

Terápiás ajánlás rosacea leggyakoribb klinikai altípusaiban

Subtype directed treatment recommendation for rosacea

BALTÁS ESZTER DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.², LENGYEL ZSUZSANNA DR.³,
SZEGEDI ANDREA DR.⁴, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Szeged;
Simmelweis Egyetem, ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika², Budapest;
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika³, Pécs;
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika⁴, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A rosacea az arc jellemzően középső területének bőrét érintő, krónikus, gyulladós betegség. Korábban az *acne vulgaris* altípusának tartották és „*acne rosacea*” terminológiával illették. Önálló entitásként először Hebra írta le az 1850-es években. A napjainkban használatos klasszifikáció a rosacea leggyakoribb klinikai megjelenési formáit négy altípusba sorolja. A betegek kezelése során a gyógyszerek és fizikális módszerek mellett fontosak az életmódbeli, fényvédelmi és bőrápolási tanácsok. A rosacea iránti tudományos érdeklődés élénkülésének köszönhetően a betegség patomechanizmusáról az elmúlt években ismereteink bővültek és új terápiás célpontok kerültek azonosításra. Ennek köszönhetően terápiás palettánk új gyógyszerekkel bővült a rosacea leggyakoribb klinikai megjelenési formáiban.

Kulcsszavak:
rosacea - erythemás-teleangiectasiás -
papulopustulosus - kezelés

SUMMARY

Rosacea is a chronic, inflammatory skin disease affecting the central facial skin. Earlier the term “acne rosacea” was used and it was considered as a subtype of acne vulgaris. In the 1850’s Hebra was the first, who recognised rosacea as a separate entity. The recent classification distinguishes four different subtypes of rosacea. In the management of the disease besides pharmacological treatment and devices lifestyle advices, photo-protection and gentle skin care are important. Due to the increase in the scientific activity our understanding of the pathophysiology of rosacea has been improved and new therapeutic targets have been identified. As a result new drugs are available in our treatment armamentarium for rosacea.

Key words:
rosacea - erythematotelangiectatic-
papulopustular - treatment

A rosacea az arc bőrét érintő, krónikus, gyulladós betegség. Önálló entitásként először Hebra írta le az 1850-es években. Előtte „*acne rosacea*” terminológiával illették és az *acne vulgaris* altípusának tartották (1). A napjainkban használatos klasszifikáció a rosacea leggyakoribb klinikai megjelenési formáit négy altípusba sorolja (2, 3). A rosacea leggyakrabban világos bőrű (I-III-as bőrtípus) egyéneknél jelentkezik. Előfordulása Európa északi és középső részén, valamint Észak-Amerikában a legmagasabb (4). A betegség prevalenciája irodalmi adatok szerint átlagosan 5-6 % a kaukázusi bőrtípusban, de egyes országokban (pl: Svédország) 10% körül mozog (5). A megbetegedés általában a 30 és 50 év közötti nőket érinti, de bizonyos formái (pl.: rhinophyma) férfi predomanciát mutatnak.

Szponzorált közlemény

Levelező szerző:

e-mail: ebaltas@gmail.com

A rosacea életminőségre kifejtett hatása jelentős. Egyes felmérések szerint a betegek 40%-a tartózkodik a szociális kapcsolatoktól, 70%-át a betegség negatívan befolyásolja munkája során és több, mint 30%-a gyakran hiányzik munkahelyéről rosaceája miatt (6). A betegek önbizalma csökkent, frusztráltak, szoronganak, időnként depresszióval küzdenek (7). A pszichés panaszok mellett a rosaceás betegek több, mint 90%-a beszámol az életminőséget jelentősen befolyásoló, kellemetlen tünetekről is (flushing, a bőr égő érzése és feszülése, bőrvizketés) (7). A diagnózis felállításáig gyakran több év telik el. A kezelésben lokális, szisztémás, valamint fizikális módszerek mellett fontos szerep jut az életmódbeli, fényvédelmi és bőrápolási tanácsadásnak. A rosaceás betegek életminősége a diagnózis minél korábbi felállításával, a betegség kezelésével és életmódbeli tanácsokkal jelentősen javítható.

