

Stellungnahme der GD Gesellschaft für
Dermopharmazie e. V.

Interdisziplinäres Management der Rosazea

GD Gesellschaft für Dermopharmazie
Gustav-Heinemann-Ufer 92
50968 Köln
Tel.: 02162/67454
Fax: 02162/80589
E-Mail: webmaster@gd-online.de



Rosazea ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die vornehmlich das Gesicht betrifft. Charakteristisch für die Erkrankung ist ein schubhafter Verlauf, wobei klinisch unterschiedliche Subtypen abgegrenzt werden. Letztere reichen von flüchtigen Rötungen des Gesichts bis zu schweren Formen, die durch ein chronisches Lymphödem sowie durch diffuse Wucherungen des Bindegewebes und der Talgdrüsen gekennzeichnet sind.

In Deutschland leben bei einer angenommenen Prävalenz von circa zwei bis drei Prozent bis zu vier Millionen Rosazea-Patienten. Häufig wird die Rosazea nicht erkannt, weshalb viele Betroffene nicht oder nicht adäquat behandelt werden [1]. Die Ätiologie der Rosazea ist unbekannt, allerdings konnten in den letzten Jahren zahlreiche Mechanismen identifiziert werden, die an der Krankheitsentwicklung beteiligt sind.

Für die Behandlung der Rosazea stehen verschiedene topische und systemische Medikamente zur Verfügung, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt wurde. Da externe Triggerfaktoren Entzündungsschübe bei Rosazea auslösen können, müssen topische

Medikamente und begleitende Kosmetika den speziellen Bedürfnissen von Rosazea-Patienten Rechnung tragen.

Die Erkrankung betrifft häufig auch die Augen, weshalb ein interdisziplinäres Management der Rosazea unter Einbeziehung eines Augenarztes nötig sein kann. Eine wichtige Rolle im Management der Rosazea fällt auch dem Apotheker und seinem beratenden Personal zu. Deren Aufgabe ist es, die Patientencompliance in die vom Arzt eingeleitete Therapie zu fördern, den Patienten bei der Auswahl von bei Rosazea geeigneten Kosmetika zu unterstützen und Menschen mit Verdacht auf Vorliegen einer Rosazea zu empfehlen, sich möglichst frühzeitig an einen Hautarzt zu wenden.

Charakteristik der Erkrankung

Rosazea ist eine häufige entzündliche Hauterkrankung, welche chronisch rezidivierend verläuft und vor allem die zentralen Anteile des Gesichts betrifft [2]. Alleine in Deutschland leiden bis zu vier Millionen Menschen an den verschiedenen Formen der Rosazea [3].

Bei vielen Betroffenen wird die Diagnose

Rosazea nie gestellt, noch mehr werden nie einer adäquaten (fachärztlichen) Therapie zugeführt. Insbesondere der erythemato-teleangiectatische Subtyp der Rosazea und die Prä-Rosazea-Diathese werden oft als schicksalshafte Veranlagung zur Gesichtsrötung verkannt. Rosazea kann bei Betroffenen zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, insbesondere phymatöse Formen werden als Stigma einer Alkoholkrankheit interpretiert.

In der Pathophysiologie der Rosazea spielen eine gestörte angeborene Immunabwehr, eine vaskuläre Dysregulation, ein pro-inflammatorisches kutanes Chemokin- und Zytokinmikromilieu und eine aktivierte Neuroinflammation eine Rolle [4]. Aus diesen aktuellen pathophysiologischen Erkenntnissen lassen sich neue Ansätze für erfolgreiche Therapien ableiten und die Wirkweise bereits etablierter Therapien besser verstehen.

Klinisches Bild

Patienten mit Rosazea zeigen ein typisches klinisches Bild: Die Erkrankung manifestiert sich vorrangig zentrofazial. Stirn, Nase, Kinn und Wangen sind am häufigsten betroffen, doch auch die Brustregion, der Nacken und die Kopfhaut können befallen sein (extrafaziale Rosazea).

Leitsymptome für Rosazea sind anfallsartige Rötungen mit Hitzewahrnehmung (Flush), persistierende Erytheme, Papeln, Pusteln, Lymphödeme und Gefäßerweiterungen (Teleangiectasien), wobei das Erythem oft die Periorbitalregion ausspart [2]. Weitere Symptome sind Brennen und Stechen. Ferner kann es zu lokalisierten oder diffusen Ödemen, Hauttrockenheit, Gewebeverdickungen (Phymen) und/oder einer Augenbeteiligung kommen.

Folgende klinische Subtypen der Rosazea werden unterschieden:

Vorstadium – Rosazeadiathese

In einem als Rosazeadiathese bezeichneten, aktuell unscharf definierten Vorstadium können flüchtige, anfallsartige, über mehrere Minuten anhaltende Erytheme, begleitet von einem Hitzegefühl, auftreten [2, 5]. Diese auch als „flushing“ und „blushing“ bezeichneten Symptome werden in unterschiedlicher Häufigkeit auch bei den anderen Subtypen der Rosazea gefunden.

