

# Dags att minska användningen av antibiotika vid rosacea

## ISOTRETINOIN BÖR ÖVERVÄGAS VID FREKVENTA RECIDIV – LOKALBEHANDLING FORTFARANDE FÖRSTAHANDSTERAPI

Rosacea är en oftast kronisk inflammatorisk hudsjukdom med erytem och papulopustler centralt i ansiktet. Det är en av våra folksjukdomar med en förekomst av den papulopustulösa formen på 2-3 procent [1-4]. Sjukdomen brukar debutera i 20-50-årsåldern och är vanligast hos kvinnor. Rosacea påverkar ofta patienternas självförtroende och kan leda till ångest, depression och att socialt exponerande situationer undviks [5-9]. Tetracyclin per os har varit en hörnsten i behandlingen av svårt drabbade, men vi tror att användningen kan minska om lokalterapi skärps och isotretinoin används vid frekventa recidiv i stället för ännu en antibiotikakur.

Rosacea indelas vanligen i 4 kliniska subtyper:

- Subtyp I, erytemato-telangiektatisk rosacea (utgör minst 50 procent), utmärks av periodvisa rodnader och kvarstående erytem centralt i ansiktet och med tiden telangiektasier (Figur 1).
- Subtyp II, papulopustulös rosacea (20-40 procent), karaktäriseras av ett permanent erytem centralt i ansiktet samt papler och/eller pustler som kommer och går (Figur 2).
- Subtyp III, rinfyma (1 procent; oftast män), har förstörd näsa med grova porer, talgkörtelhyperplasi och hudfibros (Figur 3).
- Subtyp IV, ögonrosacea (6-50 procent), har inflammation i ögats yttre delar och symtom som torrhetkänsla, rodnade ögonfranskanter, ökad tårvätska och vaglar.

Specialformer som granulomatös, steroidinducerad och fulminant rosacea tas ej upp i denna artikel.

Sjukdomen kan debutera i vilken subtyp som helst, kombinationer är vanliga och det behöver inte ske progress från en typ till en annan.

Diagnosen rosacea är klinisk och baseras på anamnes och status. Differentialdiagnoserna inkluderar akne, seborroiskt eksem, perioral dermatit, lupus erythematosus och kronisk solskada. Stansbiopsi med histologi är inte diagnostisk.

### Patogenes

En multifaktoriell etiologi är sannolik, och tvillingstudier talar för att en genetisk predisposition ingår [10]. Patogenesen kan skilja sig mellan de olika subtyperna. Förändringar i det inata immunsystemet och störd neurovaskulär reglering anses vara primära i rosaceas patofysiologi [11]. Det finns ingen djurmodell för rosacea, och flest studier har gjorts på personer med subtyp II.