elsődleges tünetek	másodlagos tünetek
flushing (átmeneti erythema)	égő, szúró érzés
perzisztáló erythema	plakkok
papulák és pustulák	száraz bőr
teleangiectasiák	ödéma
	szemészeti manifesztációk
	perifériás lokalizáció
	phymatosus elváltozások

1. táblázat

A rosacea elsődleges és másodlagos klinikai tünetei

A diagnózis felállítása, klasszifikáció

A megfelelő kezelés kiválasztásához alapvető fontosságú a helyes diagnózis felállítása és a rosacea altípusának meghatározása, mivel az egyes altípusoknál indított terápia eltérő lehet. A rosacea elsősorban klinikai diagnózis, specifikus diagnosztikus teszt nem áll rendelkezésre. Bőrbiopszia végzésére az arc bőrből ritkán kerül sor. Ma a betegséget az arc centrális részére (orr, orcák, áll, homlok középső része) lokalizálódó elsődleges és másodlagos bőrtünetek változatos kombinációjának tartják (1. táblázat) (2). Világszerte egységesen használt klasszifikáció nem létezik, leggyakrabban a négy altípust és egy variáns megkülönböztető beosztással találkozunk az irodalomban (2, 3).

Az I-es altípus az *erythemás-teleangiectasiás rosacea*, melynél klinikailag a vasculáris tünetek dominálnak (1. ábra) (2). Az arc centrális részén diffúz, kezdetben átmeneti, majd perzisztáló erythema és értágulatok alakulnak

ki, melyet rohamokban jelentkező flushing kísér. A betegek bőre általában száraz és kifejezetten érzékeny. Gyakori probléma a bőr irritációja a helyi kezelésben alkalmazott készítményektől és kozmetikumoktól.

A II-es altípus a *papulopustulosus rosacea* (1. ábra). Az arc centrális részére lokalizálódó diffúz bőrpír mellett papulák és pustulák jellemzők (2). A betegek gyakran számolnak be az arc-bőr égő, viszkető érzéséről.

A harmadik altípus a *phymatosus rosacea*, mely kialakulhat a szemhéj (blepharophyma), az áll (gnatophyma), a fül (otophyma) és a homlok bőrén (metophyma). Leggyakrabban az orrot érintő (rhinophyma) kórformával találkozunk (1. ábra) (2). A bőr az érintett területeken megvastagszik, felszíne egyenetlenné válik, a pórusok kitágulnak. Időnként az orr enormis méretű, karfiolszerű megnagyobbodását látjuk, mely a betegek számára esztétikailag nagyon zavaró. Phymatosus rosaceában az arc centrális részén erythema, papulák és pustulák jelenhetnek meg. Szinte kizárólag férfiakat érintő rosacea altípusról van szó.

A rosacea negyedik altípusa az *ocularis rosacea*. Ezt az altípust a szem bármely részének (conjunctivitis, keratitis, uveitis), illetve a szemhéjak (blepharitis) gyulladása jellemezheti, melyet szubjektív tünetként idegentest érzés, viszketés, szemszárazság és égő érzés kísérhetnek. Fényérzékenység ritkán jelentkezik, és a látás is ritkán érintett (2). Irodalmi adatok szerint rosaceás betegek több, mint 30%-ánál vannak szemészeti tünetek, melyek az esetek legnagyobb részében a bőrtünetek kialakulását követően kerülnek diagnosztizálásra.



1. ábra

A rosacea három cutan altípusa (balról jobbra: erythemás-teleangiectasiás, papulopustulosus, phymatosus)
(A Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Imagebase képanyagából)

Kezelés

A rosacea jelen tudásunk szerint lokális, szisztémás és fizikális kezelésekkel tünetmentesíthető. A kezelésben gyakran alkalmazunk olyan gyógyszereket, melyek rosacea indikációban nincsenek törzskönyvezve, ezért a kezelési stratégiát illetően a szakirodalomban található terápiás ajánlások mellett fontos szerep jut a klinikai tapasztalatnak.

