

Nuša Lukinovič<sup>1</sup>

# Sodobna obravnava bolnikov z rozaceo

## *Current Management of Patients with Rosacea*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rozacea, eritem, teleangiektazija, rinofima, diagnoza, zdravljenje, fenotipski pristop

Rozacea je pogosta kronična vnetna dermatoza, za katero so značilne ponavljajoče se epizode zardevanja, vztrajajoč eritem, vnetne papule, pustule, teleangiektazije in fimatozne spremembe. Prizadene predvsem kožo osrednjega dela obraza (lica, nos, brado in čelo), lahko pa tudi oči. Simptomi so prisotni v različnih kombinacijah in se razlikujejo po resnosti, pogosta so nihanja med obdobji poslabšanj in izboljšanj. Ker rozacea prizadene kožo obraza, močno vpliva na posameznikovo samopodobo, počutje in kakovost življenja. Točna etiopatogeneza bolezni ni jasna. Vpleteni naj bi bili genetika, imunski sistem, motnja v živčno-žilnem nadzoru, kožni mikroorganizmi in različni okoljski dejavniki. V zadnjih letih je prišlo do spremembe v klasifikaciji rozacee. Namesto uporabe kliničnih podtipov se sedaj priporoča fenotipski pristop, ki se osredotoča na posameznega bolnika. Diagnoza se postavi klinično, na podlagi prisotnosti diagnostičnih, primarnih in sekundarnih značilnosti. Sodobni pristop zdravljenja rozacee je prilagojen posameznemu bolniku in vključuje ustrezno nego kože, izogibanje sprožilnim dejavnikom, uporabo lokalnega in sistemskega zdravljenja, zdravljenje z laserji in kirurško zdravljenje.

### ABSTRACT

KEY WORDS: rosacea, erythema, telangiectasia, rhinophyma, diagnosis, treatment, phenotype approach

Rosacea is a common chronic inflammatory dermatosis characterised by recurrent episodes of flushing, persistent erythema, inflammatory papules, pustules, telangiectasias and phymatous lesions. It mainly affects the skin of the central part of the face (cheeks, nose, chin and forehead), but can also affect the eyes. Symptoms vary in combination and severity, often fluctuating between periods of exacerbation and remission. As rosacea affects the facial skin, it significantly impacts the individual's self-image, well-being and quality of life. The exact aetiopathogenesis of the disease is unclear; genetics, the immune system, neurovascular dysregulation, skin microorganisms and various environmental factors are thought to be involved. In recent years, there has been a change in classification from using clinical subtypes of rosacea to a phenotypic approach, which focuses on the individual patient's symptoms and signs. Diagnosis is made clinically based on the presence of diagnostic, primary and secondary features. The modern approach to treating rosacea is tailored to the individual patient and combines appropriate skin care, avoidance of triggering factors, use of local and systemic therapies, laser therapy, and surgical treatment.

<sup>1</sup> Nuša Lukinovič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; nusa.lukinovic@gmail.com

## UVOD

Rozacea je pogosta kronična vnetna kožna bolezen (dermatoza), za katero so značilne ponavljajoče se epizode zardevanja, vztrajajoč eritem obraza, papule, pustule in teleangiiektazije. Prizadene predvsem lica, nos, brado in čelo (1, 2). Pri določenih bolnikih pride do pojava gomoljastih sprememb, ki se najpogosteje pojavijo na nosu (rinofima) in so pogostejše pri moških (1). Poleg kože obraza lahko rozacea prizadene tudi oči (očesna rozacea) (3). Simptomi so lahko prisotni v različnih kombinacijah in se razlikujejo po resnosti ter pogosto niha-jo med obdobji poslabšanj in izboljšanj (4). Točna etiopatogeneza bolezni ni znana. Vpleteni naj bi bili genetika, imunski sistem, motnja v živčno-žilnem nadzoru, kožni mikroorganizmi in različni okoljski dejavniki (4, 5). Rozacea se glede na klinične značilnosti deli v štiri podtipе: eritematoteleangiiektatska, papulopustularna, fimatозна in očesna rozacea (6). Posameznik ima lahko bolezen, pri kateri se izraža preplet različnih podtipov, prav tako lahko pride do napredovanja iz enega podtipa v drugega (7). Rozacea prizadene obraz, zato močno vpliva na videz bolnika ter na njegovo kakovost življenja (8). Namen preglednega članka je predstaviti pregled trenutnega znanja o bolezni, vključno z epidemiološkimi podatki, etiopatogenezo, klinično sliko, diagnostiko ter zdravljenjem.

## EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Rozacea je pogosta kožna bolezen, ki se lahko pojavi pri kateri koli starosti, vendar je vrh pojavnosti simptomov med 45. in 60. letom starosti (9). Podatki o prevalenci rozacee v Evropi in Severni Ameriki se močno razlikujejo in se gibljejo med manj kot 1 % in več kot 20 % odraslega prebivalstva (5, 10). Vzrok za tako različne podatke so razlike v prevalenci bolezni med različnimi populacijami in uporaba različnih statističnih metod (5). Na podlagi novejšega sistematičnega pregleda poda-

tkov se ocenjuje, da se rozacea pojavi pri 5,5 % odrasle populacije. Večina avtorjev poroča o pogostejšem pojavu rozacee pri ženskah kot pri moških, vendar novejši sistematični pregled ne ugotavlja razlik v pojavnosti med spoloma (9). Značilno pogostejša je pri posameznikih s svetlo kožo (Fitzpatrickova tipa kože I ali II) in tistih, ki so severnoevropskega ali keltskega porekla (1). Prizadetost oči je prisotna pri več kot polovici bolnikov (3). Pri približno polovici bolnikov se najprej pojavijo kožne spremembe, pri 20 % se najprej pojavi prizadetost oči. Fimatозна rozacea se običajno pojavi pri moških, starejših od 40 let (5).

## ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza rozacee ni v celoti pojasnjena, vendar naj bi imeli pomembno vlogo genetika, imunski dejavniki, motnja v živčno-žilnem nadzoru, mikroorganizmi in okoljski dejavniki (11). Natančni molekularni mehanizmi, vpleteni v razvoj rozacee, niso znani. Obstajajo dokazi, da lahko različni sprožilci, kot so mikroorganizmi, ultravijolično (UV) sevanje, prehrana, skrajne temperature, motena kožna pregrada, psiho-socialni stres in hormoni, spodbudijo prirojen imunski odziv in motnjo v živčno-žilnem nadzoru v koži ter pri genetsko dovzetni osebi povzročijo razvoj klinične slike rozacee (12).

## Genetika

Posamezniki s pozitivno družinsko anamnezo rozacee imajo večje tveganje, da tudi sami razvijejo rozaceo. Približno polovica bolnikov poroča o prisotnosti rozacee vsaj pri enem družinskem članu (12, 13). Da je v patogenezo bolezni vpletena genetika, potrjuje tudi kohortna raziskava dvojčkov, pri kateri so poročali o večji soodvisnosti kliničnih rezultatov med monozigotnimi dvojčki kot med heterozigotnimi (14). Asociacijska raziskava celotnega genoma populacije z izvorom v Evropi je prepoznala tri alele humanega levkocitnega antigena

(HLA) in dva polimorfizma posameznega nukleotida (angl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP), ki naj bi bili povezani z rozaceo, kar utemeljuje predpostavko, da so v njen razvoj vpleteni določeni geni (15). Potrebne so dodatne raziskave, ki bi preučile značilne genetske dejavnike in prepoznale mehanizem povezav med genskimi različicami in izraženim fenotipom rozacee (12).

