

Rosacea

Richtlijn 2019

Colofon

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Definitieve versie: 15-11-2019

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Inhoudsopgave

VERANTWOORDING	4
AANLEIDING	4
DOEL EN DOELGROEP	4
SAMENSTELLING WERKGROEP	4
WERKGROEPLEDEN – 2019	5
BELANGENVERKLARINGEN	5
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	7
IMPLEMENTATIE	7
WERKWIJZE	7
Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE	9
Tabel 2. Voorkeursformulering aanbevelingen volgens GRADE	10
AFKORTINGENLIJST	13
SAMENVATTING RICHTLIJN ROSACEA	15
Tabel 3. Fenotypes van rosacea	16
BEHANDELALGORITME ROSACEA	20
INLEIDING	21
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN	22
OVERZICHT AANBEVELINGEN	24
EPIDEMIOLOGIE	29
PATHOFYSIOLOGIE EN MICROMORFOLOGIE	30
Tabel 4. Triggers bij rosacea	30
KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK	32
Tabel 5. Fenotypes van rosacea	33
Tabel 6. Differentiële diagnose van rosacea	33
KWALITEIT VAN LEVEN	35
ZELFZORG BIJ ROSACEA	38
Tabel 7. Algemene maatregelen en adviezen over zelfzorg en huidverzorging	38
LOKALE THERAPIE	40
BRIMONIDINE	40
OXYMETAZOLINE	43
LOKAAL IVERMECTINE	47
LOKAAL METRONIDAZOL	50
LOKAAL IVERMECTINE VERSUS LOKAAL METRONIDAZOL	54
AZELAÏNEZUUR	58
AZELAÏNEZUUR VERSUS LOKAAL METRONIDAZOL	61
ANDERE LOKALE THERAPIEËN	64
SYSTEMISCHE THERAPIE	77
TETRACYCLINES	77
ORAAL ISOTRETINOÏNE	90
ANDERE SYSTEMISCHE THERAPIEËN	96
OVERIGE THERAPIE	101

PULSED DYE LASER (PDL) 595 NM VERSUS Nd:YAG LASER 1064 NM.....	101
LONG PULSED DYE LASER (LPDL) 595 NM VERSUS INTENSE PULSED LIGHT (IPL)	103
OVERIGE STUDIES MET LASERS OF INTENSE PULSED LIGHT (IPL) THERAPIE	106
COMBINATIETHERAPIE	109
THERAPEUTISCHE OPTIES BIJ PHYMAS.....	112
THERAPEUTISCHE OPTIES EN ADVIEZEN BIJ OCULAIRE ROSACEA	114
ZELFZORG	114
Tabel 8. Ooglidhygiëne	116
OMEGA-3-VETZUREN VERSUS PLACEBO.....	117
THERAPEUTISCHE OPTIES	119
VERWIJZING OOGARTS	126
THERAPEUTISCHE OPTIES BIJ ZWANGEREN.....	129
THERAPEUTISCHE OPTIES BIJ KINDEREN	131
ONDERHOUDSBEHANDELING	133
KENNISLACUNES ROSACEA 2019	135
OVERZICHT BIJLAGEN	136

Verantwoording

Aanleiding

Rosacea maakte deel uit van de NVDV Richtlijn Acneïforme Dermatosen 2014 (acne, hidradenitis suppurativa en rosacea). In 2017 is er een separate richtlijn uitgekomen voor hidradenitis suppurativa. Daarop is tevens het onderdeel acne als losstaande tekst uitgebracht als NVDV Richtlijn Acne 2013. Het onderdeel rosacea in de Richtlijn Acneïforme Dermatosen 2014 was gebaseerd op een systematische Cochrane review uit 2005. [van Zuuren 2005] Deze review is geüpdatet in 2018 en gepubliceerd in 2019. [van Zuuren 2019] In vergelijking met de review van 2005 zijn er nieuwe interventies bijgekomen en is er veel nieuwe literatuur beschikbaar die in de geüpdatete review van 2018 wordt besproken. Alles tezamen heeft dit geleid tot het besluit van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie om de richtlijn rosacea in zijn geheel te herzien, te baseren op de geüpdatete review uit 2019 van Van Zuuren *et al.* en separaat uit te brengen.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door arts-onderzoekers van de NVDV en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn over Rosacea is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met rosacea. Voorschriften over gebruik van geneesmiddelen vallen buiten bestek van deze richtlijn, hiervoor verwijzen we naar de desbetreffende geneesmiddelenteksten (Summary of product characteristics; SmPC).

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met rosacea, zoals dermatologen, huisartsen, oogartsen, plastisch chirurgen en huidtherapeuten. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn in de vorm van een folder beschikbaar op de website van de NVDV (www.nvdv.nl).

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met rosacea en patiëntvertegenwoordiger(s) (zie hiervoor het overzicht van de werkgroepleden in de tabel hieronder). De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie, het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG), Huidpatiënten Nederland (HPN), de Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH) en de Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA) werden voor de knelpuntenanalyse en deelname in de werkgroep uitgenodigd. De NVZA participeerde alleen in de commentaarronde en nam niet deel aan de werkgroep. Tevens zijn de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), de Nederlandse

Vereniging Ziekenhuizen (NVZ) en de Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra (NFU) voor de knelpuntenanalyse en commentaar ronde uitgenodigd.
De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname.
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroepleden – 2019

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Drs. E.J. van Zuuren, dermatoloog (voorzitter)	Leids Universitair Medisch Centrum, NVDV
Drs. D. Appelen, AIOS dermatologie	Radboud UMC, NVDV
B.W.M. Arents, patiëntvertegenwoordiger	Nieuwegein, HPN
Dr. A.M. van Coevorden, dermatoloog	Gelre Ziekenhuizen, NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p. en directeur NVDV	Bureau NVDV
S.B.W. Hoeven-Nijland, huidtherapeut	NVH
M.E.M. Janssen, huidtherapeut	NVH
Dr. O. Lapid, plastisch chirurg	Amsterdam UMC, NVPC
Dr. R. Lapid-Gortzak, oogarts	Amsterdam UMC, NOG
Drs. M.M.D. van der Linden, dermatoloog	Amsterdam UMC, NVDV
Drs. S. van Putten, huisarts, wetenschappelijk medewerker	NHG
L.S. van der Schoot, MSc, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Zie voor een overzicht onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Werkgroeplid	Functie	Neven-functies	Persoonlijke financiële belangen, Persoonlijke relaties, Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Overige belangen	Getekend op	Acties
Mw. Drs. E. van Zuuren (voorzitter)	Dermatoloog LUMC (20 uur per week) Recommendation Editor DynaMed (0-8 per week)	Associate Editor Br J Dermatol onbetaald	Geen	Geen	2016: Vergoeding hotel en reiskosten voor rosacea meeting Galderma	13-01-2019	Geen
Drs. D. Appelen	Arts in opleiding tot dermatoloog, Radboud umc.	Peer reviewer Cochrane; lid richtlijnherziening acne NVDV; lid richtlijnherziening	Geen	Geen	Geen	19-11-2018	Geen