Rosacea indikációban regisztrált gyógyszerek

A lokális *alfa2-adrenerg receptor agonista* brimonidin tartarát 3 mg/g gél néhány éve elérhető kezelés (2. táblázat). Hatékonyágát és biztonságosságát rosacea asszociált arci erythemában randomizált, kontrollált vizsgálatok

Aktív hatóanyag	Gyógyszer
Metronidazol	Rozex 7,5 mg/g gél, krém, emulzió Metrosa 7,5 mg/g gél
Azelainsav	Finacea 150 mg/g gél
Brimonidin tartarát	Mirvaso 3 mg/g gél
Ivermectin	Soolantra 1% krém

2. táblázat

Rosacea indikációban törzskönyvezett lokális gyógyszerek Magyarországon

igazolják (8, 9). Hatásmechanizmusát tekintve a bőrben található kiserek vasoconstrícióját hozza létre (10). Irodalmi adatok gyulladásgátló hatását is felvetik (10). A brimonidin tartarát 3 mg/g gél hatása az alkalmazást követő 30 perc elteltével kezd láthatóvá válni, majd 6-7 óra eltel-

tével éri el maximumát és 12 óra múlva megszűnik (8, 9). A klinikai vizsgálatok alapján a betegek közel 70%-ánál klinikailag észlelhető javulás jelentkezik az arci erythema súlyosságában (8, 9).

A lokális metronidazol monoterápiában vagy kombinációban a leggyakrabban alkalmazott szer rosacea kezelésében az 1950-es évek óta (11). Hatékonyágát és biztonságosságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok igazolják papulopustulosus rosacea kezelésében monoterápiában és szisztémás kezeléssel történő kombinációban, valamint rosacea kombinált kezelést követő fenntartó kezelésében (12, 13). Gyulladásgátló hatása során inaktiválja a reaktív oxigén szabadgyököket (ROS), illetve gátolja keletkezésüket. Különböző koncentrációkban (0,75 és 1%) és gyógyszerformákban (kenőcs, krém, gél, emulzió) létezik, hazánkban 0,75%-os krém, gél és emulzió formájában érhető el (2., 3. táblázat).

A lokális azelainsav papulopustulosus rosacea kezelésében hatékonyság tekintetében a lokális metronidazolhoz hasonló (11, 13). Gyulladásgátló és antibakteriális tulajdonságokkal rendelkezik, a keratinizációt normalizálja. Csökkenti a reaktív oxigén szabadgyökök keletkezését, a kallikrein 5 és a cathelicidin expresszióját rosaceaiban (11). Magyarországon 15%-os koncentrációban papulopustulosus rosacea indikációban, míg 20%-os koncentrációban acne és melasma kezelésében van törzskönyvezve (2. táblázat).

Új, ígéretes kezelési lehetőség papulopustulosus rosacea kezelésében a lokális ivermectin (2. táblázat). A hatóanyagot szisztémás formában demodicosis és egyéb paraziter eredetű megbetegedések kezelésére használják. Lokális formában (ivermectin 1%-os krém) haté-

altípus, súlyosság és kezelés	erythemás-teleangiectasiás	papulopustulosus		phymatosus	ocularis
	enyhe-súlyos	enyhe-kp. súlyos	kp. súlyos-súlyos	enyhe-súlyos	enyhe-súlyos
1. választás	Brimonidin tartarát 3 mg/g gél ¹	Metronidazol 0,75% krém ¹ , gél ¹ , emulzió ¹ ; 1% gél ³ Azelainsav 15% gél ¹ , 20% krém ²	Ivermectin 1% krém ¹	sebészi kezelés, mely kiegészíthető lokális és/vagy szisztémás gyógyszerekkel	szemészeti konzílium birtokában lokális és/vagy szisztémás gyógyszerek
2. választás	IPL, lézer	Ivermectin 1% krém ¹	Ivermectin 1% krém ¹ + szisztémás gyógyszerek ²		
fenntartó kezelés	Brimonidin tartarát 3 mg/g gél ¹ , IPL, lézer	Metronidazol 0,75% krém ¹ , gél ¹ , emulzió ¹		–	lokális készítmények
kiegészítő kezelés	életmódbeli tanácsadás, fényvédelem, hidratálás				