Die genannten Symptome können durch exogene und endogene Reize ausgelöst werden. Exogene Auslösefaktoren sind irritierende chemische Stoffe, aber auch Umweltfaktoren wie Hitze, Kälte und Sonnenstrahlung. Als endogene Reize spielen scharfe Speisen, Alkohol, heiße Getränke und psychischer Stress eine Rolle.

Subtyp I: Rosacea erythemato-teleangiectatica

Hierbei leiden die Patienten unter einer anhaltenden Gesichtsrötung. Weiterhin treten mehr oder minder stark ausgeprägte, persistierende Teleangiectasien auf. Die meisten Patienten beschreiben darüber hinaus Missempfindungen der Haut wie Brennen, Stechen, Juckreiz oder auch Trockenheit und Schuppung.

Subtyp 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. Möglicherweise kommt es zusätzlich zu einer Schwellung im Sinne eines Lymphödems. Im Ausnahmefall können sich die Hautveränderungen auch an Brust, Hals, Dekolleté und auf der Kopfhaut befinden.

Dieser Subtyp muss insbesondere bei jüngeren Patienten von der Acne vulgaris unterschieden werden, unter anderem treten bei Rosazea keine Mitesser auf.

Subtyp III: Glandulär-hyperplastische Rosazea

Diese Form ist durch eine Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasie gekennzeichnet, die sich lokalisiert in Form von Knollen, so genannten Phymen, sowie diffus manifestiert. Vorzugsweise sind davon 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.

Folgende Sonderformen der Rosazea sind von besonderer klinischer Relevanz:

Ophthalmorosazea

Zahlreiche Patienten mit kutaner Rosazea entwickeln zusätzlich eine Augenbeteiligung, die oft übersehen wird [6]. Die häufigsten Symptome der Ophthalmorosazea sind unspezifisch und ergeben sich aus einer Blepharitis beziehungsweise Konjunktivitis und dem daraus resultierenden trockenen Auge [2]. Als Folge der Blepharokonjunktivitis kommt es nicht selten, insbesondere bei Kindern, zu Korneaulzerationen mit Hornhautneovaskularisationen.

Die okuläre Rosazea kann auch isoliert auftreten. Sie stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar, eine augenärztliche Mitbetreuung der Patienten wird empfohlen.

Rosacea fulminans

Früher auch als Pyoderma faciale bezeichnet, ist sie die Maximalvariante der Erkrankung. Sie tritt akut oder innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen ausschließlich bei jungen Frauen im Gesicht (an Stirn, Wangen und Kinn) auf, gehäuft in und nach der Schwangerschaft.

Steroidrosazea

Eine länger andauernde topische oder auch systemische Therapie einer Rosazea mit Glukokortikoiden kann zu einer Steroidrosazea führen. Im Verlauf der Therapie mit topischen Glukokortikoiden kommt es zunächst zu einer Besserung des Hautzustandes, doch anschließend treten eine Steroidatrophie, zunehmend auch Teleangiektasien, folliculäre Papulopusteln und flächige Erytheme auf.

Weitere Sonderformen

Weitere seltene Sonderformen der Rosazea sind die Rosacea conglobata, die gramnegative Rosazea, die Rosazea im Kindesalter, der Morbus Morbihan sowie die granulomatöse Rosazea [2].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen und die komplexe Pathophysiologie der Rosazea sind nach wie vor nicht geklärt. Vermutlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen [4, 7, 8]. Störungen im angeborenen Immunsystem, neuroinflammatorische Mechanismen, UV-

Strahlung, lokale Entzündungsreaktionen auf kutane Mikroorganismen sowie Veränderungen der Gefäß- und möglicherweise der Lymphgefäßregulation scheinen eine Rolle zu spielen [9].

Cathelicidine sind Signalmoleküle des angeborenen Immunsystems [10]. Eine Fehlfunktion der Cathelicidine kann eine proentzündliche Signalkaskade aktivieren. In der Haut von Patienten mit Rosazea wurde eine vermehrte Produktion von Cathelicidin-Vorläufermolekülen und von Cathelicidin-spaltenden Proteasen beobachtet [11]. In der Folge bewirken die erhöhte Proteaseaktivität der Haut und die erhöhte Cathelicidinproduktion das Auftreten eines Spektrums an aktiven kleinen Cathelicidinfragmenten mit einem Muster Rosazea-typischer Peptide [10].

Demodex-Milben werden als möglicher Auslöser der Entzündungsreaktion bei Rosazea diskutiert. Tatsächlich ist die Dichte der Besiedelung der Haut mit der Milbe *Demodex folliculorum* bei Rosazea signifikant höher als auf der Haut der gesunden Vergleichspopulation [12]. Therapien, die eine Verminderung der Demodex-Dichte in der Haut bei Rosazea bewirken, haben antiinflammatorische Effekte [13]. Dies lässt vermuten, dass die Demodex-Milbe als Kofaktor für die Entzündungsreaktion bei Rosazea eine Rolle spielt.