		rosacea NVDV					
B.W.M. Arents	Patiënten vertegenwoordiger namens Huidpatiënten Nederland (vrijwillige functie)	Vrijwilliger voor de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE); Lid Kerncommissie Informatie management OLVG; Lid Patiëntenraad OLVG.	Geen	Geen	Geen	19-11-2018	Geen
Dr. A.M. van Coevorden	Dermatoloog Gelre ziekenhuizen (0,8 FTE), Berg en Bosch Kliniek B.V. (0,2 FTE)	Geen	Geen	Geen	Geen	27-11-2018	Geen
Dr. J.J. van Everdingen	Directeur NVDV	Geen	Geen	Geen	Geen	25-04-2019	Geen
Mw. S.B.W. Hoeben-Nijland	Huidtherapeut	Lid NVH Expertgroep Acne	Geen	Geen	Geen	03-06-2019	Geen
Mw. M.E.M. Jansen	Huidtherapeut	Voorzitter NVH Expertgroep Acne	Geen	Geen	Geen	24-04-2019	Geen
Dr. O. Lapid	Plastisch chirurg Amsterdam UMC 0.9 FTE Prive 0.2 FTE	Geen	Geen	Geen	Geen	25-11-2018	Geen
Mw. Dr. R. Lapid-Gortak	Oogarts Amsterdam UMC 0.4 FTE, prive praktijk en medical device consultancy 0.8 FTE	consultant: Alcon, - betaald; EyeMed-onbetaald; Eye Yon - betaald; Hanita lenses - betaald; Sanoculis - onbetaald; Santeb - betaald; Thea pharma - betaald; VSY - betaald.	Geen	Onderzoek gefinancierd door Alcon - geen financieel belang Onderzoek gefinancierd door Eye Yon - geen financieel belang	Geen	19-11-2018	Geen

Mw. Drs. M.M.D. van der Linden	Dermatoloog Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen	2016: Vergoeding gastvrijheid (hotel en reiskosten) voor rosacea meeting Galderma 2017: sprekersvergoeding voor Abbvie	18-04-2019	Geen
Mw. Drs. S. van Putten	NHG (wetenschappelijk medewerker), waarnemend huisarts 0.2 fte	Docent verpleegkundig specialisten	Geen	Geen	Geen	20-11-2018	Geen
Mw. L.S. van der Schoot (secretaris)	Arts-onderzoeker NVDV	Geen	Geen	Geen	Geen	11-12-2018	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door zitting van patiëntvertegenwoordigers in de werkgroep (zie ook samenstelling van de werkgroep). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Huidpatiënten Nederland (HPN).

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Voor rosacea geldt dat er geneesmiddelen en behandelingen zijn die niet altijd vergoed worden of (nog) niet beschikbaar zijn. Indien van toepassing staat dit vermeld in de richtlijntekst.

De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en in verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn geplaatst op de website www.richtlijndatabase.nl.

Werkwijze

De werkgroep Rosacea heeft in 2018-2019 de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. Dit is de eerste versie van de richtlijn. De richtlijn Rosacea is gebaseerd op de review van 2019 (update van review van 2015) van Van Zuuren *et al.* [van Zuuren 2019] De gehele review van Van Zuuren *et al.* vormt de bijlage bij de richtlijn Rosacea 2019. Hieronder wordt de werkwijze van de richtlijn toegelicht.

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [Medisch Specialistische Richtlijnen 2015] Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. [Brouwers 2010] Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

In de eerste vergadering zijn knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd door de werkgroepleden.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Voor de uitgangsvragen inzake interventies die ook in de systematische review van Van Zuuren *et al.* zijn opgenomen, [van Zuuren 2019] zijn de daarin opgenomen uitkomstmaten gekozen en geprioriteerd volgens het belang voor de patiënt:

Primair:

1. Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
2. Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal)
3. Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

4. Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
5. Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk)
6. Reductie in aantal laesies (belangrijk)
7. Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk)
8. Duur van remissie (belangrijk)

Aan de eerste drie uitkomstmaten wordt het meest belang toegekend. Daarom worden zij cruciaal genoemd en heten zij gezamenlijk de primaire uitkomstmaten. Voor de overige uitgangsvragen zijn klinisch relevante uitkomstmaten opgesteld, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten is gekeken. Deze worden in de betreffende hoofdstukken vermeld.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen een systematische zoekstrategie uitgevoerd in (verschillende) elektronische databases: CENTRAL in The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS, and Science Citation Index alsmede vijf ongoing trial registers (metaRegister of controlled trials, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian and New Zealand Clinical Trial Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform en the Ongoing Skin Trials Register). Hierbij is gebruik gemaakt van de zoekstrategie en opzet van de systematische review van Van Zuuren *et al.* [van Zuuren 2019] De zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in bijlage. [Bijlage 1, bladzijde (blz.) 12 en 756-8]

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs middels GRADE

De beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs/onderzoeksgegevens is in de richtlijn voor het grootste deel tot stand gekomen met de GRADE-methode (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation). [Schünemann 2013] Bij de GRADE-methode wordt de kwaliteit van het bewijs systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria en uitkomstmaten, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. [Tabel 1](#) geeft een kort overzicht van de indeling van kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs volgens GRADE. De beoordelingen van de methodologische kwaliteit kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)-tabellen. [Bijlage 1, blz. 143-563] Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011]

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag (zie [Tabel 1](#)). Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie. [Schünemann, 2013] De kwaliteit van het bewijs per interventie per uitkomstmaat is te vinden in de tabellen met de Summary of Findings. [Bijlage 1, SoF-tabellen, blz. 602-653]

De conclusies en aanbevelingen in de richtlijn zijn tevens tot stand gekomen met de GRADE-methode. [Tabel 2](#) geeft een overzicht van de gradering, betekenis en formulering van aanbevelingen volgens GRADE.

Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013, www.gradeworkinggroup.org]

Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE

GRADE-systeem		
Kwaliteitsindeling bewijs	- Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Redelijk	- er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.
Startkwalificatie	- Gerandomiseerd onderzoek = hoog - Observationale studie = laag	
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'	
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**	- Sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - Zeer sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausibele 'confounders' zonder het effect te hebben verminderd (+1)	

* Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies zijn overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies' zie bijlage 1 [blz. 141-562]. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur met betrekking op de vooraf opgestelde uitkomstmaten zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies zijn de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5. Zie hiervoor de sectie 'Data and analyses' van de systematische review. [Bijlage 1, blz. 743-752]

Tabel 2. Voorkeursformulering aanbevelingen volgens GRADE

Gradering aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterk voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	We bevelen [interventie] aan.
Zwak voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Neutraal	-	-
Zwak tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterk tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	We bevelen [interventie] niet aan.

Formuleren van conclusies

Voor elke interventie en vooraf opgestelde uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een literatuurconclusie waarbij de kwaliteit van het bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. Een uitgebreide beschrijving van de methode en werkwijze is te vinden in de sectie 'Data collection and analysis' van de systematische review. [Bijlage 1, blz. 12-16]

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten die belangrijk werden geacht, meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten werden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overige overwegingen'. De 'overall' kwaliteit van (vertrouwen in) wetenschappelijk bewijs wordt bepaald door de laagste kwaliteit van bewijs voor de cruciale uitkomstmaten.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overige overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht of het niveau van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methode sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. Zie [Tabel 2](#) voor uitleg omtrent het formuleren van aanbevelingen middels de GRADE-methode.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Voor wat betreft de interventies die ook in de systematische review zijn beschreven, zijn de kennislacunes opgenomen in de sectie 'Implications for research'. [Bijlage 1, blz. 138-40] Bij de overige uitgangsvragen is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk

onderzoek gewenst was om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, werd als aanbeveling beschreven (zie hoofdstuk [Kennislacunes](#)).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is.

Informatie over kosten zoals beschreven in de richtlijn is gebaseerd op beschikbare gegevens ten tijde van schrijven.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld in een commentaartabel en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. Zie daarvoor paragraaf 'Autorisatie'.

Autorisatie

De richtlijn is in november 2019 geautoriseerd door:

- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
- Nederlands Huisartsen Genootschap (verklaring geen bezwaar)
- Huidpatiënten Nederland

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn geldt dat er jaarlijks door de werkgroep 'rosacea' wordt bekeken of er noodzaak tot herziening van hoofdstukken van de richtlijn is. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijds elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden.

