



Rosacea

KLINISK OVERSIKT

THEIS HULDT-NYSTRØM

E-post: thehuldt@online.no

Hudpoliklinikken i Namsos

Theis Huldt-Nystrøm (f. 1961) er spesialist i hud- og veneriske sykdommer og godkjent kognitiv terapeut NFKT. Han er leder i Norsk forening for psykodermatologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Galderma, Meda og Novartis og møtegodtgjørelse fra Galderma samt honorar for deltagelse i en norsk rådgivningsgruppe for acne/rosacea for Galderma, som produserer rosaceamidlene Rozex, Soolantra, Oracea, Tetralysal og Mirvaso.

KJERSTI DANIELSEN

Nordnorsk Hudlegesenter

Tromsø

og

Institutt for samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

og

Hudavdelingen

Universitetssykehuset Nord-Norge

Kjersti Danielsen (f. 1973) er spesialist i hud- og veneriske sykdommer og ph.d. Hun jobber med epidemiologisk forskning og har også akademisk tilknytning til Cornell University, NY.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Abbvie og Janssen og er betalt rådgiver for Galderma, som produserer rosaceamidlene Rozex, Soolantra, Oracea, Tetralysal og Mirvaso.

XIAOTONG LI

Hudavdelingen

Volvat Medisinske Senter

Oslo

Xiaotong Li (f. 1970) er spesialist i hud- og veneriske sykdommer, fagansvarlig hudlege og styremedlem i Norsk forening for dermatologi og venerologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for deltagelse i en norsk rådgivningsgruppe for acne/rosacea for Galderma, som produserer rosaceamidlene Rozex, Soolantra, Oracea, Tetralysal og Mirvaso.

KATARINA ZAK STANGELAND

Hudavdelingen

Aleris Stavanger

Katarina Zak Stangeland (f. 1976) er spesialist i hud- og veneriske sykdommer. Hun er leder for kurskomiteen i Norsk forening for dermatologi og venerologi og kasserer i Nordic Dermatology Association.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt økonomisk støtte fra Galderma, som produserer rosaceamidlene Rozex, Soolantra, Oracea, Tetralysal og Mirvaso.

Rosacea er en vanlig forekommende kronisk residiverende ansiktsdermatose, som ofte har negativ innvirkning på livskvaliteten. Behandlingen er symptomatisk og består av antiinflammatoriske midler, vasokonstriktorer og laser. Topisk ivermektin og brimonidin samt lavdosert doksosyklin er nylig godkjent for rosaceabehandling i Norge. En bevisst tilnærming til rosaceabehandlingen kan optimalisere terapieffekten, gi pasientgruppen bedre livskvalitet og redusere unødvendig antibiotikabruk.

Det kliniske sykdomsbildet ved rosacea er velkjent, men mye er fremdeles uavklart når det gjelder forekomst, patogenese og sykdomsforløp. Det finnes ingen norsk konsensus om behandling av tilstanden. Det følgende bygger derfor på internasjonale retningslinjer, aktuelle artikler og våre egne erfaringer.

Rosacea kjennetegnes av et bredt spektrum av hudforandringer i form av erytem, papler, pustler og fymatøse lesjoner. Erytemet kan skyldes inflammatoriske mediatorer, reaksjon på vasodilaterende substanser eller vedvarende dilaterte kapillærer og teleangiektasier. Fymatøse lesjoner er dannet av knuteformede og fibrøse talgkjertelhyperplasier. Typiske hudsymptomer er brennende følelse, svie og ømhet samt lysfølsomhet. Lesjonene er i hovedsak lokalisert i midtre del av ansiktet.

Symptomer fra øynene er vanlig og arter seg blant annet som blefaritter, fremmedlegemefølelse og lysfølsomhet. Øyelidelsens alvorlighetsgraden samsvarer ikke nødvendigvis med hudlidelsens alvorlighetsgrad. Hos enkelte kan sykdommen debutere med øyeffeksjon.

De fleste epidemiologiske studier av rosacea er utført på små, selekterte grupper. Det reflekteres i sprikende prevalenstall, som varierer fra $\lt 1\%$ til $\gt 10\%$ (1). Tilstanden er beskrevet oftere hos kvinner enn hos menn og gjerne hos personer med lys hudtype. Rosacea er trolig underdiagnostisert på grunn av den store variasjonen i graden av plager og et fluktuerende sykdomsforløp (1). Vår erfaring er at pasientens plager lett blir undervurdert av legen. Vi kjenner ikke til noen gode epidemiologiske studier av okulær rosacea.