**Håkan Mobacken**, docent, hudläkare, dermatologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg

**Mats Berg**, docent, hudläkare, Skindoc, Danderyd; Uppsala universitet  
● grebstam@gmail.com

**Eva Angesjö**, distriktsläkare, Brämhults vårdcentral, Borås

**Kari Dunér**, hudläkare, infektions- och hudkliniken, Blekingesjukhuset, Karlskrona

**Margareta Svensson**, hudläkare, Stockholm Hud

**Ingrid Synnerstad**, docent, hudläkare, hudmottagningen, Norrköping; Linköpings universitet

I rosaceahud har påvisats ökade nivåer av katelicidiner, vilket är en familj av antimikrobiella peptider. Dessutom ses högre aktivitet av två sorters peptidaser: kallikrein (KLK)-5 och matrixmetalloproteas [12]. Dessa ska omvandla ett inaktivt förstadium av katelicidin till den biologiskt aktiva peptiden LL-37, men vid rosacea bildas flera fragment vilka verkar proinflammatoriskt genom bland annat leukocytkemotaxis och kärlnybildning. Orsaken till ökningen av katelicidin och enzymerna i huden anses vara att en särskild receptor på keratinocyternas yta, TLR-2, är överaktiv vid rosacea [13]. Den ingår i ett system av cellytereceptorer som reagerar på bestämda molekylmönster i yttre skadefaktorer, som mikrober och cellskador orsakade av UV-ljus, och därmed initierar det medfödda, specifika immunförsvaret. Tetracyclin och azelainsyra avbryter dessa reaktioner, och isotretinoins verkan kan bero på en nedreglering av TLR-2 [14]. Aktiverade mastceller frisätter också mediatorer [15]. Inflammationen engagerar även T- och B-celler, men det adaptiva immunsystemets medverkan i patofysiologin vid rosacea är oklar.

Demodexkvalster (0,1-0,4 mm) finns normalt i ansiktets talgfolliklar och förekommer i högre antal vid rosacea jämfört med hos hudfriska [16]. De äldre topikala läkemedlen metronidazol och azelainsyra har antiinflammatorisk effekt, och varken de eller tetra-

### HUVUDBUDSKAP

- Rosacea är en välstuderad sjukdom som kan medföra svår psykosocial belastning.
- De flesta patienter kan skötas i primärvård.
- Utvärtes behandling är alltid förstahandsterapi, och byte av preparat ska ske om ingen effekt ses inom cirka 2 månader.
- Vid god effekt av lokalbehandlingen behövs oftast fortsatt underhållsbehandling 2-3 gånger/vecka.
- I svåra fall kombineras utvärtes terapi med antibiotika-behandling under 2-3 månader.
- Vid terapivikt bör patienten remitteras till hudläkare för isotretinoinbehandling.
- För att begränsa antibiotikaanvändningen vid rosacea ska isotretinoinbehandling hos hudläkare övervägas om nytt recidiv sker efter två antibiotikakurer på vardera 2-3 månader.



**Figur 1.** Rosacea subtyp I. Erytem och telangiektasier på kind (ovan).



**Figur 2.** Rosacea subtyp II. Pustler och erytem (ovan till höger).



**Figur 3.** Subtyp III, tidig fas. Blåröd förstorad nässpets med telangiektasier och stora poröppningar (nedan till höger).

## FAKTA 1. Exempel på försämrande faktorer

- Sol, värme, köld, temperaturväxling, blåst
- Alkohol
- Heta drycker, starkt kryddad mat
- Stress
- Kortisonpreparat

## FAKTA 2. Råd om hudvård

- Tvätta ansiktet med vatten eller mild rengöringslotion.
- Mjukgörande krämer ökar effekten av övrig behandling.
- Undvik irriterande tvål, peelingprodukter och uttorkande hudvårdsmedel.
- Kamouflerande kosmetika, till exempel gröntonade produkter, kan dölja rodnad.
- Använd solskyddskrämer med hög solskyddsfaktor: 30–50.
- Solglasögon vid ögonsymtom.

cyklin verkar antiparasitär. Ivermektin är ett välkänt medel vid parasitsjukdomar, och nyligen har en topikal beredning godkänts för rosacea. Förutom antiparasitär verkan inhiberar ivermektin KLK-5-uttrycket i epidermis och nedreglerar därmed det medfödda immunsystemets påslag vid rosacea [17]. Demodex kan vara en kofaktor i den inflammatoriska kaskaden vid rosacea.

Perioder av rodnad och brännande känsla i huden är vanliga vid rosacea och anses orsakade av en störd neurovaskulär reglering [18]. Det är ett komplicerat nätverk som nu börjat kartläggas med neuropeptider och receptorer på sensoriska nerver, endotelceller och keratinocyter.

Ansiktshuden vid rosacea har en lägre tolerans för tvål, varmt vatten m m, som lätt orsakar stickningar och sveda. En orsak till den defekta hudbarriären är en ökad transepidermal vattenavdunstning med lägre vattenhalt i hornlagret och ett mer alkaliskt pH [19, 20]. Detta har satts i samband med den ökade aktiviteten av epidermala proteaser, särskilt KLK-5, i det inna immunsystemet.