3. táblázat

Kezelési ajánlás rosacea leggyakoribb klinikai altípusaiban

¹Magyarországon rosacea indikációban törzskönyvezett készítmény. ²Magyarországon rosacea indikációban nem törzskönyvezett készítmény. ³Magyarországon nem forgalmazott készítmény.

konyságára vonatkozólag közepesen súlyos és súlyos papulopustulosus rosaceában evidencia-alapú bizonyítékok vannak (13-15). Az ivermectin 1%-os krém a lokális metronidazol 0,75%-os krémnél hatékonyabb, és a betegek nagyon jól tolerálják (14, 15). Antiparaziter és gyulladásgátló hatása.

A nemzetközi ajánlásokban *kén (5%) és nátrium-szulfacetamid (10%)* tartalmú gyári készítmények alkalmazását javasolják rosaceában, de ezen termékek nálunk nem elérhetőek (16). Hazánkban a ként magisztrális készítményekben 3-5%-os koncentrációban empirikus alapon használjuk jó eredménnyel rosacea kezelésében.

A *tetracyclineket* rosacea kezelésében több, mint ötven éve alkalmazzák világszerte, de mindössze néhány készítmény van rosaceában törzskönyvezve. Antibakteriális hatásuk mellett gátolják az angiogenezist, a neutrophil granulocyták chemotaxisát, bizonyos proinflammatorikus cytokineket, a metalloproteinase enzimet, a kallikrein és cathelicidin expressziót. Hatékonyságukat rosaceában elsősorban az utóbb felsorolt gyulladásgátló hatásokkal magyarázzák. A legfrissebb szisztematikus vizsgálat és a 2013-ban megjelent német guideline alapján szisztémás kezelésként súlyos papulopustulosus rosaceában az ún. alacsony dóziszú *doxycyclin* elsőként választandó (13, 17). A doxycyclin-monohidrát 40 mg-os kapszula néhány éve érhető el külföldön. Klinikai vizsgálatban hasonló hatékonyságúnak találták a doxycyclin 100 mg-os kapszulával, azonban kevesebb gastrointestinalis mellékhatást okozott (18). A szakirodalomban német szerzők tollából származó ajánlás közepesen súlyos, illetve súlyos papulopustulosus rosaceában napi 40 mg doxycyclin adását javasolja 3-6 hónapig. Ineffektivitás esetén a doxycyclin adagja napi 100 mg-ra emelhető. A kezelést lokális készítményekkel lehet kiegészíteni (19).

Ocularis és phymatosus rosacea indikációban törzskönyvezett gyógyszer sem külföldön, sem hazánkban nincsen.

Rosacea kezelése indikáción túli gyógyszerekkel

Helyi készítmények közül *antibiotikumokról* (clindamycin, erythromycin), *retinoidokról* (tretinoin), *calcineurin gátlókról* (tacrolimus, pimecrolimus), *benzoil peroxidról* (1 és 5%) és *antiparaziter szerekről* (permethrin 5%) olvashatunk esetismertetések és esetsorozatokat elsősorban papulopustulosus rosacea kezelésében, azonban hatékonyságukról és biztonságosságukról megoszlanak a vélemények (11, 13).

A centofacialis erythema és flushing mérséklése céljából *szisztémás alfa-adrenerg receptor agonistákkal* (clonidin) és *béta-adrenerg receptor blokkolókkal* (propranolol, nadolol, carvedilol) történtek kezelési próbálkozások. A mellékhatásprofil (hypotenzió, bradycardia) miatt alkalmazásuk azonban nem terjedt el (11, 13).