Det finnes få gode undersøkelser som viser hvordan rosacea påvirker livskvaliteten. En studie viste at 29,5% av pasientene mente den hadde negativ innvirkning på deres sosiale liv, 32,7% unngikk sosial kontakt og 17,3% syntes tilstanden hemmet dem i å starte nye relasjoner. Behandling resulterte i at disse tallene ble halvert i løpet av tre måneder (2).

Rosacea kan klassifiseres i fire kliniske subtyper (3): erytematøs teleangiektatisk rosacea, papulopustuløs rosacea, fymatøs rosacea og okulær rosacea (fig 1-4). De kliniske manifestasjonene kan gli over i hverandre, og det histopatologiske bildet er uspesifikt.



Figur 1 Erytematøs teleangiektatisk rosacea



Figur 2 Papulopustuløs rosacea



Figur 3 Fymatøs rosacea



Figur 4 Okulær rosacea

Det finnes en rekke differensialdiagnoser til sykdommen. En hyppig forekommende hudsykdom er akne, som i hovedsak rammer yngre mennesker og hvor det er komedoner. Perioral dermatitt kan ligne rosacea, men har en annen årsak og er i hovedsak lokalisert rundt munnen. Systemisk lupus erythematosus gir typiske utslett med sommerfuglutfbredelse på kinn og blokkerte hårsekker (follikulær plugging), og disse er ofte lokalisert andre steder enn i ansikter. I tillegg er det symptomer på systemisk sykdom. Seboreisk eksem og psoriasis er gjerne lokalisert i hodebunnen og på kroppen for øvrig, og det er ingen papler. Dermatitter av annen genese, for eksempel atopisk eksem, har som regel en annen utbredelse og er ledsaget av kløe.

Patogenese

Patogenesen ved rosacea er ikke klarlagt, men både genetiske forhold og miljøfaktorer spiller trolig en rolle. Det er beskrevet at 15–40% av de rammede har førstegradsslektninger med tilstanden (4). En tvillingstudie fra USA indikerer at arvelige faktorer kan stå for 50% av sykdomsutviklingen (5).

HLA-type DRB1, DQB1 og DQA1 er angitt å forekomme hyppigere ved rosacea, og det er interessant å merke seg at disse HLA-typene også forekommer hyppigere ved diabetes type 1, diabetesretinopati og cøliaki (6). Transkriptomanalyser har vist distinkte genprofiler for de fire undergruppene av rosacea (7).

Grad av følsomhet i toll-lignende reseptorer (TLR) og TRPV-reseptorer (transient receptor potential vanilloid) samt nevrogen og vaskulær reaktivitet er trolig viktige forhold i patogenesen (8). Disse mekanismene kan aktiveres gjennom ytre påvirkning av ansiktshuden i form av ultrafiolett stråling, temperaturvariasjon, irritasjon fra topiske produkter og inntak av krydret mat og alkohol.

Man har per i dag ikke klart å knytte rosacea til noe enkelt mikrobiologisk agens, selv om både hudbakterier og *Demodex*-hudmidd, som lever i talgkjertler og er en del av normalfloraen, kan være medvirkende faktorer. Det er heller ikke avklart om endret

bakterieflora i mage og tarm eller hormonelle faktorer kan påvirke sykdomsbildet (9).

Generelle råd til pasienter med rosacea

Sykdomsbildet varierer over tid, og de forverrende faktorene er forskjellige fra person til person. God pasientinformasjon og kunnskap om tilstanden er en forutsetning for å oppnå et godt behandlingsresultat. Forverring av tilstanden kan reduseres ved å unngå kjente utløsende faktorer (10).

I litteraturen angis det at soleksponering forverrer tilstanden hos opptil 80%, og generelt anbefaler man bruk av høy solbeskyttelsesfaktor (10). Fordi pasienter med rosacea har sensitiv hud vil en rekke hudpleieprodukter, deriblant solkremer, fuktighetskremer og kosmetikk, kunne forverre tilstanden. Det vil ofte være individuelle variasjoner, slik at pasientene gjerne må prøve seg frem for å finne fungerende hudpleie. Kremer med grønn krembase vil kunne kamuflere rødhet, og mineraloljer og silikonholdige preparater tolereres ut fra vår erfaring som oftest bra. Personer med rosacea bør som hovedregel unngå topiske steroider i ansiktet, da dette kan gi forverring av tilstanden.

Enkelte matvarer, for eksempel kaffe, te, sitrusfrukter, rødvin, muggost og krydder, kan føre til oppblussing av rosacea, fordi de inneholder vasodilaterende stoffer. Oppblussing ses også ved store temperaturvariasjoner og sterk fysisk aktivitet. Det er store forskjeller på hvordan pasientene reagerer på ulike utløsende faktorer.