## Komorbidity

Historiskt har patienternas röda ansiktsfärg satts i samband med kraftig överkonsumtion av alkohol, men en epidemiologisk studie fann att alkoholmissbruk inte var vanligare vid rosacea [21]. Depression har däremot en ökad förekomst vid rosacea [22], och risken är nästan 5 gånger högre än i en normalpopulation [21]. Migrän har länge uppfattats vara överrepresenterad vid rosacea, vilket kan tala för en störd vasoreglering. I epidemiologiska studier fann man också en ökad risk för migrän [1, 23–24].

I en serie epidemiologiska studier de senaste åren

har förekomsten av inflammatoriska sjukdomar vid rosacea jämförts med kontrollpersoner i en dansk normalbefolkning. Vid rosacea förelåg en ökad relativ risk att insjukna i Parkinsons sjukdom, Alzheimers sjukdom, gliom, diabetes typ 1, MS, celiaki, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och reumatoid artrit [25–28]. Studierna medger emellertid ingen slutsats om kausalitet. Kommande undersökningar får utvisa om det föreligger en gemensam patogenes, och de kliniska konsekvenserna är i dag oklara.

## Behandlingsstrategi

Botande behandling saknas, och underhållsbehandling är väsentlig för att förebygga försämringsperioder. De psykologiska aspekterna är viktiga liksom att patienten är välinformerad om sjukdomen och behandlingsprinciperna. I USA finns en patientförening, National Rosacea Society, med mycket information på hemsidan ([www.rosacea.org](http://www.rosacea.org)).

## Försämrande faktorer

Vissa situationer kan ge uppblossande rodnad och utslag. Fakta 1 ger exempel på de vanligaste påverkande faktorerna [29–32].

## Råd om hudvård

Skonsam hudvård är väsentligt, och att använda solskyddsmedel med hög faktor [30–31, 33, 34]. Råd om hudvård vid rosacea ges i Fakta 2.

## Lokalbehandling av rosacea subtyp I–II

Lokalbehandling är alltid första steget. Rodnaden vid rosacea kan vara vaskulärt eller inflammatoriskt betingad. Vid subtyp I föreligger ofta en lindrig inflammation varför antiinflammatorisk behandling kan

prövas. Den kan behöva kompletteras med täckande kosmetika, fysikalisk behandling med laser eller intensivt pulsat ljus, IPL, och brimonidin.

Den papulopustulösa formen, subtyp II, ska alltid lokalbehandlas. En känslig hud blir lätt irriterad. Starta gärna med glesare smörjning en gång varannan dag och öka upp till varje dag efter 1-2 veckor. Tydlig förbättring brukar ses inom fyra veckor, men det kan ta 3-4 månader innan man når full effekt. Kvarstående erytem är vanligt och kan behöva behandlas enligt riktlinjer för subtyp I. Vid otillräcklig effekt bör man byta preparat eftersom de har olika verkningsmekanism. Fortsatt förebyggande behandling några gånger i veckan kan förebygga recidiv [35].

**Metronidazol.** Metronidazol är en syntetisk antimikrobiell substans som används vid behandling av infektioner orsakade av anaeroba bakterier och protozoer. Substansen verkar också antiinflammatoriskt [36] och är receptfri i topikal beredning. Signifikant minskning av inflammatoriska lesioner har rapporterats i flera kliniska studier vid applikation 1-2 gånger dagligen [37-39].

**Azelainsyra.** Azelainsyra är en endogent förekommande dikarboxylsyra med antiinflammatoriska egenskaper [40-42]. Effekten är jämförbar med eller bättre än metronidazols [43-45], men kan vara mer irriterande. Azelainsyra 15 procent gel applicerad en gång dagligen har visat sig vara lika effektivt som två gånger dagligen [46].