Bár a szisztémás tetracyclineket széles körben alkalmazzuk rosacea kezelésében, kevés készítmény van törzskönyvezve ebben az indikációban. A német guideline napi dózis tekintetében a szisztémás tetracyclinek esetében 250-1000 mg, a minocyclinnél 100-200 mg-ot javasolt (17).

Hazánkban gyakran alkalmazzuk a *szisztémás metronidazol* rosaceában, azonban hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan kevés randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat létezik. A szisztémás metronidazol és a *makrolid antibiotikumok* (erythromycin, azythromycin, clindamycin) azokban az esetben javasoltak, ha a doxycyclin vagy egyéb tetracyclinek hatékonysága nem megfelelő, illetve ha a beteg egyéb okból nem szedheti őket (17, 19).

Szisztémás kezelésként az *isotretinoin* súlyos, terápiareszisztens papulopustulosus rosacea eseteiben alkalmazható. Hatékonyságára vonatkozóan kevés klinikai vizsgálat áll rendelkezésre (11-13). Rosaceában 0,5 mg/tskg alatti dózisokban javasolják, de beszámoltak napi 10 mg hatékonyságáról is (11-13). *Gollnick és mtsai.* 573 rosacás beteget kezeltek isotretinoinnal (0,1; 0,3; 0,5 mg/tskg) (21). 12 hét elteltével leghatékonyabbnak a 0,3 mg/tskg napi adagolást találták. A vizsgálat második része alapján az isotretinoin 0,3 mg/tskg hatékonyabbnak bizonyult a doxycyclinnél (100 majd 50 mg/nap) (21). Mellékhatások tekintetében az isotretinoin rosacea és acne kezelésében hasonló, ezért rutin laboratóriumi vizsgálatok rosacea kezelése során is javasoltak (21).

Ocularis rosacea kezelésében *cyclosporin 0,05%-os* szemészeti emulzió hatékonyságára vonatkozóan létezik randomizált, kontrollált vizsgálat (13, 20). A cyclosporin 0,05%-os szemészeti emulzió hazánkban nincs forgalomban.

Fizikális kezelési eljárások

Rosaceában a betegek számára kifejezetten zavaró, vasculáris tünetek enyhítésére lézerek (pulzáló festéklézer, Neodymium:YAG stb.) és intenzív pulzáló fény (IPL) alkalmazható. A több ülésben végzett kezelések eredménye diffúz bőrpír és értágulatok tekintetében biztató, míg flushing vonatkozásában kevésbé. Szisztematikus vizsgálat eredménye alapján hatékonyságukat alacsony szintű evidencia bizonyítja, ezért a jövőben jobban megtervezett (nagyobb betegszám, placebo fény vagy gyógyszeres aktív kontroll) vizsgálatokra van szükség (12, 13).

Rhinophyma kezelése leggyakrabban sebészi módszerekkel (konvencionális, elektrokautes, sebészi lézerek) történik.

A fizikális kezelési eljárások közé tartozó arci nyirok-masszázs és ocularis rosacea esetén a szemhéjak meleg kompressziója ritkán alkalmazott módszerek.

Életmódbeli tanácsadás

Az életmódbeli tanácsok hozzájárulnak a betegek eredményes kezeléséhez. Forró italok, fűszeres ételek, alkohol, szauna, ultraibolya sugárzás, meleg vagy hideg-szeles időjárás, bizonyos szisztémás gyógyszerek (pl. értágítók), szteroid tartalmú lokális készítmények a betegség fellángolásához vagy a meglévő tünetek rosszabbodásához vezethetnek, ezért fel kell hívni a betegek figyelmét ezen trigger faktorok lehetőség szerinti kerülésére (11, 16, 17, 22). A trigger faktorok azonosításában segítségül szolgálhat a rendszeresen vezetett betegnapló.