### **Motnja v uravnavanju imunskega sistema**

Za razvoj rozacee je pomembna motnja v uravnavanju imunskega sistema. Značilna je aktivacija prirojenega imunskega sistema, ki vodi do povečanega sproščanja citokinov in protimikrobnih peptidov (11). Pri bolnikih z rozaceo je povečano bazalno izražanje katelicidina, protimikrobnih peptidov in kalikreina 5 (angl. *kallikrein* 5, KLK5), ki je poglavitna serinska proteaza, odgovorna za cepitev katelicidina v LL-37, njegovo aktivno peptidno obliko. Tudi oblika KLK5 in LL-37, ki je v koži bolnikov z rozaceo, se razlikuje od tiste v normalni zdravi koži (16, 17). LL-37 je odgovoren za spodbujanje angiogeneze in kemotakso levkocitov ter je vpleten v tvorbo pro-vnetnih citokinov (11). Osrednjo vlogo pri razvoju vnetja imajo mastociti (tkivni bazofilci), ki so glavni vir LL-37 (18). Bolniki z rozaceo imajo tudi višjo raven toličnega receptorja 2 (angl. *toll-like receptor* 2, TLR2) in matriksnih metaloproteinaz (angl. *matrix metalloproteinases*, MMPs), kar vodi tudi do povečane izraženosti KLK5 in LL-35 (19).

### **Motnja v živčno-žilnem nadzoru**

UV-sevanje, antigeni mikroorganizmov, poškodba, čustveni stres in endogeni hormoni lahko spodbujajo izločanje živčnih prenašalcev in prispevajo k vazodilataciji, zardevanju, povečani občutljivosti kože, zbadanju, srbežu kože in nižjemu pragu za bolečino pri bolnikih z rozaceo (12). Ionski kanali prehodnega receptorskega potenciala (angl. *transient receptor potential*, TRP)

so izraženi na živčnih celicah, keratinocitih in imunskih celicah. Odzivajo se na toplotne, kemične in mehanske dražljaje (11). Delijo se na dve skupini, in sicer na ionske kanale prehodnega receptorskega potenciala vaniloida (angl. *transient receptor potential vanilloid*, TRPV) in na ionske kanale prehodnega receptorskega potenciala ankirina (angl. *transient receptor potential ankyrin*, TRPA) (20). V primeru rozacee so TRPV- in TRPA-kanali bolj izraženi, njihova aktivacija pa povzroči izločanje mediatorjev nevrogenega vnetja in bolečine (12). Aktivacija TRPA tipa 1 naj bi vodila do nevrogene vazodilatacije in epizod zardevanja pri bolnikih z rozaceo (16).

### **Mikroorganizmi**

V patogenezo rozacee so vpleteni tudi mikroorganizmi, vendar njihova točna vloga ni znana. Kožna mikroflora bolnikov z rozaceo se razlikuje od kožne mikroflore zdravih posameznikov (16). Značilno je, da imajo bolniki z rozaceo večje število kožnih komenzalov, kot sta pršica *Demodex folliculorum* in bakterija *Staphylococcus epidermidis*. Poleg tega imajo prisotne bakterije, kot sta *Helicobacter pylori* in *Bacillus oleronius*, ki niso del normalne kožne mikroflore (11, 16). Ni jasno, ali je neravnovesje v kožni mikroflori sprožilni dejavnik rozacee ali je posledica sprememb pri z rozaceo prizadeti koži (11). Prisotnost *Demodex folliculorum* in *Staphylococcus epidermidis* na koži lahko aktivira imunski odziv in s tem prispeva h klinični sliki rozacee (16). Naselitev pršice *Demodex* na koži naj bi bila predvsem povezana z razvojem eritemato-teleangiektatske ter papulopustularne rozacee (20).

### **Ultravijolično sevanje**

UV-sevanje je pomemben sprožilec zardevanja in lahko poslabša simptome rozacee (20). UV-sevanje tipa A poveča izraženost MMPs in povzroči denaturacijo kolagena. UV-sevanje tipa B povzroči večjo tvorbo

fibroblastnega rastnega dejavnika 2 in žilnega endotelijskega rastnega dejavnika 2, kar prispeva k hipervaskularnosti pri bolnikih z rozaceo (16). Poleg tega UV-sevanje tipa B v koži povzroči aktivacijo vitamina D, ki poveča izražanje LL-37 v keratinocitih (21). V primerjavi z zdravimi posamezniki imajo bolniki z rozaceo v koži prisotnih več reaktivnih kisikovih spojin, ki spodbujajo tvorbo vnetnih mediatorjev (11).