Rosazea-Patienten klagen häufig über rezidivierende, flushartige Rötungen des Gesichts. Vermutlich liegt bei diesen Patienten eine Überempfindlichkeit auf physiologische Stimuli vor, wobei eine neurogene Entzündungsreaktion und ein Einfluss von Mastzellen diskutiert wird [14]. Eine Dysregulation neuroimmunologischer und neurovaskulärer Kommunikationsmechanismen

wird deshalb als auslösender Faktor bei der frühen Rosazea (erythematöse Formen) vermutet [4, 9].

Häufigkeit und Bedeutung der Erkrankung

Die Prävalenz der Rosazea wurde in verschiedenen Studien untersucht, allerdings bestehen zwischen den Ergebnissen erhebliche Diskrepanzen. In Deutschland wurde eine Prävalenz von 2,3 Prozent bei Berufstätigen festgestellt [3].

Bei 80 Prozent der Patienten wird die Diagnose einer Rosazea im Alter von 30 Jahren oder später gestellt [15]. Frauen erkranken ab dem Alter von circa 35 Lebensjahren und haben die höchste Prävalenz im Alter von 61 bis 65 Jahren. Bei Männern hingegen erhöht sich das Vorkommen der Erkrankung erst ab dem 50. Lebensjahr deutlich [16].

Der keltische, hellhäutige Typ (Fitzpatrick I-II) ist im Vergleich zu dem südländisch dunkelhäutigen Typ häufiger betroffen, allerdings kann die Erkrankung bei Patienten jedes Hauttyps auftreten [17].

Diagnostik der Rosazea

Zur Feststellung einer Rosazea ist immer eine ärztliche Untersuchung, im Regelfall durch einen Dermatologen, notwendig. Vom Betroffenen kann, selbst bei entsprechender Vorerfahrung im Sinne der Patientenkarriere, keine sichere Einordnung seiner Erkrankung erwartet werden.

Die Diagnose einer Rosazea wird klinisch gestellt. Zusätzliche laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind nicht notwendig. Der Nachweis von Demodex-Milben auf der Haut

bei der mikroskopischen Diagnostik ist kein Beweis für das Vorliegen einer Rosazea. Die Milbdichte schwankt interindividuell stark, und auch bei Individuen ohne Rosazea werden Demodex-Milben auf der Haut gefunden [12].

Eine histopathologische Untersuchung ist zur Diagnose einer Rosazea nur in seltenen Fällen notwendig, zudem sind die histopathologischen Veränderungen bei Rosazea nicht spezifisch [2].

Allgemeine Aspekte zum Management der Rosazea

Individuelle Provokationsfaktoren, so weit diese im Krankheitsverlauf identifizierbar sind, sollten gemieden werden. Eine spezielle Rosazea-Diät kann aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen werden. Dennoch ist es ratsam, Faktoren zu meiden, die zu einer Vasodilatation und Flushsymptomatik im Gesicht führen (zum Beispiel Alkohol, scharf gewürzte Speisen und heiße Getränke).

Liegen die typischen klinischen Zeichen einer Rosazea vor, sollten Betroffene zur Sicherung der Diagnose und Einleitung einer adäquaten Therapie möglichst frühzeitig an einen Hautarzt verwiesen werden. Bei Rosacea erythematosateleangiectatica und Rosacea papulopustulosa ist in vielen Fällen eine topische Therapie ausreichend [2]. Bei schweren sowie bei therapieresistenten leichteren Formen der Rosazea ist eine systemische oder eine kombinierte topische und systemische Therapie zu erwägen (siehe nachfolgende Kapitel).

In Ergänzung zur medikamentösen Therapie können Phyme und Teleangiektasien physikalisch behandelt werden (zum Beispiel durch Lasertherapie oder Dermabrasion).

Kosmetische Mittel, die begleitend zu einer Rosazea-Therapie oder während der erscheinungsfreien Intervalle angewendet werden, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllen (siehe dazu das Kapitel „Kosmetische Maßnahmen bei Rosazea“). Die verwendeten Produkte sollten insbesondere fettarm und nicht hautirritierend sein [18, 19]. Abdeckendes Make-up verschlechtert eine Rosazea in der Regel nicht [20].

Zum Management der Rosazea gehört auch ein adäquater UV-Schutz. Die dafür verwendeten Produkte müssen ebenfalls den speziellen Bedürfnissen von Rosazea-Patienten Rechnung tragen. Sie sollten deshalb, wie alle sonstigen Kosmetika, mit Bedacht ausgewählt werden.

Topische Therapie der Rosazea

In Deutschland sind für die topische Behandlung der Rosazea Medikamente mit 0,75 Prozent Metronidazol in unterschiedlichen Grundlagen sowie ein Gel mit 15 Prozent Azelainsäure zugelassen. Weitere Topika werden im Rahmen des Off-label-use eingesetzt [2].