**Ivermektin.** Ivermektin reducerar mängden demodexkvalster i talgfolliklar [47]. I kliniska studier gav ivermektin kräm 83 procent minskning av inflammatoriska lesioner jämfört med 73 procent för utvärtes metronidazol. Efter 4 månaders behandling uppkom recidiv efter 115 dagar hos dem som fått ivermektin jämfört med 85 dagar hos dem som getts metronidazol [48-49]. Ivermektin ger lägre frekvens av irritation än azelainsyra [50].

**Brimonidin.** Ett centralt beläget, kroniskt ansiktserytem är vanligt vid både subtyp I och II även om patienten inte samtidigt har papulopustler. Brimonidin är en selektiv alfa-2-adrenoreceptoragonist som ger vasokonstriktion i ytliga småkärl. Erytemet minskar redan efter 30 minuter och effekten kvarstår i 9-12 timmar [51]. Preparatet är inte subventionerat. Det finns en risk för paradoxal accentuering av erytemet, varför behandlingen ska starta med en mindre mängd gel som successivt ökas efter behandlingssvar och tolerans [52]. Det har ingen effekt på telangiektasier som i stället kan behandlas med laser eller IPL.

## Antibiotikabehandling

Vid otillräcklig effekt av lokalbehandlingsmedel eller vid kraftigt inflammatoriska lesioner kombineras lokal och systemisk behandling [45, 53]. Rosacea har sedan 1950-talet [54] behandlats oralt med tetracyklin, där effekten antagits vara antiinflammatorisk [55] och inte antibakteriell. Tetracyklin hämmar till exempel neutrofilens funktion och minskar frisättningen av proinflammatoriska mediatorer.

I dag varar antibiotikabehandlingen ofta 2-3 måna-

**TABELL 1.** Behandlingsöversikt för subtyper av rosacea. Rangordningen av åtgärder för subtyp I-II är en sammanvägning av Cochrane-översikter, klinisk erfarenhet och läkemedelskostnader.

Erytemato-telangiektatisk	Papulopustulös		Rinofyma	Okulär
	Lätt-måttlig	Svår		
Täckande kosmetika Brimonidin gel Laser/IPL	Metronidazol gel/kräm Azelainsyra gel Ivermektin kräm	Tetracyklin + lokalbehandling (se lätt-måttlig) Isotretinoin	Kirurgi med kniv eller CO <sub>2</sub> -laser	Ögonlockshygien Tårsubstutit Mjuk ögonlocks-salva

der och bör alltid kombineras med lokalterapi, som ska fortsätta efter avslutad systembehandling. Det är vanligt att rodnaden inte försvinner helt. Preparaten kan även ha god effekt på lindrig ögonrosacea. Tetracykliner kan missfärga tänder och är därför kontraindicerade under andra och tredje trimestern av graviditet och under amning.

Det saknas jämförande studier av olika tetracykliners kliniska effekt vid rosacea.

**Lymecyklin.** Lymecyklin är en prekursor som vid absorption snabbt hydrolyseras till aktivt tetracyklin. Det är ett välbeprövat, effektivt läkemedel med minimal risk för solreaktion och kan intas med måltid. Substansen har inte rosacea som indikation. Starta med fulldos 300 mg × 2 och reducera vid förbättring. Preparatet är subventionerat.

**Tetracyklin.** Tetracyklin är välbeprövat och effektivt med låg risk för solreaktion, men absorptionen är känslig för samtidigt födointag. Tetracyklin har inte rosacea som indikation. Starta med 500 mg × 2 och reducera vid förbättring. Även tetracyklin är subventionerat.

**Doxycyklin.** Ett modifierat lågdosdoxycyklin, 40 mg, med indikation rosacea doseras en gång dagligen. Det har samma effekt som 100 mg doxycyklin/dag men färre biverkningar från gastrointestinalkanal och underliv samt mindre risk för solkänslighet [56-57]. I en 18-månadersstudie påvisades ingen uppkomst av resistens hos tarmens dominerande bakterieflora, men det kan inte uteslutas vid långtidsanvändning [58]. Doxycyklin får ej tas med mjölk eller mejeriprodukter och är inte subventionerat.