## KLINIČNA SLIKA

Rozacea se kaže z zelo različnimi simptomi in znaki. Običajno se bolezen začne s ponavljajočim se zardevanjem osrednjega dela obraza (nos, lica, čelo in brada), ki ga sprožijo vročina, sončni žarki, čustveni stres in drugi dejavniki. Kožne spremembe se v redkih primerih pojavijo tudi na drugih delih telesa, kot so vrat, dekolte in zgornji del hrbta (22). Koža okrog ust in oči običajno ni prizadeta (23). Pri začetni obliki bolezni sta osrednja klinična znaka eritem obraza in teleangiektazije (24). Bolniki poročajo o povečani občutljivosti kože, pekočem občutku, občutku suhe kože, zategovanju kože in zbadajoči bolečini. Redkeje poročajo o prisotnosti srbeža ali luščenja kože (23). Zaradi kroničnega vnetnega infiltrata se v osrednjem delu obraza pojavijo simetrično razporejene papule in redkeje sterilne pustule, ki so lahko v kombinaciji z občasnim ali trajnim edemom (5). V sklopu rozacee lahko pride do hipertrofije vezi-va in hiperplazije lojnic ter nastanka difuzne zadebelitve kože in gomoljastih sprememb, ki se najpogosteje pojavijo na nosu (rino-fima), redkeje na bradi (gnatofima), čelu (metofima), ušesih (otofima) in vekah (blefarofima) (23, 25). Pri določenih bolnikih, običajno mlajših ženskah, lahko bolezen poteka z akutno močno vnetno reakcijo in nastankom velikih nodulov in pustul na obrazu (rosacea fulminans) (23). Bolniki z rozaceo imajo lahko prizadete tudi oči, in sicer lahko razvijejo teleangiektazije roba veke, blefaritis, keratitis, konjunktivitis in

sklerokeratitis (26). Prizadetost oči se klinično kaže kot pordelost, luščenje ali kruste na robu veke, pekoč občutek, zbadanje, srbež očesa, občutljivost na svetlobo, občutek tujka v očesu, suhost oči, motnje vida itd. (3, 16). Resnost očesnih simptomov ni povezana z resnostjo kožnih simptomov (23). Če očesna rozacea ni primerno zdravljena, lahko pride do trajne izgube vida (3).

Dejavniki, ki lahko poslabšajo klinično sliko rozacee, so alkohol, vroče pijače, čokolada, oreščki, pekoča hrana, sir, določena zdravila, izpostavljanje soncu, vroče ali hladno vreme, veter, vlaga, določena kozmetika, fizični in čustveni stres, menstruacija in hormonske spremembe v času nosečnosti (5).

Ker rozacea prizadene obraz in vpliva na videz, ima pomemben psihosocialni vpliv na bolnike (27). Ti imajo večjo pojavnost socialne anksioznosti, depresije in občutkov osramočenosti ter imajo nižjo kakovost življenja (8).

Številne raziskave ugotavljajo povezo-vo rozacee z različnimi sistemskimi pridruženimi obolenji, vključno s srčno-žilnimi, prebavnimi, presnovnimi, nevrološkimi, psihiatričnimi, avtoimunskimi in malignimi obolenji, vendar mehanizem povezave ni jasen. Pomembno vlogo naj bi imela aktivacija prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, vendar so za natančnejšo opredelitev povezave med rozaceo in njenimi sistemskimi pridruženimi obolenji potrebne dodatne raziskave (28–30).

## DIAGNOZA

Diagnoza rozacee se postavi klinično in temelji na prisotnosti specifičnih značilnosti (31). V preteklosti se je za postavitev diagnoze uporabljala klasifikacija rozacee v štiri klinične podtipе (eritematoteleangiektatska, papulopustularna, fimatозна in očesna rozacea). Predpostavljala je napredovanje iz enega podtipa v drugega in s tem ni podpirala odstopajočih izražanj bolezni in prekrivanj med podtipi (24). Novejša klasifikacija rozacee temelji na fenotipu in za