Die verschiedenen Grundlagen der Topika spielen für die Verträglichkeit und die Wirksamkeit bei der meist besonders empfindlichen Haut der Rosazeapatienten neben den Wirkstoffen eine bedeutende Rolle.

Metronidazol

Metronidazol ist das am häufigsten angewendete und international am weitesten verbreitete topische Rosazea-Medikament. Die Wirksamkeit wurde in mehreren Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen und in einem Cochrane-Review zusammenfassend dargestellt [21]. Der Wirkmechanismus ist noch

nicht völlig geklärt.

Bei zweimal täglicher Anwendung reduzieren sowohl 0,75- als auch einprozentige Metronidazol-Zubereitungen das Erythem sowie die Papeln und Pusteln bei Rosazea [22]. In Deutschland stehen Topika mit 0,75 Prozent Metronidazol in verschiedenen Grundlagen zur Verfügung (Creme, Gel, Lotio, Emulsion). Sie unterscheiden sich in ihrer Wirkung nicht maßgeblich voneinander [23].

Bei systemischer Gabe von Metronidazol ist nach Metabolisierung der Substanz durch Dickdarmbakterien ein kanzerogenes Potenzial nachgewiesen worden [24, 25]. Es wird jedoch als unwahrscheinlich angenommen, dass nach topischer Anwendung im Gesicht ausreichende Substanzmengen in den Dickdarm gelangen, um eine kanzerogene Gefährdung darzustellen [26].

Azelainsäure

In Deutschland ist ein 15-prozentiges Gel, nicht aber die korrespondierende 20-prozentige Creme, zur Therapie der Rosazea (*Rosacea papulopustulosa*) zugelassen. Die Wirksamkeit wird auf einen antientzündlichen Effekt und eine Normalisierung der Keratinisierung zurückgeführt.

Es gibt Hinweise, dass Papeln und Pusteln auf Azelainsäure im Vergleich zu Metronidazol vergleichbar oder besser ansprechen. Die Studienlage lässt aber keine abschließende Beurteilung zu [21, 27].

Brimonidin

Zur Behandlung des topisch früher nur schwer zu beeinflussenden Erythems, zum Beispiel bei *Rosacea erythematos*a oder beim vaskulär

vermittelten Erythem anderer Subtypen der Rosazea, wurde in den USA im September 2013 ein Gel mit 0,5 Prozent Brimonidintartrat, entsprechend 0,33 Prozent Brimonidin, eingeführt. Dieses neue Arzneimittel ist seit Ende Februar 2014 auch in Europa zugelassen und steht in Deutschland bereits zur Verfügung.

Brimonidin, das auch in Augentropfen zur Senkung des erhöhten intraokularen Drucks eingesetzt wird, ist ein symptomatisch wirksamer, hochselektiver Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonist, der bei einmal täglicher topischer Anwendung zu einer effektiven, langanhaltenden Vasokonstriktion führt und so die bei vielen Rosazea-Patienten auftretenden, persistierenden Rötungen mindert [28, 29].

In zwei Zulassungsstudien der Phase III [28] zeigte sich schon 30 Minuten nach erstmaliger Applikation des Brimonidin-Gels ein signifikanter Wirkeintritt. Die maximale Wirksamkeit wurde von Ärzten und Patienten drei Stunden nach der Anwendung des Gels beobachtet, und selbst 12 Stunden nach der Anwendung war die Erythemstärke noch deutlich vermindert. Tachyphylaxie wurde in einer Langzeitstudie bei täglicher Anwendung nicht beobachtet [30].

Andere Topika

Topische Glukokortikoide sind bei Rosazea nicht indiziert. Zu Beginn einer Therapie mit topischen Glukokortikoiden kann es zwar zunächst zu einer Besserung des Hautzustands kommen, im weiteren Verlauf tritt jedoch das typische Bild einer Steroidrosazea mit Teleangiektasien, folliculären Papulopusteln und flächigen Erythemen auf. Nach Absetzen der Glukokortikoide kommt es meist zur

Verschlechterung des Krankheitsbilds.

Von einer Behandlung mit topischen Antibiotika, wie Clindamycin, Tetracyclin oder Erythromycin, wird abgeraten [2]. Für Clindamycin wurde zwar festgestellt, dass es wie bei Akne die Zahl von Papeln, Pusteln und Knoten reduziert, doch die Gefahr von Resistenzentwicklungen und Kontaktsensibilisierungen wird angesichts der vorhandenen therapeutischen Alternativen als zu hoch angesehen [31].

Fixe Kombinationen von Erythromycin und Metronidazol, wie sie häufig als magistrale Rezepturen verordnet werden, sind aus therapeutischer und aus galenischer Sicht kritisch zu bewerten. Kontrollierte Studien, die einen Zusatznutzen solcher Kombinationen im Vergleich zur Monotherapie mit Metronidazolhaltigen Topika belegen, liegen nicht vor.