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182:E839-42.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

- Ontwikkeling Medisch Specialistische Richtlijnen (2015). Kennisinstituut Medisch Specialisten. Online beschikbaar op <http://richtlijnendatabase.nl/>.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html
- van 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; 181:65-79.
- van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003262.

Afkortingenlijst

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
dd	Per dag
DHA	Docosahexaeenzuur (omega-3)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EPA	Eicosapentaeenzuur (omega-3)
EUCTR	Europese Unie Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem
HLA	Humane leukocyten antigenen
HPN	Huidpatiënten Nederland
IGA	Investigators Global Assessment
IPL	Intense Pulsed Light
IRR	Incidence Risk Ratio
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialisten
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KP	Kwaliteitsregister Paramedici
LPDL	Long pulsed dye laser
MD	Mean difference
MID	Minimal important difference
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	Number needed to treat
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
NRSEC	National Rosacea Society Expert Committee
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVH	Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
OTC	Over the counter
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PDL	Pulsed dye laser
PGA	Patient's Global Assessment
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
RoB	Risk of Bias
ROS	Reactive oxygen species (reactieve zuurstof verbindingen)
RosaQoL	Rosacea Quality of Life Index
ROSCO	ROSacea CONsensus Panel
RR	Risk Ratio
SD	Standaard Deviatie
SF-36	Short Form-36
SmPC	Summary of Product Characteristics
SNP	enkel-nucleotide polymorfismen
SoF	Summary of Findings
SPF	Sun protecting factor
TBUT	Tear Break-Up Time

TLR's	Toll-like receptors
TRP	transient receptor potential
UV(A)(B)	Ultraviolette straling A, B
VAS	Visueel analoge schaal

Samenvatting Richtlijn Rosacea

Het onderdeel rosacea in de NVDV Richtlijn Acneïforme Dermatosen 2014 (acne, hidradenitis suppurativa en rosacea) was gebaseerd op een systematische Cochrane review uit 2005. [van Zuuren 2005] Deze review is voor het laatst geüpdatet in 2018 en gepubliceerd in 2019. [van Zuuren 2019] Na de review van 2005 zijn er nieuwe interventies en publicaties beschikbaar gekomen. De nieuwe richtlijn Rosacea is gebaseerd op de systematische review 2019. De richtlijn is volledig volgens de GRADE methode uitgewerkt. Deze samenvatting van de richtlijn Rosacea 2019 bevat een overzicht van de aanbevelingen uit deze richtlijn. Voor meer details verwijzen wij u naar de specifieke hoofdstukken in de richtlijn Rosacea. Zie voor een schematische weergave het [behandelalgoritme rosacea](#).

Inleiding

Rosacea is een chronische, inflammatoire aandoening die gepaard gaat met voorbijgaande én persisterende veranderingen van de huid, waarbij wangen, neus, ogen, kin en voorhoofd kunnen zijn aangedaan. Rosacea komt veel voor. De prevalentie van rosacea wordt geschat op 5,4% van de algemene bevolking (95% BI 4,91 tot 6,04). Het voorkomen van rosacea bij mannen en vrouwen is mogelijk gelijk. Rosacea wordt het vaakst gezien bij mensen met een licht huidtype, maar er is mogelijk sprake van onderrapportage van rosacea bij donkere huidtypes.

De exacte pathofysiologie is complex en grotendeels nog onbekend. De meest actuele hypothese is dat rosacea het gevolg is van disregulatie van de 'aangeboren' immuunrespons en de 'adaptieve' immuunrespons, en van neurovasculaire dysfunctie bij individuen die gepredisponeerd zijn voor rosacea. Daarnaast spelen ook genetische factoren en omgevingsfactoren een rol.

Onder andere warmte, koude, stress, ultraviolet licht, gekruid voedsel, warme dranken, roken, alcohol consumptie, bepaalde medicijnen en micro-organismen zoals *Demodex folliculorum* kunnen als trigger van rosacea fungeren.

Diagnostiek en klinisch beeld

De diagnose rosacea wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Nader onderzoek is slechts geïndiceerd om andere diagnoses uit te sluiten.

De verschijnselen van rosacea zijn erytheem, papels (pukkels), pustels (puistjes), teleangiëctasieën, oedeem en phyma. Deze zijn vooral zichtbaar in het centrale deel van het gelaat (centrofaciaal), op de wangen, de neus, het voorhoofd en de kin.

De klachten van rosacea zijn roodheid, branden, steken, jeuk, flushing, ontstekingen en verdikking van de huid. Ongeveer twee derde van de patiënten heeft op enig moment in het ziekteverloop klachten en/of verschijnselen van de ogen.

Oculaire manifestaties zijn teleangiëctasieën op de ooglidranden, crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, Meibomklierdysfunctie, interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis. In het ergste geval kunnen er ulcera van de cornea ontstaan en ook verlies van visus. Klachten kunnen bestaan uit een 'vreemd lichaam gevoel' in het oog, zandkorrelgevoel, droogheid, branden, steken, jeuk, roodheid, fotofobie, tranen, wazig zien en verminderd zien.

De diagnose kan worden gesteld bij één van de volgende *diagnostische kenmerken*: persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering, en phymateuze veranderingen. [Tan 2017, Gallo 2018]

De diagnose kan ook worden gesteld in aanwezigheid van tenminste twee van de volgende hoofdkenmerken: papels en pustels, flushing, teleangiëctasieën, specifieke oculaire manifestaties. [Tan 2017, Gallo 2018]

Secundaire kenmerken als branden, steken, oedeem, droge huid en overige oculaire manifestaties kunnen optreden naast diagnostische en hoofdkenmerken, maar zijn op zichzelf geen diagnostische criteria. [Tan 2017, Gallo 2018] Zie [tabel 3](#).

Tabel 3. Fenotypes van rosacea

Diagnostische kenmerken	Hoofdkenmerken	Secundaire kenmerken
Persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering Phymateuze veranderingen	Flushing Papels en pustels Teleangiëctasieën Oculaire manifestaties: teleangiëctasieën op de ooglidranden, interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis	Branden Steken Oedeem Droogheid Oculaire manifestaties: crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, Meibomklierdysfunctie (verminderde traanfilm)

Aangepast naar Tan et al. en Gallo et al. [Tan 2017, Gallo 2018]

In de differentiële diagnose van rosacea passen o.a. seborrhoïsche dermatitis, acne vulgaris, dermatitis perioralis, flushing, contact dermatitis, lupus erythematoses, chronisch actinische schade en sarcoïdose. [van Zuuren 2017]

Kwaliteit van leven

Rosacea heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en kan leiden tot gevoelens van stigmatisering, verlies van zelfvertrouwen, laag gevoel van eigenwaarde, depressie en angststoornissen. De kwaliteit van leven is niet alleen afhankelijk van de symptomen, ook de behandeling van rosacea kan van invloed zijn. Op dit moment is er voor rosacea geen geschikte vragenlijst om gevalideerd en eenvoudig de kwaliteit van leven in de klinische praktijk vast te stellen. Het wordt aanbevolen om in de praktijk specifiek te vragen naar kwaliteit van leven, inclusief de belangrijkste klacht, tevredenheid met de therapie, sociaal en professioneel functioneren, en het algemeen psychisch welbevinden. Mogelijk kan op basis daarvan de therapie geoptimaliseerd worden.