**Tabela 1.** Nova klasifikacija rozacee na podlagi diagnostičnih, primarnih in sekundarnih značilnosti (24, 32).

| Diagnostične značilnosti                                                  | Primarne značilnosti                                                                                | Sekundarne značilnosti |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| vztrajajoč eritem osrednjega dela obraza, povezan s sprožilnimi dejavniki | zardevanje /prehoden eritem                                                                         | pekoč občutek na koži  |
| fimatozne spremembe                                                       | vnetne papule in pustule                                                                            | zbadanje kože          |
|                                                                           | teleangiektazije                                                                                    | edem                   |
|                                                                           | očesna rozacea (teleangiektazije roba veke, blefaritis, keratitis, konjunktivitis, sklerokeratitis) | občutek suhe kože      |

postavitev diagnoze uporablja prisotnost diagnostičnih značilnosti (znakov) ter primarnih in sekundarnih značilnosti (simptomov) (24, 26). Pristop s fenotipom natančneje obravnava značilnosti bolnika in olajša izbiro za bolnika specifičnega zdravljenja (26). Diagnostični sta le dve značilnosti, in sicer vztrajajoč eritem osrednjega dela obraza in prisotnost fimatoznih sprememb (tabela 1) (24, 31). Ostale značilnosti se delijo na primarne in sekundarne značilnosti. V primeru, da diagnostične značilnosti niso prisotne, je za postavitev diagnoze potrebna prisotnost dveh ali več primarnih značilnosti. Sekundarne značilnosti so lahko pridružene diagnostičnim in/ali sekundarnim značilnostim, same po sebi pa niso dovolj za postavitev diagnoze rozacee (1).

Za postavitev diagnoze rozacee biopsija kože ni potrebna. Histopatološki izvid je običajno nespecifičen, zato je biopsija kože priporočena le v nejasnih primerih ali kadar je treba izključiti druge diagnoze (16). Za izključitev okužbe s *Staphylococcus aureus* in dokaz povečane naselitve pršice *Demodex* na koži se lahko dodatno opravi še bris kože na patogene bakterije in nativni mikroskopski pregled ostružkov kože. Bris kože na patogene bakterije ni nujen za postavitvev diagnoze rozacee (33).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Več kožnih bolezni ima skupne značilnosti z rozaceo in jih je treba upoštevati pri

postavljanju diagnoze. Bolniki z navadnimi aknamami so običajno mlajši, imajo komedone, nodule in ciste ter so nagnjeni k brazgotinjenju. Eritem kože obraza je pri navadnih aknah običajno manj izrazit. Pri perioralnem dermatitisu se pustule in vezikule pojavljajo okrog ust in oči po uporabi topikalnih kortikosteroidov, okluzivnih krem ali drugih kozmetičnih izdelkov. Za seboroični dermatitis sta značilna luščenje in eritem lasišča, obrvi, zunanega sluhovoda in gube za ušesom. Podobno klinično sliko kot rozacea ima tudi povečana gostota naselitve kože s pršico *Demodex* (demodikoza), vendar pri teh bolnikih ni prisotnega zardevanja in teleangientazij (5). Fimatoznim spremembam so podobni nemelanomski kožni raki, granulomatozne infiltracije v sklopu okužbe ali sarkoidoze ter limfomi (34). Druge bolezni, ki se lahko kažejo s podobno klinično sliko kot rozacea, so karcinoidni sindrom, sistemski eritematozni lupus, kontaktni dermatitis, fotodermatitis, fotokontaktni dermatitis, dermatomiozitis, po Gramu negativni folikulitis, fotopoškodbe kože (5, 33, 34).

ZDRAVLJENJE

Rozacea je kronična bolezen, pri kateri popolna ozdravitev ni možna in je zdravljenje usmerjeno v nadzorovanje simptomov in znakov (36). Sodoben pristop zdravljenja rozacee je prilagojen posameznemu bolniku in njegovi klinični sliki (fenotipski pristop) (32). Pogosto so za učinkovit nadzor

nad boleznijo potrebni ustrezna nega kože, izogibanje sprožilnim dejavnikom, lokalno zdravljenje, sistemsko zdravljenje, zdravljenje z laserjem in kirurško zdravljenje (37).