Topische Erhaltungstherapie

Die Rosazea hat als chronisch-entzündliche Gesichtsdermatose die Tendenz, nach Absetzen der Behandlung zu rezidivieren. Deshalb sollte, wenn durch eine intensive systemische oder eine topisch/systemische Kombinationstherapie Verbesserungen des Hautzustandes erreicht wurden, anschließend über längere Zeit eine topische Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Mehrere Studien zeigten, dass dafür topische Metronidazol-Präparate geeignet sind [32].

Systemische Therapie der Rosazea

Eine systemische Therapie sollte insbesondere bei schweren und bei therapieresistenten, leichteren Formen der Rosazea angewendet werden. Am häufigsten werden dafür Tetracycline, speziell Doxycyclin und Minocyclin,

verwendet. Zugelassen für die systemische Therapie der Rosazea ist in Deutschland jedoch nur ein teilretardiertes Kapselpräparat mit 40 Milligramm Doxycyclin [1].

Tetracycline

Die Wirkung der Tetracycline beruht nach heutigem Verständnis auf nicht-antibiotischen Wirkmechanismen. Die Substanzen dieser Arzneistoffgruppe haben durch die Hemmung der Angiogenese, der Chemotaxis von Neutrophilen, von proinflammatorischen Zytokinen und Metalloproteinasen eine antientzündliche Wirkung bei Rosazea [33].

Basierend auf den oben erwähnten neuen Erkenntnissen zur Pathophysiologie der Rosazea, konnte als molekularer Wirkungsmechanismus gezeigt werden, dass Doxycyclin die proteolytische Aktivierung für die Entstehung der Rosazea wichtiger, mit Kallikrein verwandter Peptidasen und die Aktivierung von Cathelicidin hemmen kann. Dadurch werden möglicherweise seine antientzündlichen Effekte vermittelt [34].

Minocyclin und Doxycyclin bieten im Vergleich zum klassischen Tetracyclin den Vorteil einer besseren Bioverfügbarkeit und einer längeren Halbwertszeit [35]. Doxycyclin zeigt im Vergleich zu Minocyclin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil [36]. Auch das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Doxycyclin scheint deutlich günstiger zu sein als das von Minocyclin [37].

Das bisher als einziges systemisches Arzneimittel für die Therapie der papulopustulären Rosazea zugelassene Kapselpräparat mit 40 Milligramm Doxycyclin hat sich inzwischen als Therapiestandard der ersten Wahl etabliert [2]. Aus diesem Präparat werden aufgrund einer besonderen Galenik 30

Milligramm Wirkstoff sofort und 10 Milligramm Wirkstoff verzögert freigesetzt.

Das Präparat ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht antimikrobiell wirksam, so dass nicht mit unerwünschten antibiotischen Wirkungen, insbesondere nicht mit einer Zunahme der Bakterienresistenz, zu rechnen ist. Die Behandlungsoption wird wegen der klinisch relevanten subantimikrobiellen Dosierung auch als antientzündliche Doxycyclin-Therapie bezeichnet [38].

Die subantimikrobielle Dosierung zeigt bei Rosazea die gleiche Wirksamkeit wie der konventionell dosierte Ansatz mit 100 Milligramm Doxycyclin, ist jedoch besser verträglich [39]. Sie erwies sich in Pilotstudien auch bei der Behandlung der okulären Rosazea als sehr wirksam [40, 41].

Makrolide

Als Alternative, insbesondere bei Intoleranz gegen Tetracycline, Therapieresistenz oder Kontraindikationen wie Schwangerschaft, stehen Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin zur Verfügung. Die orale Gabe von 250 bis 1000 Milligramm Erythromycin pro Tag gilt als effektiv für die Therapie der papulopustulösen Rosazea, wird aber aufgrund der unter der Therapie häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen seltener empfohlen [42]. Makrolide sollten deshalb Patienten mit Kontraindikationen gegen Tetracycline vorbehalten bleiben [43], zumal sie zur Behandlung der Rosazea nicht zugelassen sind.

Isotretinoin

Systemisches Isotretinoin ist schon lange

als wirksames Arzneimittel zur Behandlung schwerer Rosazea-Formen bekannt, besitzt jedoch für diese Indikation trotz einiger positiver Studien bislang keine Zulassung. Es kann deshalb bei Rosazea nur off-label angewendet werden.

In einer Studie mit einer Dosierung von 0,3 Milligramm Substanz pro Kilogramm Körpergewicht zeigte Isotretinoin eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo und keine Unterlegenheit gegenüber Doxycyclin [44]. In weiteren Studien mit niedrigeren Dosierungen (10 bis 20 Milligramm pro Tag) erwies sich Isotretinoin ebenfalls als sehr effektiv in der Behandlung der papulopustulösen Rosazea, aber auch bei extrafazialer Lokalisation [45-47].

Zu beachten ist, dass unter einer systemischen Isotretinoin-Therapie eine strikte Kontraindikation für eine gleichzeitige Tetracyclingabe besteht. Ferner ist aufgrund der Embryotoxizität eine sichere Antikonception bei Frauen im gebärfähigen Alter erforderlich.

Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide sind für die Therapie der Rosazea nicht indiziert und können die Erkrankung verschlechtern. Einzige Ausnahme ist der kurzfristige Einsatz bei Rosacea fulminans.

Kombinierte topische und systemische Therapie

Eine kombinierte Anwendung topischer und systemischer Arzneimittel kommt insbesondere bei stärkerer Ausprägung der Rosazea in Betracht.

Studiendaten liegen für die gleichzeitige Anwendung von topischem Metronidazol und systemischem Doxycyclin vor [48, 49]. Insbesondere bei mittelschwerer bis schwerer Rosazea werden Kombinationstherapien mit topischen First-Line-Präparaten (Metronidazol, Azelainsäure) und dem erwähnten zugelassenen Kapselpräparat mit 40 Milligramm Doxycyclin empfohlen [50].

Ausblick für die Therapie der Rosazea

Eine weitere neue Option für die topische Therapie der Rosazea könnte das Makrolid Ivermectin werden. Ivermectin besitzt neben seinen schon lange bekannten antiparasitischen Eigenschaften möglicherweise in der Haut auch eine antientzündliche Wirkung. Eine einprozentige Creme mit diesem in Deutschland bislang noch nicht für Humanarzneimittel zugelassenen Wirkstoff wurde kürzlich in einer kontrollierten klinischen Phase III-Studie bei Rosacea papulopustulosa geprüft. Die Ergebnisse dieser Studie wurden jedoch noch nicht publiziert.

Kosmetische Maßnahmen bei Rosazea

Kosmetische Mittel, die Therapie begleitend oder während der erscheinungsfreien Intervalle bei Rosazea angewendet werden, müssen den aktuellen Hautzustand und die Bedürfnisse der empfindlichen, zu Irritationen neigenden Haut berücksichtigen. Die ausgewählten Produkte sollten mild und lipidarm sein, einen schwach sauren pH-Wert aufweisen und möglichst keine Duft- und Konservierungsstoffe enthalten [51].

Diese Anforderungen erfüllen in der Regel die dermokosmetischen Kosmetikserien für Rosazea-Patienten, die in vielen Apotheken geführt werden. Alternativ können Präparate

zur Anwendung bei empfindlicher Haut ausgewählt werden, sofern sie die genannten Anforderungen erfüllen.

Hautreinigung

Zur Hautreinigung bei Rosazea eignen sich schwach saure Waschlotionen oder Reinigungsemulsionen mit hautfreundlichen waschaktiven Substanzen, die mit lauwarmem Wasser abgespült werden [52]. Klassische Seifen sind dagegen nicht geeignet [51]. Die Gesichtsreinigung sollte nicht zu häufig erfolgen, um die ohnehin gestörte Hautbarriere [51, 53] nicht noch mehr zu schädigen.

Physikalische Reize durch zu hohe oder zu niedrige Wassertemperaturen oder starkes Reiben des Gesichts beim Abtrocknen verstärken die Rötung. Das gilt auch für die Anwendung von Peeling-Präparaten und durchblutungsfördernden Masken. Werden Gesichtswässer verwendet, müssen diese frei von Alkohol sowie von adstringierenden und durchblutungsfördernden Substanzen sein [52].

Hautpflege

Die verwendeten Hautpflegepräparate sollten hinsichtlich ihrer Zusammensetzung auf die speziellen Bedürfnisse der Haut von Rosazea-Patienten abgestimmt werden. Lipidbetonte Formulierungen, insbesondere auf Basis von Mineralölen, können auf Grund eines Wärmestaus das Hautbild verschlechtern und sollten gemieden werden [51]. Bei individueller Überempfindlichkeit gegen Emulgatoren kann auf lamellare Formulierungen ausgewichen werden.

Große Aufmerksamkeit muss auf eventuell enthaltene Wirkstoffe gerichtet

werden. Durchblutungsfördernde oder „zellstimulierende“ Wirkstoffe, wie sie häufig in Antiaging-Produkten zu finden sind, sind zu meiden. Das Gleiche gilt für ätherische Öle und darin enthaltene Stoffe wie Menthol.

Obwohl das Hautbild der papulopustulösen Rosazea der Akne ähnelt, dürfen keine Präparate mit Wirkstoffen gegen „unreine“ Haut empfohlen werden. In der akuten Phase können wirkstofffreie Zubereitungen mit nicht zu hohem Lipidanteil günstig sein. Werden Wirkstoffe gewünscht, sollten diese hautberuhigend, entzündungshemmend oder gefäßstabilisierend sein.

Sonnenschutz

Sonnenschutzmaßnahmen sind wichtig, weil Rosazea-Patienten auf UV-Strahlung empfindlich reagieren und außerdem häufig mit phototoxischen systemischen Antibiotika, vor allem Doxycyclin, behandelt werden. Die verwendeten Sonnenschutzmittel sollten deshalb einen ausreichend hohen Schutz gegen UVB- und UVA-Strahlung gewähren. Zudem ist auch hier auf eine bei Rosazea geeignete Grundlage zu achten. Als UV-Schutzstoffe scheinen Mikropigmente (Titanoxid, Zinkoxid) besser verträglich zu sein als chemische Filter [2].