Behandeling

Behandeling van rosacea vindt plaats op basis van fenotypische kenmerken: erytheem, teleangiëctasieën, papels/pustels, phyma en oculaire rosacea, zoals in 2017 opgesteld door het international ROSacea Consensus Panel (ROSCO). [Tan 2017]. Zie voor een overzicht van de behandeling van patiënten met rosacea het [behandelalgoritme](#). Middelen waarover onvoldoende wetenschappelijk bewijs werd gevonden worden in deze samenvatting niet beschreven. Hiervoor verwijzen wij u naar de richtlijntekst. Dat geldt ook voor middelen die bewezen *niet* effectief zijn.

Zelfzorg bij rosacea

Vanwege de grote impact op kwaliteit van leven, is het essentieel de patiënt een duidelijke uitleg te geven over het chronische karakter van de aandoening, het vermijden van provocerende factoren, de zogenoemde triggers, en adviezen ten aanzien van zelfzorg. Overweeg de patiënt te verwijzen naar een geregistreerde huidtherapeut (kwaliteitsregister paramedici) voor meer informatie en begeleiding over zelfzorg. Hierbij moet vermeld worden dat deze behandeling niet vergoed wordt uit de basisverzekering maar soms wel uit een aanvullende verzekering (polis afhankelijk).

Erytheem

Overweeg brimonidinegel 1dd voor tijdelijke reductie van erytheem. Let wel, brimonidine geeft slechts bij een gedeelte van de patiënten een bevredigend resultaat, kan mogelijk erytheem verergeren en gaat met kosten gepaard.

Bij een eventuele inflammatoire component bij erytheem kunnen lokaal ivermectine 1dd, metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd worden overwogen. Bespreek met de patiënt waar diens voorkeur naar uitgaat.

Laserbehandeling (LPDL/PDL of Nd:YAG) en intense pulsed light behandeling (IPL) kunnen als alternatieven voor de reductie van erytheem worden overwogen. Er zijn gemiddeld tot 2-3 behandelingen nodig. Bespreek met patiënten de bijwerkingen zoals voorbijgaande pijnklachten, toename van erytheem en purpura, alsmede de kosten van de behandeling. Bereid de patiënten erop voor dat de verbetering van erytheem meestal beperkt is. Benadruk dat inflammatoir erytheem niet of nauwelijks verbetert met een laser of IPL.

Teleangiëctasieën

Overweeg behandeling met laser (LPDL/PDL of Nd:YAG) of IPL voor teleangiëctasieën in het kader van rosacea, waarbij aangegeven moet worden dat LPDL iets effectiever lijkt. Er zijn gemiddeld tot 2-3 behandelingen nodig. Bespreek met patiënten de bijwerkingen zoals voorbijgaande pijnklachten, toename van erytheem en purpura en de kosten van de behandeling.

Papels/pustels

Mild tot matig-ernstig:

Overweeg ivermectinecrème 1dd boven metronidazolcrème/-gel 2dd te verkiezen voor de behandeling van papels/pustels bij rosacea. Ivermectinecrème is iets effectiever dan metronidazolcrème/-gel engebruiksvriendelijker, maar gaat gepaard met kosten voor de patiënt. Metronidazolcrème/-gel is iets minder effectief en minder gebruiksvriendelijk, maar wordt wel volledig vergoed. Een andere optie is azelaïnezuurcrème 2dd. Azelaïnezuurcrème wordt alleen vergoed indien metronidazol onvoldoende effectief is gebleken.

Evaluatie van de behandeling vindt plaats na 8-12 weken. Indien er voldoende effect is opgetreden, kan de behandeling worden gecontinueerd tot het gewenste resultaat wordt bereikt. Overweeg tevens een onderhoudsbehandeling met lokaal ivermectinecrème 1dd, metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Indien er onvoldoende effect is, overweeg dan een combinatie met systemische therapie.

Matig-ernstig tot ernstig:

De behandeling van matig-ernstige tot ernstige papels/pustels bij rosacea bestaat uit een combinatie van lokale en systemische therapie. Lokale behandeling bestaat uit ivermectinecrème 1dd, metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd.

Als systemische therapie beveelt de werkgroep doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte 1dd aan. Overweeg doxycycline 100 mg 1dd of minocycline 100 mg 1dd bij patiënten met onvoldoende tevredenheid over resultaat. Overweeg minocycline 100 mg 1dd bij patiënten die bijwerkingen ervaren door het gebruik van doxycycline.

De mening van de werkgroep is dat doxycycline en minocycline vanwege het bijwerkingenprofiel en gebruikersgemak duidelijk de voorkeur hebben boven tetracycline. Bij gebruik van minocycline moeten patiënten wel worden geïnformeerd over het risico op zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen.

Evaluatie vindt plaats na 8-12 weken. Indien een gewenst effect is bereikt kan de therapie worden gecontinueerd tot 16 weken. Hierna worden de orale antibiotica gestopt en wordt geadviseerd de lokale therapie te continueren om remissie zo lang mogelijk te handhaven. Indien na 8-12 weken onvoldoende resultaat/tevredenheid is bereikt, kan isotretinoïne 0,25-0,3 mg/kg gedurende maximaal 12-16 weken worden overwogen. Hierna wordt de lokale therapie gecontinueerd.

Combinatietherapie

Om meerdere fenotypische kenmerken van rosacea tegelijkertijd te behandelen kan combinatietherapie overwogen worden. Hoewel er slechts weinig wetenschappelijke onderbouwing voor bestaat, is het de ervaring van de werkgroep dat combinatietherapie

effectiever is dan monotherapie. Voorbeelden hiervan zijn orale systemische therapie in combinatie met lokale therapie, of lokale therapie in combinatie met laser of IPL.

Phyma

Overweeg elektrochirurgie, ablatieve chirurgie of lasertherapie als behandeling van niet-inflammatoire phyma's. Alvorens hiertoe over te gaan adviseert de werkgroep bij actieve inflammatie deze eerst te behandelen met bijvoorbeeld systemische antibiotica of lokale of systemische retinoïden. Bespreek van tevoren de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten gewenste resultaat.

Oculaire rosacea

Voor de behandeling van droge ogen bij oculaire rosacea middels kunsttranen beveelt de werkgroep op lipiden en hp-guar gebaseerde kunsttranen aan (zo nodig; maximaal elke vier uur), zoals Systane® en OPTI-FREE® PRO, hoewel deze niet vergoed worden. Voor de behandeling van blefaritis en Meibomklierdysfunctie beveelt de werkgroep aan om patiënten te wijzen op het belang van ooglidhygiëne en hen hierover middels een folder van informatie te voorzien. Licht patiënten ook voor over de mogelijke effectiviteit van omega-3-vetzuren bij oculaire rosacea. Suppletie van omega-3-vetzuren kan door aanpassingen in het dieet of door het nemen van supplementen (tweemaal daags 360 mg EPA of 240 mg DHA).

Indien na 2-4 weken kunsttranen en/of ooglidhygiëne onvoldoende effect is opgetreden, is een verwijzing naar de oogarts geïndiceerd. De oogarts kan ciclosporine oogdruppels bij ernstige klachten van oculaire rosacea overwegen. Bij onvoldoende effect kan doxycycline 100 mg overwogen worden, waarbij ook de therapie voor de cutane rosacea in ogenschouw moet worden genomen.

Verwijs naar een oogarts bij:

- Persisterende oculaire klachten, ondanks ooglidhygiëne en kunsttranen;
- Vermoeden op betrokkenheid van de cornea;
- Plotselinge pijn en/of visusdaling (dan met spoed).

Bij kinderen worden deze criteria laagdrempeliger toegepast, omdat oculaire rosacea bij deze groep frequenter voorkomt, dan vaak ernstiger vormen aanneemt en ook nog eens weinig symptomen kan geven.