Bőrápolás és fényvédelem

A terápiás ajánlások a gyógyszeres kezelés mellett kiemelkedő fontosságúnak tartják az arcbőr kéméletes ápolását, a mindennapok során használt fényvédők és a kozmetikumok megválasztását (11, 16, 17, 22). Mivel a rosaceás betegek bőrének barrier funkciója károsodott, ezért fontos a rendszeres hidratálás. Klinikai vizsgálat során igazolták, hogy ha a lokális kezelés mellett hidratáló krém rendszeres alkalmazása történik, a bőr szárazsága hatékonyabban csökkenthető (23). Ugyancsak fontos a mindennapokban a bőr kéméletes tisztítása és egyes termékek (bőrradí, hámlasztók), illetve összetevők (alkohol, mentol, illatanyag) kerülése (22). Kozmetikai fedés (camouflage) céljából speciális fedőminkek vagy zöld pigmentet tartalmazó hidratáló készítmények alkalmazása javasolt, melyek segítenek elfedni, illetve semlegesíteni az arci erythemát. Az ultraibolya sugárzás hatására a rosacea tünetei fellángolhatnak, ezért magas faktorszámú, UVA és UVB ellen egyaránt védelmet nyújtó fényvédő készítmény rendszeres használata javasolt (22).

Rosacea kezelése altípusonként (3. táblázat)

A rosacea *erythemas-teleangiectasiás* altípusának kezelésében hatékony gyógyszer sokáig nem állt rendelkezésre. Gyakran került sor a papulopustulosus formában javasolt készítmények felírására, azonban ezek sok esetben irritálták az érzékeny arcbőrt (11, 16, 22). Jelenleg lokális készítményben első választás a Brimonidin tartarát 3 mg/g gél napi alkalmazásban. A megfelelő terápiás eredmény eléréséhez fontos a betegek tájékoztatása a gél precíz alkalmazásának jelentőségéről. Fizikális kezelési eljárásként az értágulatok és arci erythema kezelésére vasculáris lézerkezelés vagy IPL kezelés választható (11, 17, 22).

A *papulopustulosus rosacea* enyhe és közepesen súlyos formáiban lokális metronidazol 0,75%-os készítmények javasoltak (11, 17, 22). A bőrtípusnak és a beteg preferenciájának megfelelően gél, krém és emulzió közül választhatunk. Az ivermectin 1%-os krém papulopustulosus rosacea enyhe-közepesen súlyos formájában lokális metronidazol követően második vonalban javasolt. Közepesen súlyos-súlyos rosaceában monoterápiában vagy szisztémás kezeléssel (doxycyclin, tetracyclin) kombinációban javasolt. Papulopustulosus rosacea fenntartó kezelésében a 0,75%-os lokális metronidazol hatékonyságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat igazolja (24).

Papulopustulosus rosacea kezelési alternatívái a lokális azelainsav, a szisztémás metronidazol, a makrolid antibiotikumok és súlyos, terápiareszisztens esetekben az isotretinoin.

A *rhinophyma* kezelése sebészi módszerekkel (konvencionális, elektrokautes, lézeres) történik, melyet bizonyos esetekben szisztémás antibiotikum vagy isotretinoin adása előz meg. A sebészi kezelések esztétikai eredménye általában nagyon látványos. Egyes irodalmi adatok alapján minél előrehaladottabb állapotban történik a sebészi kezelés, annál nagyobb a bőrtünetek kiújulásának rizikója (25).

Ocularis rosacea kezelésének megválasztásakor szemészeti konzílium birtokában fontos figyelembe venni a bőr-

tünetek súlyosságát. Gyulladásgátló szemcsepp, szisztémás antibiotikum, szemszárazság esetén műkönyv javasolt (22).

Tekintettel a rosaceás betegek jellemző érzékeny arcbőrre, kiegészítő kezelésként javasolt az arcbőr gyengéd tisztítása és rendszeres hidratálása, valamint fényvédelem (22). Rosacea kezelésének megválasztásakor fontos mérlegelni az egyre növekvő antibiotikus rezisztencia kérdését, valamint a gyógyszerek lehetséges mellékhatásait.