Kälteschutz

Ein bedeutender Triggerfaktor der Rosazea sind Temperaturwechsel von kalt nach warm (zum Beispiel beim Wintersport oder bei beruflichen Tätigkeiten in Kühlräumen). Verwendete Kälteschutzcremes sollten in warmen Räumen mit einem Zellstofftuch entfernt werden, um einen Wärmestau zu vermeiden.

Make-up

Zum Kaschieren der roten Hautstellen sind grün getönte Hautpflegecremes oder auch Make-up geeignet. Die Grundlagen müssen nach dem aktuellen Hautzustand ausgewählt werden und sollten frei von mineralischen Ölen, Duftstoffen und Konservierungsmitteln sein. Die Anwender müssen darauf hingewiesen werden, dass nach dem Auftragen eines topischen Arzneimittels zehn Minuten gewartet werden muss, bevor das getönte Pflegeprodukt oder Make-up aufgetragen werden darf.

Stark deckende Camouflage-Produkte sind wegen ihres hohen Gehalts an Pigmenten, Fettstoffen und Wachsen bei Rosazea weniger geeignet, da sie oft nur durch eine intensive und damit möglicherweise irritativ wirkende Hauteinigung wieder von der Haut entfernt werden können [52].

Rasur des Mannes

Männern, die von einer Rosazea betroffen sind, sollte zu einer Trockenrasur statt zu einer Nassrasur geraten werden. Zur Pflege nach der Rasur sollten anstelle von desinfizierenden Rasierwässern hautberuhigende Balsame verwendet werden.

Beratung in der Apotheke

Rosazea-Patienten stellen für das beratende Personal in der Apotheke eine große Herausforderung dar. Zu einer adäquaten Beratung gehört, dass Kunden mit Verdacht auf Vorliegen einer Rosazea von einer Selbstmedikation, insbesondere mit glukokortikoidhaltigen Topika, abgeraten wird. Stattdessen sollte ihnen empfohlen werden, sich möglichst frühzeitig an einen Dermatologen zu

wenden.

Eine Beratung zu den Triggerfaktoren der Rosazea wird meist bereits vom Hautarzt vorgenommen, sollte aber, um mögliche Unklarheiten zu beseitigen, beim Beratungsgespräch in der Apotheke hinterfragt werden. Hilfreich für die Betroffenen kann auch ein Hinweis auf Patientenorganisationen wie die Deutsche Rosacea Hilfe e.V. (www.rosazeahilfe.de) oder örtliche Selbsthilfegruppen sein.

Eine hohe Verantwortung fällt der Apotheke auch bei der Kosmetikberatung von Rosazea-Patienten zu. Dafür sollten die im vorstehenden Kapitel genannten Hinweise befolgt werden. Zudem ist darauf zu achten, dass nur Produkte empfohlen werden, mit denen die vom Dermatologen eingeleitete Therapie unterstützt und nicht gefährdet wird.

Durch eine kompetente, an den Kriterien der evidenzbasierten Medizin orientierte Beratung leisten Apotheker und ihr beratendes Personal einen wichtigen Beitrag im interdisziplinären Management der Rosazea sowie möglicherweise auch zur Verbesserung der aktuell unbefriedigenden Versorgungssituation von Rosazea-Patienten.

Literatur

1. Langenbruch AK, Beket E, Augustin M: Quality of health care of rosacea in Germany from the patient's perspective – results of the national health care study Rosareal 2009. *Dermatology* 223 (2011) 124–130
2. Reinholz M et al: Rosacea – S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 11 (2013) 768–780
3. Augustin M et al: Prevalence of skin lesions

and need for treatment in a cohort of 90.880 workers. *Br J Dermatol* 165 (2011) 865–873

4. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ: New insights into rosacea pathophysiology – a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 69 (2013), Suppl 1, 15–26
5. Jansen T: Clinical presentations and classification of rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 138 (2011), Suppl 3, 192–200
6. Akpek EK et al: Ocular rosacea – Patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 104 (1997) 1863–1867
7. Cribier B: Pathophysiology of rosacea – Redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 138 (2011), Suppl 3, 184–191
8. Yamasaki K, Gallo RL: The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 55 (2009) 77–81
9. Schwab VD et al: Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 15 (2011) 53–62
10. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J: Cathelicidin LL-37 – an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol* 24 (2012) 126–135
11. Yamasaki K et al: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 13 (2007) 975–980
12. Casas C et al: Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation.