Zwangerschap

Overweeg bij erytheem/papels/pustels tijdens zwangerschap of lactatie metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Bij onvoldoende effect kan een combinatie met oraal azitromycine worden overwogen. Bij oculaire rosacea kan naast kunsttranen en ooglidhygiëne fusidinezuur ooggel overwogen worden. Ciclosporine oogdruppels kunnen eventueel door de oogarts voorgeschreven worden.

Kinderen

Rosacea komt weinig voor bij kinderen. Oculaire klachten en verschijnselen staan vaak op de voorgrond, soms met ernstige vormen.

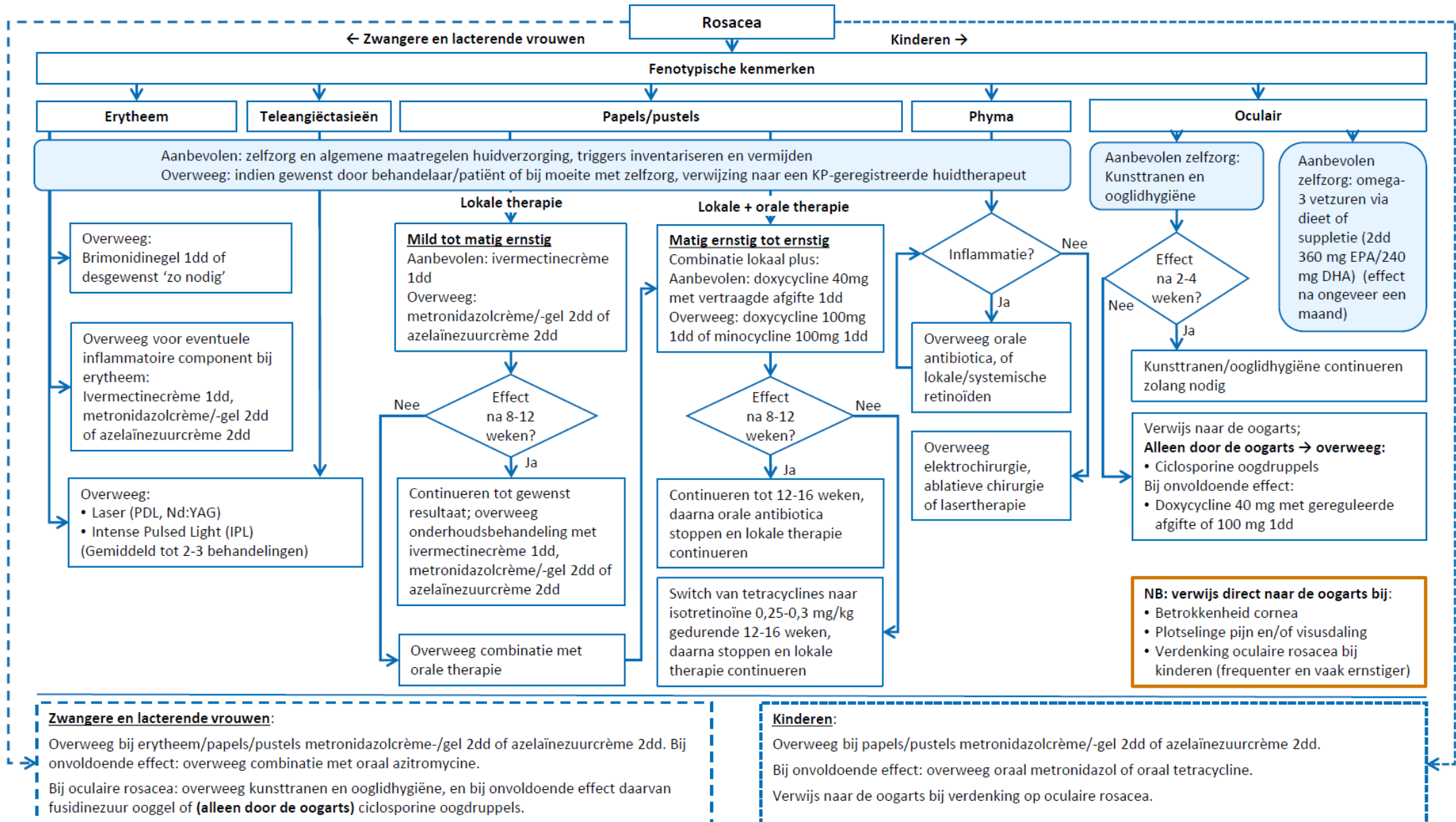
Overweeg bij kinderen met papels/pustels lokaal metronidazolcrème/-gel 2dd of azelaïnezuurcrème 2dd. Indien dit onvoldoende effect heeft, kan systemische behandeling met oraal metronidazol of oraal tetracycline worden overwogen. Verwijs naar de oogarts bij verdenking op oculaire rosacea.

Literatuur

- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2018;78:148-55.

- Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:431-8.
- van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003262.
- van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.

Behandelalgoritme Rosacea



Inleiding

Rosacea is een chronische inflammatoire huidaandoening waarbij de wangen, neus, ogen, kin en voorhoofd kunnen zijn aangedaan. Het verloop gaat gepaard met remissies en exacerbaties. Dermatologen en huisartsen worden regelmatig geraadpleegd voor klachten en verschijnselen die het gevolg zijn van rosacea of waarvan verdenking bestaat op rosacea. Mede door de opkomst van nieuwe laboratoriumtechnieken, is de laatste 15 jaar meer bekend geworden over de complexe pathofysiologie van rosacea. Deze kennis heeft aanzet gegeven tot een groot aantal klinische onderzoeken naar de effectiviteit van bekende en nieuwe behandelingen.

Rosacea heeft een significante, negatieve invloed op de kwaliteit van leven en kan leiden tot gevoelens van stigmatisering, verlies van zelfvertrouwen, laag gevoel van eigenwaarde, depressie en angststoornissen. [Egeberg 2016, van der Linden 2015, Halioua 2017, van Zuuren 2012, van Zuuren 2019]

De laatste richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) dateert uit 2013 waarbij de inhoud ten aanzien van therapie berust op de Cochrane review "Interventions for rosacea" uit 2005. [van Zuuren 2005] Deze review is geüpdatet in 2018 en gepubliceerd in 2019. [van Zuuren 2019] In vergelijking met de review van 2005 zijn er nieuwe interventies bijgekomen en is er veel nieuwe literatuur beschikbaar die in de geüpdatete review van 2018 wordt besproken. Op basis hiervan is de richtlijn rosacea in zijn geheel herzien en gebaseerd op de geüpdatete review uit 2019 van Van Zuuren *et al.* [van Zuuren 2019] De systematische review is toegevoegd als bijlage bij de richtlijn.

Literatuur

- Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology* 2016;232:208-13.
- Halioua B, Cribier B, Frey M, et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:163-8.
- van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2015;95:395-400.
- van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003262.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Lack of 'appropriately assessed' patient-reported outcomes in randomized controlled trials assessing the effectiveness of interventions for rosacea. *Br J Dermatol* 2012;168:442-4.
- van 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; 181:65-79.

Overzicht uitgangsvragen

In de richtlijn Rosacea 2019 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Zelfzorg

- Wat kan geadviseerd worden ten aanzien van zelfzorg bij rosacea?

Lokale therapie

- Wat is effectiviteit en veiligheid van brimonidine in de behandeling van rosacea?
- Wat is effectiviteit van oxymetazoline in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal ivermectine in de behandeling van rosacea?
- Wat is effectiviteit en veiligheid van lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal ivermectine in vergelijking met lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?
- Wat is effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur in vergelijking met lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?
- Wat is de plaats van overige lokale therapieën bij de behandeling van rosacea?