**Makrolider.** Makrolider har inte rosacea som indikation och används numera sällan. De har använts vid intolerans, allergi eller utebliven effekt av tetracyklin och vid graviditet efter vecka 20. Makrolider rekommenderas inte på grund av risk för resistensutveckling och ska endast förskrivas undantagsvis.

## Isotretinoin vid papulopustulös rosacea

Isotretinoin är en naturlig metabolit till vitamin A. Ämnet har använts i drygt 30 år för akne och är i farmakologisk dosering det enda orala läkemedel som kan inducera en långvarig remission eller läkning av svår acne vulgaris. Rosacea är inte en godkänd indikation för isotretinoin, men den kraftiga antiinflammatoriska effekten gjorde att det tidigt prövades vid

terapieresistent papulopustulös rosacea. Doser på 0,5–1 mg/kg/dag (som ges vid akne) har god effekt på inflammatoriska lesioner, men patienter med rosacea är oftast i 20–50-årsåldern och får mer besvär av keilit, torr hud och ögonirritation (och flera har också inslag av ögonrosacea) än yngre personer som behandlas för akne. Risker för recidiv är större än vid aknebehandling, redan några månader efter avslutad behandling [53].

De senaste 20 åren har intresset varit stort för att i stället pröva lågdosbehandling med isotretinoin vid rosacea när konventionell behandling med lokala medel och oralt tetracyklin inte varit framgångsrikt.

Två randomiserade dubbelblindade studier av papulopustulös rosacea har publicerats [59–60], vilka visade att isotretinoin 0,3 mg/kg/dag i 12 veckor respektive 0,25 mg/kg/dag i 16 veckor var signifikant effektivare än placebo och något effektivare än doxycyklin (100 mg/dag i 2 veckor, sedan 50 mg/dag). Med dessa doser var hud- och slemhinnebiverkningar lindrigare. I den senare studien följdes patienterna 4 månader efter avslutad behandling; 58 procent fick recidiv efter mediantid 15 veckor. Patienterna ska monitoreras enligt riktlinjerna för aknebehandling.

Rodnaden vid skov av rosacea, som är mest uttalad centralt i ansiktet, minskar allteftersom inflammation viker under isotretinoinbehandlingen, men försvinner inte helt.

Enstaka patienter med täta recidiv efter 3–4 månaders isotretinoinbehandling har fått lågdos-långtidsbehandling. Resultat finns från retrospektiva fallserier, men prospektiva randomiserade studier som visar effekt och säkerhet saknas [61].

## Färglasers och IPL

Pulsad färglaser (585–595 nm) är effektiv mot telangiektasier och reducerar den diffusa rodnaden [62]. IPL (intensivt pulsat ljus) är polykromatiskt ljus, och vid rosacea används 510–590 nm. I en studie hade det ungefär samma effekt som färglasers beträffande erytem och telangiektasier [63]. Båda terapimetoderna kan också ha en viss reducerande verkan på de inflammatoriska akneiforma lesionerna [63–64]. Observera att kraftigt inflammerad hud först ska lugnas med antiinflammatorisk behandling för att undvika irritation.

För att uppnå gott resultat är det viktigt att behandlingarna utförs eller övervakas av läkare med stor erfarenhet. Flera behandlingar fordras för optimal effekt, och de finansieras inte av offentliga medel. Övergående purpura kan uppkomma, medan hyperpigmentering är ovanlig vid hudtyp 1–3, som dominerar i Norden.

## Behandling av rinofyma

Vid stora besvär kan koldioxidlaser eller kirurgi användas. Det kosmetiska resultatet blir ofta gott [65].