Medisinsk behandling

Den medisinske behandlingen retter seg primært mot å dempe inflammasjon og de symptomene den medfører. Erytem som vedvarer etter antiinflammatorisk behandling, kan behandles med laser, intenst pulset lys (IPL) eller medikamenter.

Milde og moderate former for rosacea kan ofte behandles topisk. Utbredt inflammatorisk og fymatøs rosacea krever peroral behandling, eventuelt kirurgisk behandling og laserbehandling (11) (tab 1).

Tabell 1

Forslag til behandling ved de ulike typer rosacea

Type rosacea	Alvorlighetsgrad	Terapi
Erytematøs teleangiektatisk rosacea	Fint erytem	Topisk Laser/intenst pulset lys (IPL)
		Topisk Brimonidin
	Tydelige teleangiektasier	Laser/intenst pulset lys
Papulopustuløs rosacea	Mild - moderat	Topisk Ivermektin Azelainsyre 10% svovel i krembase (magistrell forskrivning) Metronidazol
		Peroral Lavdose doksosyklin
	Moderat til alvorlig	Peroral Lavdose doksosyklin ¹ Fulldose lymesyklin ¹ Fulldose tetrasyklin ¹
	Alvorlig Hyppig residiverende	Peroral Isotretinoin

Type rosacea	Alvorlighetsgrad	Terapi
Fymatøs rosacea	Mild fymatøs med lite inflammasjon	Peroral Isotretinoin
	Mild fymatøs med mye inflammasjon	Peroral Fulldose tetrasyklinpreparat ¹ Isotretinoin
	Moderat og alvorlig fymatøs	Laserkirurgi eller plastikkirurgi
Okulær rosacea	Primært tørrhet på øyne	Topisk Kunstig tårevæske Ciklosporin øyedråper
	Blefaritt, marginal keratitt	Peroral Fulldose tetrasyklin ¹

¹Ved effekt ev. nedtrapping til minste effektive dose

TOPISK ANTIINFLAMMATORISK BEHANDLING

Topisk terapi med ivermektin, metronidazol, azelainsyre og medisinsk svovel har omtrent likeverdig effekt på den inflammatoriske komponenten ved rosacea, med ca. 75% reduksjon i antall papler etter 12 ukers behandling (11, 12).

Svovelskrem skaffes ved magistrell forskrivning av 10% medisinsk svovel i lotion eller krembase. Den påføres affisert hud én til to ganger daglig. Erytemet påvirkes i mindre grad ved topisk antiinflammatorisk behandling. Behandlingseffekten av topiske preparater kommer gradvis og oftest først etter én til to måneder. Med tanke på bakterieresistens mener vi at topisk metronidazol ikke bør være førstevalgspreparat.

Behandlingen bør etter vår erfaring pågå frem til symptomfrihet og kan gjentas ved residiverende plager (10). Ved hyppige tilbakefall kan man ha nytte av vedlikeholdsbehandling over flere måneder med minste effektive dose, for eksempel påsmøring av medikamentet én til to ganger ukentlig. Ved fravær av effekt etter 4–6 ukers behandling mener vi det er rimelig å skifte til annen terapi.

Residivfrekvensen ved rosacea etter seponering av behandling er høy, og i en undersøkelse hadde 40% residiv seks måneder etter seponering (13). Vi har ikke funnet studier som dokumenterer at varigheten av topisk eller peroral behandling endrer sykdomsforløpet på sikt.

Topisk ivermektin og metronidazol er mindre lokalt irriterende enn azelainsyre og svovel (11). Det er ikke tilstrekkelig godt dokumentert at én type topisk behandling er signifikant bedre enn en annen (11), selv om en sammenlignende studie med topisk ivermektin og metronidazol viste at effekten av ivermektin var noe bedre (14). Vi kjenner ikke til undersøkelser som godt dokumenterer økt effekt ved å kombinere ulike typer topisk behandling.

Topiske kalsineurinhemmere som takrolimus og pimekrolimus har vært forsøkt brukt ved rosacea – med varierende resultater. Vitamin A-syrederivater og benzoylperoksid er lokalirriterende og kan forverre tilstanden. Effekten av topisk klindamycin og erytromycin er dårlig dokumentert, medfører resistensutvikling og bør unngås (11).

TOPISK BEHANDLING AV VASKULÆRT ERYTEM

Symptomatisk bedring av erytem kan oppnås med topisk applikasjon av alfa-2-agonisten brimonidintartrat (15). Midlet kan brukes parallelt med antiinflammatorisk rosaceabehandling og har raskt innsettende effekt. I en studie fikk 58,3% av pasientene med rosacea dempet eryteemplagene ved bruk av midlet etter fire uker (15).