Megbeszélés

A rosacea kezelése jelenleg a klinikai tüneteknek, illetve a betegség altípusainak megfelelően történik. A legújabb szisztematikus vizsgálat eredménye alapján egyre több evidenciával rendelkezünk mind az új gyógyszerek, mind az indikáción túl alkalmazott, empirikusan hatékonyak bizonyuló készítmények tekintetében. A randomizált, kontrollált vizsgálatokra épülően egyre több kezelési ajánlás és guideline lát napvilágot, melyek nagyban segítik a gyakorló bőrgyógyászok munkáját a mindennapokban rosaceában szenvedő betegek ellátása során.

A közleményt a szerzők az Ewopharma Hungary Kft. felkérésére írták.

IRODALOM

1. Cribier B.: Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. *J Am Acad Dermatol.* (2013) *69(6 Suppl 1)*, S2-14.
2. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. és mtsai.: 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(4)*, 584-7.
3. Preisz K., Kárpáti S.: A rosacea patogenezise, klinikai formái és kezelése. *Orvosi Hetilap* (2010) *151(30)*, 1209-14.
4. Tan J., Berg M.: Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* (2013) *69(6 Suppl 1)*, S27-35.
5. Berg M., Lidén S.: An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* (1989) *69(5)*, 419-23.
6. Aksoy B., Altaykan-Hapa A., Egemen D. és mtsai.: Impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* (2010) *163(4)*, 719-25.
7. Gupta M. A., Gupta A. K., Chen S. J., Johnson A. M.: Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey—Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol.* (2005) *153(6)*, 1176-81.
8. Fowler J., Tan J., Jackson J. M. és mtsai.: Treatment of facial erythema in patients with rosacea with topical brimonidine tartrate: correlation of patient satisfaction with standard clinical endpoints of improvement of facial erythema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(3)*, 474-81.
9. Jackson J. M., Fowler J., Moore A. és mtsai.: Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol.* (2014) *13(6)*, 699-704.
10. Piwnicka D., Rosignoli C., de Ménonville S. T. és mtsai.: Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective α -adrenergic receptor agonist brimonidine. *J Dermatol Sci.* (2014) *75(1)*, 49-54.
11. Two A. M., Wu W., Gallo R. L., Hata T. R.: Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (2015) *72(5)*, 761-70.
12. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Carter B. és mtsai.: Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* (2015) *28(4)*, CD003262.

13. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z.: Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2015 Jun 22. doi: 10.1111/bjd.13956. [Epub ahead of print]
14. Taieb A., Ortonne J. P., Ruzicka T. és mtsai.: 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(4), 1103-10.
15. Stein L., Kircik L., Fowler J. és mtsai.: Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* (2014) 13(3), 316-23.
16. Del Rosso J. Q., Baldwin H., Webster G.: American Acne & Rosacea Society. American acne & Rosacea Society medical management guidelines. *J Drugs Dermatol* (2008) 7(6), 531-533.
17. Reinholz M., Tietze J. K., Kilian K. és mtsai.: Rosacea - S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2013) 11(8), 768-80; 768-79.
18. Del Rosso J. Q., Schlessinger J., Werschler P.: Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* (2008) 7(6), 573-6.
19. Schaller M., Belge K.: Systemic therapy of rosacea. *Hautarzt.* (2013) 64(7), 500-5.
20. Schechter B. A., Katz R. S., Friedman L. S.: Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* (2009) 26(6), 651-9.
21. Gollnick H., Blume-Peytavi U., Szabó E. L. és mtsai.: Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2010) 8(7), 505-15.
22. Powel F.: Rosacea. *N Engl J Med* (2005) 352, 793-803.
23. Laquieze S., Czernielewski J., Baltas E.: Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. *J Dermatolog Treat.* (2007) 18(3), 158-62.
24. Dahl M. V., Katz H. I., Krueger G. G. és mtsai.: Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol.* (1998) 134(6), 679-83.
25. Schüürmann M., Wetzig T., Wickenhauser C. és mtsai.: Histopathology of rhinophyma - a clinical-histopathologic correlation. *J Cutan Pathol.* (2015) 42(8), 527-35.

Érkezett: 2015. 09. 14.

Közlésre elfogadva: 2015. 09. 18.