## Behandling av ögonrosacea

Vid lindriga besvär av blefarit/konjunktivit rekommenderas ögonlockshygiene (tex badda med varma kompresser, tvätta ögonlockskanter med mild babyshampoo och smörja med mjukgörande ögonsalva), tårersättningsmedel och solglasögon. Patienten ska remitteras till ögonspecialist vid misstanke om korneaskada eller försämrad syn.

Tetracyklinbehandling av hudsymtomen vid rosacea har ofta en god effekt på ögonbesvären [66].

## Behandling av rodnadsattacker vid rosacea

Detta är svårbehandlat, men betablockerare kan prövas [67].

## Vårdnivå

Diagnostik och lokalbehandling samt systembehandling med tetracyklin kan oftast skötas av allmänläkare. Remiss till dermatolog skrivs vid oklar diagnos, vid otillfredsställande terapivar trots att behandlingsriktlinjer följts, vid upprepade förskrivningar av tetracyklin, förslagsvis totalt högst under 6 månader, samt vid rinofyma.

Remiss skickas till ögonläkare vid misstanke om keratit och vid otillräcklig effekt efter 2–3 månaders systembehandling av ögonsymtom kopplade till rosaceabild i huden.

## Diskussion

Rosacea är en av de vanligaste inflammatoriska hudsjukdomarna, och lokaliseringen av rodnad och utslag mitt i ansiktet kan ge stora problem. I dag hänvisas patienter med rosacea ofta till primärvården för lokal- och antibiotikabehandling, och då kommer hudläkaren in först när behandlingen sviktar.

Behandlingen ska självklart individualiseras efter den kliniska bilden och påverkan av livskvaliteten. Grundläggande är försiktighet med sol, att undvika triggende/försämrande faktorer som patienten observerat och att följa de allmänna hudråden avseende

---

**»Gränsen föreslås sättas vid sammanlagt högst sex månaders antibiotikabehandling, som vid akne, och därefter skickas remiss till dermatolog för ställningstagande till isotretinoinbehandling.«**

---

den störda barriärfunktionen och den lättirriterade huden. Lokalbehandling är basen för behandling, och vid behov adderas tetracyklin.

Tetracykliner har använts i över 60 år mot rosacea, och på grund av sjukdomens kronicitet kan det bli många kurer under en livstid. De har en viktig roll i behandlingen, men en stor nackdel är risken för överväxt av resistenta tarmbakterier och anrikning av resistensgener. Förutom en risk för patienten ökar det risken för resistensutveckling i samhället och miljön.

Vi bedömer att användningen av antibiotika kan minska redan i dag genom att förskrivande läkare i primärvården kontrollerar att lokaltterapi har genomförts konsekvent under tillräckligt lång tid och följts av en glesare topikal underhållsbehandling. På detta sätt minskar risken för slentrianmässigt upprepade receptförskrivning av antibiotika.

Isotretinoin har använts mer än 30 år för terapiresistenta rosacea. Det kan bara förskrivas av hudspeci- alist och är inte godkänt för behandling av rosacea.

Förskrivningen sker på läkarens ansvar och baseras på en stor beprövad erfarenhet som också belagts vetenskapligt.

Vi föreslår att isotretinoin ska övervägas vid frekventa recidiv, som annars förväntas svara på antibiotika, för att minska antibiotikaanvändningen och risken för uppkomst av resistenta tarmbakterier. Gränsen föreslås sättas vid sammanlagt högst sex månaders antibiotikabehandling, som vid akne, och därefter skickas remiss till dermatolog för ställningstagande till isotretinoinbehandling. Det är i motsvarighet med riktlinjerna för behandlingen av svår akne, som kan ge livslång remission. Däremot kan rosacea recidivera en tid efter isotretinoinbehandling. Räcker det inte med de allmänna råden och en ny period med lokalt medel så kan isotretinoinbehandlingen upprepas.