Forekomst av tilbakefallsfenomener er høyest de første to ukene etter behandlingsstart med brimonidin, og pasienten må få god informasjon om bruken av preparatet (16). Vår erfaring tilsier at daglig applikasjon over tid kan ha bedre effekt enn sporadisk bruk, med tanke på takling av bivirkninger.

PERORAL TERAPI

Erfaringsmessig kan alle typer tetrasyklinpreparater brukt i 4–12 uker ha effekt på kutan og okulær rosacea. Bedring inntreffer ofte allerede etter to ukers behandling. Langsamt frigjørende doksisyklin 40 mg daglig er det eneste perorale medikamentet som har godkjent indikasjon rosacea i Norge. Medikamentet har dokumentert samme effekt som 100 mg doksisyklin daglig, men med lavere forekomst av bivirkninger (11). Ved manglende effekt av lavdosert doksisyklin har vi erfart at full dose av andre tetrasyklinpreparater kan ha effekt (10).

All langvarig bruk av antibiotika kan gi resistensutvikling, selv om dette ikke er dokumentert for lavdosert doksisyklin. Behandlingstiden for rosacea med perorale tetrasykliner ligger vanligvis på 4–12 uker, men det er store individuelle variasjoner i respons. Man tilstreber å gå over til vedlikeholdsbehandling med topiske midler når den inflammatoriske komponenten har vært dempet en måneds tid. Metronidazol og makrolider peroralt kan ha klinisk effekt, men er dårligere dokumentert enn tetrasykliner (11), og behandling bør startes i samråd med spesialist.

Isotretinoin i lav dose (0,3 mg/kg daglig) som langtidsterapi bør vurderes der pasienten trenger fortsatt peroral behandling utover tre måneders kontinuerlig tetrasyklinbruk (17). Behandling med isotretinoin er en spesialistoppgave, og pasienter med fymatøse lesjoner eller alvorlige sykdomsbilde bør henvises raskt for vurdering av dermatolog. Systemisk behandling av gravide, ammende og barn bør skje i samråd med hudlege.

ANNEN BEHANDLING

Persisterende ikke-inflammatorisk betinget erytem og teleangiektasier kan dempes med laser og intenst pulset lys (18). Langtidsstudier på effekten av slik behandling er begrenset. Det er ikke dokumentert at fjerning av kar med laser/intenst pulset lys demper sykdomsaktiviteten ved rosacea, så man må regne med residiv av teleangiektasier og erytem en stund etter behandling.

Det er forskjellig praksis i de ulike helseregionene i hvilken grad behandling med laser/intenst pulset lys utføres i regi av det offentlige. Henvisning til laserbehandling i regi av det offentlige bør helst utferdiges av dermatolog for å sikre at indikasjonen er korrekt. Ved fymatøse lesjoner foreligger det gode resultater ved behandling med CO₂-laser og kirurgi (19).

LITTERATUR:

1. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: S27 - 35. [PubMed][CrossRef]
2. Moore A, Kempers S, Murakawa G et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 56 - 61. [PubMed]
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 584 - 7. [PubMed][CrossRef]
4. Abram K, Silm H, Maarros HI et al. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 565 - 71. [PubMed][CrossRef]
5. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1213 - 9. [PubMed][CrossRef]
6. Chang AL, Raber I, Xu J et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1548 - 55. [PubMed][CrossRef]
7. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 2 - 11. [PubMed][CrossRef]

8. Feldman SR, Huang WW, Huynh TT. Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20: 623 - 9. [PubMed]
9. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: S85 - 6. [PubMed][CrossRef]
10. Schaller M, Almeida LM, Bewley A et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017; 176: 465 - 71. [PubMed][CrossRef]
11. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2015; 173: 651 - 62. [PubMed][CrossRef]
12. Blom I, Hornmark AM. Topical treatment with sulfur 10 per cent for rosacea. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 358 - 9. [PubMed]
13. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 1998; 134: 679 - 83. [PubMed][CrossRef]
14. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1103 - 10. [PubMed][CrossRef]
15. Jackson JM, Fowler J, Moore A et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 699 - 704. [PubMed]
16. Jackson JM, Knuckles M, Minni JP et al. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 529 - 38. [PubMed][CrossRef]
17. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 505 - 15. [PubMed]
18. Nymann P, Hedelund L, Hådersdal M. Long-pulsed dye laser vs. intense pulsed light for the treatment of facial telangiectasias: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 143 - 6. [PubMed][CrossRef]
19. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R et al. 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 - 8. [PubMed]

Publisert: 2. oktober 2017. Tidsskr Nor Lægeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0657

Mottatt 8.8.2016, første revisjon innsendt 3.2.2017, godkjent 4.7.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no