Systemische therapie

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van tetracyclines in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van oraal isotretinoïne in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van oraal isotretinoïne in vergelijking met doxycycline in de behandeling van rosacea?
- Wat is de plaats van overige systemische therapieën bij de behandeling van rosacea?

Overige therapie

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van Intense Pulsed Light (IPL) therapie en lasertherapie in de behandeling van rosacea?

Combinatietherapie

- Wat is effectiviteit en veiligheid van combinatie therapieën in de behandeling van rosacea?

Therapeutische opties bij phymas

- Wat zijn indicaties voor therapeutische opties bij rhinophyma?

Therapeutische opties en adviezen bij oculaire rosacea

- Wat kan worden geadviseerd ten aanzien van zelfzorg bij oculaire rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van behandelingen voor oculaire rosacea?
- Wanneer wordt naar de oogarts verwezen?

Therapeutische opties bij zwangeren

- Welke therapeutische opties kunnen veilig gegeven worden tijdens zwangerschap?

Therapeutische opties bij kinderen

- Welke therapeutische opties kunnen veilig gegeven worden aan kinderen?

Onderhoudsbehandeling

- Wat is effectiviteit en veiligheid van onderhoudsbehandelingen?

Overzicht aanbevelingen

Kwaliteit van leven 2019

Op dit moment is er voor rosacea geen geschikte vragenlijst om gevalideerd en eenvoudig de kwaliteit van leven in de klinische praktijk vast te stellen. Aanbevolen wordt om in de praktijk te vragen naar kwaliteit van leven (waarbij men de patiënt specifiek vraagt naar wat de belangrijkste klacht is), tevredenheid met de therapie, sociaal en professioneel functioneren, en het algemeen psychisch welbevinden. Mogelijk kan op basis daarvan de therapie geoptimaliseerd worden.

Zelfzorg 2019

We bevelen aan patiënten voor te lichten over zelfzorg bij rosacea, waaronder algemene maatregelen en het vermijden van triggers. Deze voorlichting kan mede gefaciliteerd worden door (schriftelijke) voorlichtingsmaterialen, zoals de NVDV patiëntenfolder Rosacea.

Overweeg indien patiënten behoefte hebben aan adviezen ten aanzien van zelfzorg, moeite hebben met zelfzorg, of veel vragen hebben over zelfzorg, te verwijzen naar een geregistreerde (kwaliteitsregister paramedici) huidtherapeut. Hierbij moet vermeld worden dat de behandeling niet vergoed wordt uit de basisverzekering maar soms wel uit een aanvullende verzekering (polis afhankelijk).

Lokale therapie 2019

Brimonidine

Overweeg brimonidinegel eenmaal daags als therapeutische optie bij het tijdelijk reduceren van erytheem bij rosacea. Bespreek daarbij dat de voordelen mogelijk niet opwegen tegen de nadelen, aangezien met brimonidinegel slechts bij een gedeelte van de patiënten een bevredigend resultaat wordt bereikt, het mogelijk erytheem kan verergeren en het tevens met kosten gepaard gaat.

Oxymetazoline

Op dit moment is er geen plaats voor een behandeling van erytheem bij rosacea met oxymetazolinecrème. Indien oxymetazolinecrème beschikbaar komt, overweeg het als therapeutische optie als brimonidinegel niet het gewenste effect heeft. Bespreek daarbij dat de voordelen mogelijk niet opwegen tegen de nadelen.

Lokaal ivermectine

We bevelen ivermectinecrème eenmaal daags aan voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea.

Lokaal metronidazol

Overweeg metronidazolcrème/-gel tweemaal daags voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea. Bespreek met de patiënt waar diens voorkeur naar uitgaat.

Lokaal ivermectine versus lokaal metronidazol

Overweeg ivermectinecrème boven metronidazolcrème/-gel te verkiezen voor behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea. Ivermectine is iets effectiever en gebruiksvriendelijker, maar gaat gepaard met kosten voor de patiënt. Metronidazol is iets minder effectief en minder gebruiksvriendelijk, maar wordt wel volledig vergoed.

Azelaïnezuur

Overweeg azelaïnezuurcrème tweemaal daags voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea.

Azelaïnezuur versus lokaal metronidazol

Overweeg azelaïnezuurcrème tweemaal daags als alternatief voor metronidazolcrème/-gel voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea.

Andere lokale therapieën

We bevelen clindamycinecrème/-gel niet aan als behandeling voor rosacea.

We bevelen clindamycine in combinatie met tretinoïne gel niet aan voor de behandeling van rosacea.

Op dit moment is er geen plaats voor een behandeling van inflammatoire laesies bij rosacea middels minocycline schuim omdat het niet beschikbaar is. Indien minocycline schuim beschikbaar komt, overweeg minocycline schuim eenmaal daags indien andere lokale therapieën niet het gewenste effect hebben.

Wees terughoudend met benzoylperoxide 1% en 5% alsmede permethrine 5%. De werkzaamheid (maar ook het niet werkzaam zijn) van deze middelen is niet aangetoond in gerandomiseerde studies en de beschikbare resultaten zijn tegenstrijdig. Andere lokale middelen waarvan effectiviteit bewezen is verdienen de voorkeur.

Systemische therapie 2019

Tetracyclines

Overweeg oraal tetracycline voor de behandeling van rosacea. De mening van de werkgroep is dat doxycycline en minocycline vanwege bijwerkingenprofiel en gebruikersgemak duidelijk de voorkeur hebben boven tetracycline.

We bevelen doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags aan als behandeling voor papels/pustels bij rosacea indien lokale behandeling onvoldoende resultaat geeft.

Overweeg minocycline 100 mg eenmaal daags als alternatief voor doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags bij patiënten met bijwerkingen of onvoldoende tevredenheid over het resultaat van de behandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen.

Overweeg doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags voor papels/pustels bij rosacea te prefereren boven doxycycline 100 mg eenmaal daags, vanwege vergelijkbare effectiviteit en minder kans op bijwerkingen.

Oraal isotretinoïne

Overweeg isotretinoïne 0,25 mg/kg voor papels/pustels bij patiënten met moeilijk te behandelen rosacea, bij wie eerdere behandeling met orale antibiotica onvoldoende resultaat/tevredenheid gaf.

Isotretinoïne versus doxycycline

Overweeg isotretinoïne 0,25-0,30 mg/kg voor de behandeling van papels/pustels bij patiënten met rosacea bij wie voorafgaande systemische behandeling (antibiotica) onvoldoende resultaat/tevredenheid gaf.

Andere systemische therapieën

Wees terughoudend met het voorschrijven van azitromycine, vanwege onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Azitromycine kan een alternatieve behandeling zijn voor patiënten bij wie doxycycline of minocycline niet in aanmerking komen (bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen of zwangerschap).

Overige therapie 2019

Overweeg behandeling met PDL laser of Nd:YAG laser voor erytheem en teleangiëctasieën bij rosacea. Bespreek de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten behandelresultaat. Bespreek de kosten van de behandeling.

Overweeg behandeling met LPDL of IPL voor teleangiëctasieën in het kader van rosacea, waarbij aangegeven moet worden dat LPDL iets effectiever lijkt. Bespreek de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten behandelresultaat. Bespreek de kosten van de behandeling.

Overweeg laser therapie (LPDL/PDL of Nd:YAG) of IPL voor de behandeling van teleangiëctasieën en erytheem bij rosacea. Bespreek met patiënten de bijwerkingen zoals voorbijgaande pijnklachten, toename erytheem en purpura alsmede de kosten van de behandeling. Benadruk dat inflammatoir erytheem niet of nauwelijks verbetert met een laser of IPL.

