871–85; quiz 886–887.
- Sobotka A., Lehmann P.: Rosacea 2009: new advances in pathophysiology, clinical staging and therapeutic strategies. *Hautarzt*, 2009. 60(12): 999–1009.
- Berg M., Liden S.: An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*, 1989. 69: 419–423.
- Yamasaki K. et al.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*, 2007. 13(8): 975–980.
- Yamasaki K., Gallo R.L.: The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*, 2009. 55(2): 77–81.
- Baima B., Sticherling M.: Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol*, 2002. 82(1): 3–6.
- Bonnar E., Eustace P., Powell F.: The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 1993. 28(3): 443–448.
- Forton F., Seys B.: Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*, 1993. 128: 650–659.
- Lacey N. et al.: Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*, 2007. 157(3): 474–481.
- Wilkin J. et al.: Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 46: 584–587.
- Akpek E. et al.: Ocular rosacea. Patient characteristics and follow up. *Ophthalmology*, 1997. 104: 1863–1867.
- Jansen T., Melnik B., Plewig G.: Augenkomplikationen der Rosazea. *Akt Dermatol*, 1995. 21: 251–254.
- Jansen T., Plewig G.: Rosacea fulminans. Therapie mit Kortikosteroiden und Isotretinoin. *Akt Dermatol*, 1994. 20: 212–216.
- Dahl M. et al.: Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2001. 45: 723–730.
- Elewski B.E., Fleischer A.B. Jr., Pariser D.M.: A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol*, 2003. 139(11): 1444–1450.
- Frampton J., Wagstaff A.: Azelaic acid 15% gel: in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 2004. 5(1): 57–64.
- Bamford J., Elliott B., Haller I.: Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 50(1): 107–108.
- Koca R. et al.: 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*. 35(3): 251–256.
- Stone D., Chodosh J.: Oral tetracyclines for ocular rosacea: An evidence-based review of the literature. *Cornea*, 2004. 23: 106–109.
- Berman B., Perez O.A., Zell D.: Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)*, 2007. 43(1): 27–34.
- Del Rosso J.Q. 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(5): 791–802.
- Sanchez J. et al.: 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*, 2005. 53(5): 791–797.
- Erdogan F. et al.: Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol*, 1998. 134(7): 884–885.
- Hofer T.: Continuous microdose isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol*, 2004. 29(2): 204–205.
- Jansen T., Plewig G.: Orale Behandlung der Rosazea mit Isotretinoin. *Dtsch med Wschr*, 1995. 120: 1745–1747.