## Splošni ukrepi

Pomembno je, da se bolnika ustrezno izobrazijo o njegovi kožni bolezni (23). Ker je UV-sevanje pomemben sprožilni dejavnik rozacee, je pomembno izogibanje soncu in redna uporaba krem za zaščito pred UV-žarki (2). Svetuje se mu tudi, da se izogiba zelo vročemu ali hladnemu okolju, vetru, vlagi, kozmetiki z dražječimi sestavinami, psihološkemu stresu, pekoči hrani, alkoholu, vročim pijačam, čokoladi, oreščkom, siru, topikalnim kortikosteroidom in zdravilom, ki povzročajo vazodilatacijo (36). Koža pri bolnikih z rozaceo je nagnjena k izgubi vode skozi povrhnjico, zato se priporoča uporaba vlažilnih krem (38).

## Zdravljenje zardevanja, eritema in teleangiektazij

Za zdravljenje vztrajajočega eritema se uporabljata dve lokalni učinkovini: brimonidin (0,33 % in 0,5 %), ki je agonist  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev, in oksimetazolin hidroklorid (1 %), ki je agonist  $\alpha_{1A}$ - in delno  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev (2, 24). Raziskave poročajo tudi o izboljšanju simptomov rozacee, predvsem eritema, po uporabi topikalne traneksamične kisline, vendar trenutno priporočil glede uporabe le-te ni (39). V primeru, da je bolnikova glavna težava zardevanje, se mu lahko predpiše sistemsko zdravljenje z neselektivnim zaviralcem  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev, kot sta propranolol ali karvedilol, ali agonistom  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev, kot je klonidin (33, 39). V klinični praksi se za izboljšanje eritema in odstranitev teleangiektazij uporabljajo pulzni barvilni laser (angl. *pulsed dye laser*, PDL), kalijev titanil-fosfatni laser (angl. *potassium titanyl phosphate laser*, KTP) in laser Nd:YAG (angl. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*, Nd:YAG) (40–42).

Varno in učinkovito zdravljenje je tudi intenzivna pulzna svetloba (43). Če nobeno drugo zdravljenje ne izboljša zardevanja in vztrajajočega eritema, je možen tudi intra-dermalni vnos botulinum-toksina (44–46).

## Zdravljenje papul in pustul

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi papulami in pustulami je zdravljenje prvega izbora topikalno zdravljenje z ivermektinom (1 %), metronidazolom (0,75 ali 1 %) in azelainsko kislino (15 %). Druga možnost je 10-% natrijev sulfacetamid v kombinaciji s 5-% žveplom (2, 24). Novejše raziskave so potrdile, da je za zdravljenje papulopustularne rozacee učinkovit tudi topikalni minociklin (47). Pri bolnikih, pri katerih ni odgovora na zdravljenje prvega izbora ali ki imajo hudo obliko rozacee, se topikalno zdravljenje združuje s sistemskim zdravljenjem. Priporoča se zdravljenje s 40-mg doksiciklinom s prilagojenim sproščanjem. V Sloveniji se uporabljajo 100-mg tablete doksiciklina, in sicer ena tableta dnevno. Za zdravljenje izven odobrenih indikacij (angl. *off-label*) se uporabljajo še drugi antibiotiki (npr. tetraciklin, azitromicin, minociklin itd.) in nizka doza izotretinoina (37). Raziskave poročajo tudi o možnosti zdravljenja z antimalarikom hidroksiklorokinom, vendar so za potrditev učinkovitosti in varnosti potrebne dodatne analize (48). Obstaja zelo močna povezava med gostoto poselitve kože s pršico *Demodex* in papulopustularno rozaceo (49). Uporaba topikalnega benzil benzoata, permetrina in ivermektina ter sistemskega ivermektina vpliva na količino pršice *Demodex* in izboljša simptome bolezni (24, 50). Kot možno zdravilo za zdravljenje hude oblike rozacee, neodzivne na druge oblike zdravljenja, se raziskujejo tudi zaviralci interleukina-17 (51).