Combinatietherapie 2019

Overweeg combinatiebehandeling om meerdere fenotypische kenmerken van rosacea tegelijkertijd te behandelen. Hoewel er slechts weinig wetenschappelijk onderbouwing voor bestaat, is de ervaring van de werkgroep dat combinatiebehandeling effectiever is dan monotherapie. Voorbeelden hiervan zijn orale systemische therapie in combinatie met lokale therapie, of lokale therapie in combinatie met laser of IPL.

Therapeutische opties bij phymas 2019

Overweeg elektrochirurgie, ablatieve chirurgie of lasertherapie als behandeling van niet-inflammatoire phymas. Alvorens hiertoe over te gaan adviseert de werkgroep bij actieve inflammatie deze eerst te behandelen met bijvoorbeeld systemische antibiotica of lokale of systemische retinoïden. Bespreek van tevoren de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten gewenste resultaat.

Therapeutische opties en adviezen bij oculaire rosacea 2019

Zelfzorg

Voor de behandeling van droge ogen bij oculaire rosacea middels kunsttranen bevelen wij een op lipiden en hp-guar gebaseerde kunsttraan als eerste keus aan (zo nodig; maximaal elke vier uur), zoals Systane® en OPTI-FREE® PRO, hoewel deze niet vergoed worden. Bij een keuze voor kunsttranen die wel vergoed worden hebben geconserveerde middelen de voorkeur in verband met de kosten.

Voor de behandeling van blefaritis en Meibomklierdysfunctie bevelen we aan om patiënten te wijzen op het belang van ooglidhygiëne en hen hierover middels een folder van informatie te voorzien.

Indien kunsttranen en/of ooglidhygiëne onvoldoende effectief zijn is een verwijzing naar de oogarts geïndiceerd.

Omega-3-vetzuren

We bevelen aan om patiënten voor te lichten over de mogelijke effectiviteit van omega-3-vetzuren bij oculaire rosacea. Suppletie van omega-3-vetzuren kan door aanpassingen in het dieet of door het nemen van supplementen (tweemaal daags 360 mg EPA en 240 mg DHA).

Therapeutische opties

Overweeg ciclosporine oogdruppels bij ernstige klachten van oculaire rosacea indien andere maatregelen en therapieën onvoldoende effect hebben. Echter, behandeling van oculaire rosacea met lokale of systemische medicatie is voorbehouden aan de oogarts.

Overweeg ciclosporine oogdruppels bij ernstige klachten van oculaire rosacea, indien andere maatregelen en therapieën onvoldoende effect hebben. Daarna kan doxycycline 100 mg eenmaal daags overwogen worden, waarbij ook de gekozen therapie voor de cutane rosacea in ogenschouw moet worden genomen. Echter, behandeling van oculaire rosacea met lokale of systemische medicatie is voorbehouden aan de oogarts.

Overweeg doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags bij ernstige klachten van oculaire rosacea, indien andere maatregelen en therapieën onvoldoende effect hebben. Hierbij dient ook de gekozen therapie voor de cutane rosacea in ogenschouw te worden genomen. Echter behandeling van oculaire rosacea met lokale of systemische medicatie is voorbehouden aan de oogarts.

Verwijzing oogarts

We bevelen aan te verwijzen naar een oogarts bij:

- Persisterende oculaire klachten, ondanks ooglidhygiëne en kunsttranen;
- Vermoeden op betrokkenheid van de cornea;
- Plotselinge pijn en/of visusdaling (dan met spoed).

Bij kinderen dienen deze criteria laagdrempeliger worden toegepast, omdat oculaire rosacea bij deze groep frequenter voorkomt, dan vaak ernstiger vormen aanneemt en ook nog eens weinig symptomen kan geven.

Therapeutische opties bij zwangeren 2019

Overweeg behandeling met lokaal metronidazol, azelaïnezuur en zo nodig azitromycine bij zwangerschap of lactatie. Bij oculaire rosacea kan naast kunsttranen en ooglidhygiëne fusidinezuur ooggel overwogen worden. Ciclosporine oogdruppels kunnen eventueel door de oogarts voorgeschreven worden.

Therapeutische opties bij kinderen 2019

Overweeg bij kinderen met rosacea metronidazolcrème/-gel tweemaal daags of azelaïnezuurcrème tweemaal daags. Indien dit onvoldoende effect heeft, kan systemische behandeling met tetracyclines of metronidazol overwogen worden.

Onderhoudsbehandeling 2019

Overweeg onderhoudsbehandeling met lokale middelen zoals metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine om remissie zo lang mogelijk te handhaven.

Epidemiologie

Rosacea komt veel voor. Epidemiologische studies rapporteren prevalenties die variëren van 0,1 % tot 22%, afhankelijk van de onderzochte populatie en van de diagnostische criteria.

[Tan 2013] In een recent literatuuronderzoek wordt rosacea prevalentie geschat op 5,4% van de algemene bevolking (95% BI 4,91 tot 6,04). [Gether 2018] Hoewel in het verleden werd aangenomen dat de ziekte meer voorkomt bij vrouwen, blijkt uit recente data dat het voorkomen van rosacea bij mannen en vrouwen mogelijk gelijk is. [Culp 2009, Elewski 2011, Gether 2018, Powell 2005]

Rosacea kan bij ieder huidtype voorkomen, maar wordt het vaakst gezien bij mensen met een licht huidtype. [Abram 2010, Al-Dabagh 2010, Dlova 2017, Khaled 2010, Tan 2016]

Echter, studies naar de prevalentie van rosacea bij donkere huidtypes zijn schaars, en centrofaciaal erytheem als diagnostisch criterium kan de diagnostiek in meer donkere huidtypes bemoeilijken waardoor er sprake kan zijn van onderrapportage. [Tan 2017, Alexis 2018]

Literatuur

- Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol* 2010;90:269-73.
- Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, et al. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol Online J* 2014;20:pii: 13030/qt1mv9r0ss.
- Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of colour: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1722-9.
- Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A Review. *P & T* 2009;34:38-45.
- Dlova NC, Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:670-3.
- Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:188-200.
- Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;179:282-9.
- Khaled A, Hammami H, Zeglaoui F, et al. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med* 2010;88:597-601.
- Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803.
- Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:431-8.
- Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(Suppl 1):S27-35.
- Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The Rise study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:428-34.