Detta kommer att medföra en bredare förskrivning utanför godkänd indikation och kan behöva underställas Läkemedelsverkets värdering och följas upp. Det är viktigt att en korrekt och ansvarsfull förskriv-

ning inkluderar säkerhetsuppföljning liknande den vid akne och att misstänkta biverkningar anmäls. Läkemedelsmyndighetens antikonceptionskrav måste följas.

De senaste årens forskning om innata immunsystemets roll i patogenesen ger hopp om nya angreppspunkter för terapin [68]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Håkan Mobacken har haft arvoderade uppdrag för läkemedelsbolag som saluför receptbelagda läkemedel mot rosacea: Bayer, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma och Roche. Mats Berg har haft arvoderade uppdrag för läkemedelsbolag som saluför receptbelagda läkemedel mot rosacea: Actavis, Bayer, Galderma, Leo Pharma och Roche.

● Författarna har ingått i en multidisciplinär arbetsgrupp för rosacea som möjliggjorts med stöd från, men oberoende av, Galderma. Företaget har inte medverkat i artikelns innehåll.

*Citera som: Läkartidningen. 2018;115:EY3H*

## SUMMARY

### Time to limit the use of antibiotics in rosacea!

Rosacea is a chronic inflammatory disease with facial erythema and papulopustules. It is common in middle-aged/elderly persons and often affects self-perception and social well-being. It is generally classified into four subtypes. Improved understanding of pathophysiology has resulted in novel treatment approaches, but routine management in health care usually follows old trails. Most patients are managed in primary care. Greater attention to the reduced skin barrier, avoidance of exacerbating factors, better topicals and encouragement to topical maintenance treatment should reduce the use of oral tetracyclines. Low-dose isotretinoin is reserved for treatment-resistant patients, but relapses are frequent unlike its use in acne. In order to reduce antibiotic use, we propose that patients should be referred to a dermatologist for optimization of therapy including consideration of isotretinoin following tetracycline treatment of a maximum of 4-6 months.