Exp Dermatol 21 (2012) 906-910

13. Kocak M et al: Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 205 (2002) 265-270

14. Crawford GH, Pelle MT, James WD: Rosacea – I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 51 (2004) 327-341, quiz 342-344

15. Spöndlin J et al: A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *Br J Dermatol* 167 (2012) 598-605

16. Kyriakis KP: Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 53 (2005) 918-919

17. Alexis AF: Rosacea in patients with skin of color – uncommon but not rare. *Cutis* 86 (2010) 60-62

18. Kerscher M, Reuther T: Der Fluch der Kelten – Kosmetische Aspekte bei der Rosazea. In: Schöfer H (Hrsg.), *Rosazea – Klinik und aktuelle Therapie*, S. 67-72. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003

19. Borelli C, Korting HC: Nichtmedikamentöses Management der Rosazea. *Hautarzt* 62 (2011) 828-833

20. Draelos ZD et al: The appearance of facial foundation cosmetics applied after metronidazole gel 1%. *Cutis* 87 (2011) 251-259

21. van Zuuren EJ et al: Effective and evidence-based management strategies for rosacea – Summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 165 (2011) 760-781

22. Dahl MV et al: Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 45 (2001) 723-730

23. Yoo J, Reid DC, Kimball AB: Metronidazole in the treatment of rosacea – Do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 5 (2006) 317-319

24. Roe FJ: Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. *Surgery* 93 (1983) 158-164

25. Bendesky A, Menéndez D, Ostrosky-Wegman P: Is metronidazole carcinogenic? *Mutat Res* 511 (2002) 133-144

26. McClellan KJ, Noble S: Topical metronidazole – A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 1 (2000) 191-199

27. Del Rosso JQ, Bhatia N: Azelaic acid gel 15% in the management of papulopustular rosacea – A status report on available efficacy data and clinical application. *Cutis* 88 (2011) 67-72

28. Fowler J Jr et al: Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea – results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 12 (2013) 650-656

29. Fowler J et al: Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea – Results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled

studies. *Br J Dermatol* 166 (2012) 633-641

30. Moore A et al: Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea – Results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol* 13 (2014) 56-61

31. Freeman SA, Moon SD, Spencer JM: Clindamycin phosphate 1.2% and tretinoin 0.025% gel for rosacea – Summary of a placebo-controlled, double-blind trial. *J Drugs Dermatol* 11 (2012) 1410-1414

32. Dahl MV et al: Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 134 (1998) 679-683

33. Sapadin AN, Fleischmajer R: Tetracyclines – Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 54 (2006) 258-265

34. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL: Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol* 132 (2012) 1435-1442

35. Maibach H: Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview – Clinical uses and pharmacology. *Cutis* 48 (1991) 411-417

36. Smith K, Leyden JJ: Safety of doxycycline and minocycline – A systematic review. *Clin Ther* 27 (2005) 1329-1342

37. Lebrun-Vignes B et al: Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines – Results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol* 166 (2012) 1333-1341

38. Del Rosso JQ 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* 56 (2007) 791-802

39. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P: Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 7 (2008) 573-576

40. Pfeffer I et al: Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. *J Dtsch Dermatol Ges* 9 (2011) 904-907

41. Sobolewska B et al: Treatment of ocular rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea* 33 (2014) 257-260

42. Baldwin HE: Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 12 (2007) 1-5, 9

43. Korting HC, Schöllmann C: Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 22 (2009) 287-294

44. Gollnick H et al: Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea – Doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8 (2010) 505-515

45. Bostanci O, Borelli C, Schaller M: Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 90 (2010) 409-410

46. Hofer T: Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol* 29 (2004) 204-205

47. Uslu M et al: Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin – Follow-up with

erythema and sebum measurements. Acta Derm Venereol 92 (2012) 73-77

48. Fowler JF Jr: Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. J Drugs Dermatol 6 (2007) 641-645

49. 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 53 (2005) 791-797

50. Del Rosso JQ et al: Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea. J Drugs Dermatol 9 (2010) 607-613

51. Lautenschläger H: Korneotherapeutische Hautpflege bei Rosacea. Aesthetische Dermatologie 3 (2010) 16-20

52. Raab W, Kindl U: Pflegekosmetik. Ein Leitfaden, 5. Aufl., S. 347. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2012

53. Belge K, Schaller M: Rosacea – Aktuelle Therapieoptionen im Blickpunkt. Hautnah Dermatologie 1 (2013) 27-33

Dermatologen und fünf Apotheker aus dem Kreis der Mitglieder der GD Gesellschaft für Dermopharmazie mitgewirkt haben.

Beteiligte Dermatologen:

- Dr. Winfried Klövekorn, Gilching
- Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen
- Dr. Markus Reinholz, München
- Prof. Dr. Martin Schaller, Tübingen
- Priv.-Doz. Dr. Jürgen Schaubert, München

Beteiligte Apotheker:

- Martin Dürrfeld, München
- Dr. Andreas Hünerbein, Naumburg/Saale
- Ursula Kindl, Vaterstetten
- Dr. Joachim Kresken, Viersen
- Silke Stelzner, Hannover

Federführende Autoren:

- Priv.-Doz. Dr. Jürgen Schaubert, München
- Dr. Joachim Kresken, Viersen

Verfahren zur Konsensbildung

Die Stellungnahme richtet sich an Ärzte, Apotheker und deren beratendes Personal. Sie ist das Ergebnis eines interdisziplinären Konsensfindungsprozesses, an dem fünf