## Zdravljenje fimatoznih sprememb

Za zdravljenje vnetnih fimatoznih sprememb se uporablja sistemsko zdravljenje z doksiciklinom ali izotretinoinom (52). Pri

napredovalih oblikah brez aktivnega vnetja se za odstranitev odvečnega tkiva uporabljajo ablativni laserji, kot sta ogljikov-dioksidni laser in laser Nd:YAG, ali kirurška odstranitev (37).

### **Zdravljenje očesne rozacee**

Kanadske smernice za zdravljenje očesne rozacee priporočajo napotitev k oftalmologu za izključitev drugih bolezni in okužbe pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom (34). Bolniku se svetujeta umivanje veznice s toplo vodo in uporaba umetnih solz (2). Uživanje maščobnih kislin  $\omega$ -3 izboljša simptome suhih oči in delovanje solznih žlez (53). Pri hujših oblikah očesne rozacee je potrebno zdravljenje s kapljicami ciklosporina (0,05 %) in sistemsko zdravljenje z doksiciklinom (24).

### **Vzdrževalno zdravljenje**

Za preprečevanje poslabšanja vnetja in ponovnega pojava simptomov je treba zdravljenje nadaljevati tudi v primeru popolnega izboljšanja (23). Priporoča se nadaljevanje topikalnega zdravljenja z metronizadolom, azelainsko kislino ali ivermektinom. Prav tako se pri očesni rozacei priporoča nadaljnja nega veznic in uporaba umetnih solz (2).

### **ZAKLJUČEK**

Rozacea je kronična kožna bolezen, ki sicer bolnika življenjsko ne ogroža, prizadene pa kožo obraza in močno vpliva na bolnikovo samopodobo in kakovost življenja. Ker lahko vodi do nepopravljivih sprememb obraza in izgube vida, sta potrebna zgodnja prepoznavna in zdravljenje. V zadnjih letih je prišlo do izboljšanja razumevanja etiopatogeneze bolezni ter možnih načinov zdravljenja, vendar so za celovito obravnavo vseh bolnikov z rozaceo potrebne nadaljnje raziskave. V prihodnje bi bile potrebne dodatne raziskave predvsem glede zdravljenja očesne rozacee in fimatoznih sprememb. Dodatno bi bile potrebne kontrolne in prospektivne raziskave, ki bi proučile povezavo rozacee s sistemskimi pridruženimi obolenji.

### **IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV**

Avtorica nima navzkrižja interesov.

### **VIRI FINANCIRANJA**

Avtorica ni prejela finančnih sredstev.



## LITERATURA

1. Van Zuuren EJ, Arents BWM, Van Der Linden MMD, et al. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22 (4): 457–65. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7
2. Van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017; 377 (18): 1754–64. doi: 10.1056/NEJMcp1506630
3. Redd TK, Seitzman GD. Ocular rosacea. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020; 31 (6): 503–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000706
4. Lavers I. Rosacea: Clinical features and treatment. *Nurs Stand*. 2016; 30 (31): 52–60. doi: 10.7748/ns.30.31.52.s46
5. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, et al. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol*. 2014; 32 (1): 35–46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024
6. 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 (4): 584–7. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
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 (1): 2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7
8. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (5): 973–80. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.036
9. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, et al. Incidence and prevalence of rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018; 179 (2): 282–9. doi: 10.1111/bjd.16481
10. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6 Suppl 1): S27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
11. Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018; 36 (2): 81–6. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001
12. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017; 9 (1): e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574
13. Abram K, Silm H, Maaroos H, et al. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24 (5): 565–71. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
14. 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 (11): 1213. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2230
15. Chang ALS, Rabe R, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (6): 1548–55. doi: 10.1038/jid.2015.53
16. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (5): 749–58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028
17. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007; 13 (8): 975–80. doi: 10.1038/nm1616
18. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (11): 2728–36. doi: 10.1038/jid.2014.222
19. Margalit A, Kowalczyk MJ, Žaba R, et al. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2016; 82 (1): 3–8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.12.006
20. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6): S15–26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045
21. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: An antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol*. 2012; 24 (2): 126. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.126
22. Trčko K. Bolezni lojnic. In: Kanský A, Miličković J, Dolenc-Voljč M, eds. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed. Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 371–9.
23. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14 (S6): 4–15. doi: 10.1111/ddg.13139
24. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Research*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
25. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, et al. Rosacea: A clinical review. *Dermatol Reports*. 2016; 8 (1): 6387. doi: 10.4081/dr.2016.6387
26. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: Recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017; 176 (2): 431–8. doi: 10.1111/bjd.15122
27. Heisig M, Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2018; 11: 103–7. doi: 10.2147/CCID.S126850



28. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (4): 786–92.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.016
29. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea comorbidities. *Dermatol Clin.* 2018; 36 (2): 115–22. doi: 10.1016/j.det.2017.11.006
30. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (1): 156–66. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.055
31. Kang CNY, Shah M, Tan J. Rosacea: An update in diagnosis, classification and management. *Skin Ther Lett.* 2021; 26 (4): 1–8.
32. Tan J, Berg M, Gallo RL, et al. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol.* 2018; 179 (3): 741–6. doi: 10.1111/bjd.16815
33. Rivero AL, Whitfeld M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr.* 2018; 41 (1): 20–4. doi: 10.18773/Žaustprescr.2018.004
34. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. *J Cutan Med Surg.* 2016; 20 (5): 432–45. doi: 10.1177/1203475416650427
35. Faad SMJ, Pa AB, Mpas CB. Recognizing rosacea: Tips on differential diagnosis. *J Drugs Dermatol.* 2019; 18 (9): 888–94.
36. Geng R, Bourkas AN, Sibbald RG. Rosacea: Clinical aspects and treatments. *Adv Skin Wound Care.* 2023; 36 (12): 626–34. doi: 10.1097/ASW.0000000000000065
37. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82 (6): 1501–10. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.077
38. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord.* 2016; 2 (1–2): 26–34. doi: 10.1159/000446215
39. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, et al. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18 (2): 563–7. doi: 10.1111/jocd.12724
40. Alam M, Voravutinin N, Warycha M, et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69 (3): 438–43. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.015
41. Seo HM, Kim JJ, Kim HS, et al. Prospective comparison of dual wavelength long-pulsed 755-nm alexandrite/1,064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser versus 585-nm pulsed dye laser treatment for rosacea. *Ann Dermatol.* 2016; 28 (5): 607–14. doi: 10.5021/ad.2016.28.5.607
42. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: Update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020; 182 (5): 1269–76. doi: 10.1111/bjd.18420
43. Nymann P, Hedelund L, Haedersdal M. Long-pulsed dye laser vs. intense pulsed light for the treatment of facial telangiectasias: A randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010; 24 (2): 143–6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03357.x
44. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology.* 2015; 230 (4): 299–301. doi: 10.1159/000368773
45. Friedman O, Koren A, Niv R, et al. The toxic edge—A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg Med.* 2019; 51 (4): 325–31. doi: 10.1002/lsm.23023
46. He G, Yang Q, Wu J, et al. Treating rosacea with botulinum toxin: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2024; 23 (1): 44–61. doi: 10.1111/jocd.15962
47. Webster G, Draelos ZD, Graber E, et al. A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (3): 471–9. doi: 10.1111/bjd.18857
48. Wang B, Yuan X, Huang X, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84 (2): 543–5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.050
49. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, et al. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol.* 2010; 146 (8): 896–902. doi: 10.1001/archdermatol.2010.196
50. Forton FMN, De Maertelaer V. Effectiveness of benzyl benzoate treatment on clinical symptoms and Demodex density over time in patients with rosacea and demodicosis: A real life retrospective follow-up study comparing low- and high-dose regimens. *J Dermatol Treat.* 2022; 33 (1): 456–65. doi: 10.1080/09546634.2020.1770168

51. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, et al. An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea. *Br J Dermatol*. 2020; 183 (5): 942–3. doi: 10.1111/bjd.19172
52. Zhang H, Tang K, Wang Y, et al. Rosacea treatment: Review and update. *Dermatol Ther*. 2021; 11 (1): 13–24. doi: 10.1007/s13555-020-00461-0
53. Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: An updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (1): 65–79. doi: 10.1111/bjd.17590

Prispelo 1. 5. 2024