REFERENSER

1. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):419-23.
2. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Prevalence and pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 2008;159(Suppl 1):26.
3. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S27-35.
4. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, et al; RISE study group. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - the RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):428-34.
5. Chodkiewicz J, Sallamoun M, Miniszewska J, et al. Psychosocial impacts of rosacea [artikkel på polska]. *Przegl Lek.* 2007;64(12):997-1001.
6. Zuber TJ. Rosacea. *Prim Care.* 2000;27(2):309-18.
7. Shear N, Levine C. Needs survey of Canadian rosacea patients. *J Cutan Med Surg.* 1999;3(4):178-81.
8. Powell FG. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med.* 2005;352(8):793-803.
9. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2007;12(2):1-5, 9.
10. 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):1213-9.
11. Dorschner RA, Williams MR, Gallo RL. Rosacea, the face of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1282-4.
12. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serin protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13(8):975-80.
13. Yamasaki K, Kanada E, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serin protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):688-97.
14. Woo YR, Lim JH, Cho DH. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562-85.
15. 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.
16. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):441-7.
17. Thibaut de Ménonville S, Rosignoli C, Soares E, et al. Topical treatment of rosacea with ivermectin inhibits gene expression of cathelicidin innate immune mediators, LL-37 and KLK5, in reconstructed and ex vivo skin models. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(2):213-25.
18. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea - aetiology, different pathophysiologicals and treatment options. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):579-86.
19. Dirkska T, Tronnier H, Fölster-Holst R, et al. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150(6):1136-41.
20. Ni Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after doxycycline therapy. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):259-66.
21. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, et al. 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 US National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2005;153(6):1176-81.
22. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the current management options. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):973-80.
23. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, et al. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: a population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:454-8.
24. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. Migraine, triptans and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):399-406.
25. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(5):541-5.
26. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol.* 2016;79(6):921-8.
27. Egeberg A, Riis Hansen P, Gislason GH, et al. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):667-72.e1.
28. Egeberg A, Riis Hansen P, Gislason GH, et al. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease: a Danish nationwide study. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):529-34.
29. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing and concentration matter? *J Drugs Dermatol.* 2006;5(4):317-9.
30. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(2):188-200.
31. Nichols K, Desai N, Lebowitz MG. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea. *Cutis.* 1998;61(6):344-6.
32. Basta-Juzbasić A, Dobrić I. The effect of local administration of corticosteroids on the course and therapy of rosacea [artikkel på kroatiska]. *Liječ Vjesn.* 1989;111(3):89-93.
33. Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I, et al. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin disease. *Eur J Dermatol.* 2002;12(6):577-80.
34. National Rosacea Society. Coping with rosacea. Tips of lifestyle management for rosacea sufferers. 1996. <https://www.rosacea.org/patients/materials/coping/index.php>
35. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2006;11(2):1-4.
36. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):191-9.
37. Wolf JE Jr, Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Cutis.* 2006;77(4 Suppl):3-11.
38. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, et al. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):723-30.
39. Jorizzo JL, Leibold M, Tobey RE. The efficacy of metronidazole 1% cream once daily compared with metronidazole 1% cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(3):502-4.
40. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1986;115(5):551-6.
41. Emer J, Waldorf H, Berson D. Botanicals and anti-inflammatory ingredients for rosacea. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(3):148-55.
42. Coda AB, Hata T, Miller J, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):570-7.
43. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 Pt 1):961-5.
44. Elewski BE, Fleischer AB, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):1444-50.
45. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD003262.
46. Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ, et al. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(6):541-6.
47. Jin L, Feng X, Rong H, et al. The antiparasitic drug ivermectin is a novel FXR ligand that regulates metabolism. *Nat Commun.* 2013;4:1937.
48. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al; Ivermectin Phase III study group. 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.
49. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, et al; Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):829-36.
50. Stein Gold L, Kirckic L, Fowler J, et al; Ivermectin Phase III Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380-6.
51. Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, 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.* 2013;12(6):650-6.
52. Läkemedelsverket. Uppdaterade rekommendationer för användning av Mirvaso gel [pressmeddelande]. 3 okt 2016.
53. Schaller M, Schöfer H, Homey B, et al. State of the art: systemic rosacea management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(Suppl 6):4-16.
54. Aron-Brunetiere R. Evaluation of antibiotics for the treatment of the face: acne, rosacea, recurrent folliculitis [artikkel på franska]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1958;65(1):38-40.
55. Alikhan A, Kurek L, Feldman RS. The role of tetracyclines in rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(2):79-87.
56. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):791-802.
57. Del Rosso JQ, Schlesinger J, Werscher P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(6):573-6.
58. Andersson DI, Hughes D. Evolution of antibiotic resistance at non-lethal drug concentrations. *Drug Resist Updat.* 2012;15(3):161-72.
59. 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(7):505-15.
60. Sbidian E, Vicaut E, Chidiack H. A randomized-controlled trial of low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1124-9.
61. Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea: a retrospective review of 52 patients. *Australas J Dermatol.* 2018;59(1):26-30.
62. Tan SR, Bialostocki A, Armstrong JR. Pulsed dye laser therapy for rosacea. *Br J Plast Surg.* 2004;57(4):303-10.
63. Neuhaus IM, Zane IT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009;35(6):920-8.
64. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasia. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13(5):216-22.
65. Lazzari D, Larcher L, Huemer GM, et al. Surgical correction of rhinophyma: comparison of two methods in a 15-year-long experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41(5):429-36.
66. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(6):499-502.
67. Layton AM. Pharmacologic treatments for rosacea. *Clin Dermatol.* 2017;35(2):207-12.
68. Mascarenhas NL, Wang Z, Chang YL, et al. TRPV4 mediates mast cell activation in cathelicidin-induced rosacea inflammation. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):972-5.