Pathofysiologie en micromorfologie

Rosacea is een inflammatoire aandoening die gepaard gaat met voorbijgaande én persisterende veranderingen van de huid. De exacte pathofysiologie is zeer complex en grotendeels nog onbekend. [Holmes 2017, Steinhoff 2013, Two 2015, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] De meest actuele hypothese is dat rosacea het gevolg is van dysregulatie van zowel 'aangeboren' immuunrespons als 'adaptieve' immuunrespons, en van neurovasculaire dysfunctie bij individuen die gepredisposeerd zijn voor rosacea. [Holmes 2017, Steinhoff 2013, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] Meerdere pathofysiologische mechanismen spelen een rol: verhoogde aanwezigheid en activiteit van Toll-like receptoren op keratinocyten, versterkte aangeboren en adaptieve immuniteit, neurovasculaire dysregulatie, neurogene inflammatie, gemedieerd door specifieke transient receptor potential (TRP) kanalen, vasculaire veranderingen, reactieve zuurstof verbindingen (ROS), verstoorde barrière functie van het stratum corneum, waardoor verhoogd transepidermaal waterverlies optreedt, ultraviolette (UV) straling en micro organismen zoals *Demodex folliculorum* en *Bacillus oleronius*. [Chang 2015, Chang 2017, del Rosso 2012, Del Rosso 2013, Dirschka 2004, Holmes 2017, Moran 2017, Steinhoff 2011, Tisma 2009, van Zuuren 2019] Verschillende studies ondersteunen het concept van een genetische component naast omgevingsfactoren, die tezamen aanleiding geven tot het optreden van de ziekte. Uit een recente studie in een cohort van tweelingen blijkt dat een genetische bijdrage aan rosacea ongeveer 50% is en dat 50% wordt bepaald door omgevingsfactoren, die nog niet allemaal geïdentificeerd zijn. [Aldrich 2015] Een genomwijde associatie studie heeft enkele rosacea-geassocieerde enkel-nucleotide polymorfismen (SNP's) en een drietal rosacea-geassocieerde humane leukocyten antigenen (HLA) geïdentificeerd. [Chang 2015] Warmte, stress, koude, ultraviolet licht, gekruid voedsel, warme dranken, roken, alcoholconsumptie en bepaalde medicijnen kunnen een exacerbatie van rosacea teweeg brengen. [Steinhoff 2013, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] *Demodex folliculorum* en andere micro-organismen zoals *Stafylococcus epidermidis* en *Helicobacter pylori* zouden eveneens als trigger kunnen fungeren. [Forton 2012, Holmes 2013, Jarmuda 2012] Zie ook [Tabel 4. Triggers bij rosacea.](#)

Tabel 4. Triggers bij rosacea

Expositie	Eten en drinken
• Psychische stress en emoties (woede, angst, schaamte) • Klimaatomstandigheden (koude, warmte, vochtigheid, UV, wind) • Koorts • Inspanning • Opvliegers • Micro-organismen (<i>Demodex</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>S Epidermidis</i>)	• Alcohol • Koffie/thee • Zuivelproducten • Chocolade • Chili, curry, pepers, capsaïcine • Tomaten • Spinazie • Soja • Azijn • Citrusfruit • Avocado • Aubergine
Irritantia	Geneesmiddelen
• Alcohol bevattende reinigingsproducten voor gelaat • Parfum/aftershave • Reinigingsdoekjes gelaat • Menthol • Scheerschuim • Peelingproducten • Waterproof cosmetica • Zeep	• Capsaïcine • Corticosteroïden • Doxorubicine • Interferon • Infliximab • Niacine • Nifedipine • Nitroglycerine • Prostaglandine E • Rifampicine

Het klinisch beeld van rosacea omvat een spectrum van inflammatoire verschijnselen (erytheem, papels en pustels), veelal van voorbijgaande aard, waarbij het ziekteproces uiteindelijk ook kan leiden tot blijvende veranderingen (teleangiëctasieën, persisterend erytheem, phyma). [Del Rosso 2012, Del Rosso 2013, Holmes 2017]

Literatuur

- Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol* 2015;151:1213-9.
- Chang AL, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015;135:1548-55.
- Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:441-7.
- Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghe E, et al. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis* 2013;91(3 Suppl):1-8.
- Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5:16-25.
- Dirschka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1136-41.
- Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:19-28.
- Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26:659-67.
- Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1025-32.
- Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, et al. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 11):1504-10.
- Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol* 2017;35:195-200.
- Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *Journal of Investigative Dermatology* 2011;15:2-11.
- Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(Suppl 1):S15-26.
- Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:270-6.
- Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:749-58.
- van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.

Klinisch beeld en Diagnostiek

De ziekte treedt meestal op na het 30^e jaar, zelden bij kinderen en wordt bij kinderen helaas vaak miskend. [Powell 2005, van Zuuren 2017] Bij kinderen treden vaker, soms ernstige, oculaire verschijnselen op. [Lacz 2004] Phymateuze veranderingen komen bijna nooit bij vrouwen voor. [Tan 2013]

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld (lokalisatie en verschijnselen). Nader onderzoek, zoals histologisch onderzoek, is slechts geïndiceerd om andere diagnoses uit te sluiten.

De verschijnselen van rosacea zijn erytheem, papels (pukkels), pustels (puistjes) en teleangiëctasieën, oedeem en phyma. Deze zijn vooral zichtbaar in het centrale deel van het gelaat (centrofaciaal), op de wangen, de neus, het voorhoofd en de kin. Zelden worden er huidafwijkingen gezien op de scalp, in de nek of op de romp en de extremiteiten.

De klachten van rosacea zijn roodheid, branden, steken, jeuk, flushing, ontstekingen en verdikking van de huid. Ongeveer twee derde van de patiënten heeft op enig moment in het ziekteverloop klachten en/of verschijnselen van de ogen. [Vieira 2013]

In 2002 heeft de National Rosacea Society Expert Committee (NRSEC), op basis van morfologische kenmerken, rosacea in vier subtypes ingedeeld: 1.

Erythematoteleangiëctatische rosacea, 2. Papulopustuleuze rosacea, 3. Phymateuze rosacea en 4. Oculaire rosacea. [Wilkin 2002] Volgens deze indeling is tenminste één van de volgende primaire klachten of verschijnselen, centraal in het gelaat, nodig om de diagnose te stellen: flushing, persisterend erytheem, papels of pustels en teleangiëctasieën. Secundaire klachten of verschijnselen zijn: branderigheid of stekend gevoel, plaques (erythemateuze gebieden rondom papels en pustels), droog aspect van de huid, oedeem, oculaire klachten of verschijnselen, rosacea in andere lokalisatie dan gelaat en phymateuze veranderingen. Omdat binnen één individu vaak kenmerken van méér dan één subtype optreden, en omdat rosacea soms van het ene naar het andere subtype kan overgaan, is deze classificatie recent ter discussie gesteld. Daarom heeft het international ROSacea CONsensus Panel (ROSCO), een panel bestaande uit 17 dermatologen en drie oogartsen, in 2017 een andere benadering voor diagnostiek en indeling naar ernst van de ziekte voorgesteld. Deze gaat uit van specifieke *fenotypische kenmerken* die pathognomonisch zijn voor rosacea. [Tan 2017] De NRSEC heeft recent de “Standard classification of rosacea, the 2017 update” gepubliceerd. [Gallo 2018] Deze indeling is grotendeels in overeenstemming met de criteria van het ROSCO panel. [Tan 2017, Gallo 2018, van Zuuren 2019]

De diagnose kan worden gesteld bij één van de volgende *diagnostische kenmerken*: persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering, en phymateuze veranderingen. In een donkere huid is erytheem minder goed of niet zichtbaar en symptomen zoals branden, steken en flushing kunnen dan de diagnose geven. [Tan 2017, Gallo 2018]

De diagnose kan ook worden gesteld in aanwezigheid van tenminste twee van de volgende hoofdkenmerken: papels en pustels, flushing, teleangiëctasieën, specifieke oculaire manifestaties. [Tan 2017, Gallo 2018]

Secundaire kenmerken als branden, steken, oedeem, droge huid en overige oculaire manifestaties kunnen optreden naast diagnostische en hoofdkenmerken, maar zijn op zichzelf geen diagnostische criteria. [Tan 2017, Gallo 2018]

In [Tabel 5](#) wordt een overzicht gegeven van de verschillende kenmerken, die kunnen leiden tot de diagnose rosacea. Deze benadering biedt meer houvast voor het stellen van de diagnose en is meer behulpzaam bij de keuze van behandeling, dan de indeling in subtypes. [Tan 2017, Gallo 2018]

Tabel 5. Fenotypes van rosacea

Diagnostische kenmerken	Hoofdkenmerken	Secundaire kenmerken
Persisterend centrofaciaal erytheem, al dan niet geassocieerd met periodieke verergering Phymateuze veranderingen	Flushing Papels en pustels Teleangiëctasieën Oculaire manifestaties: teleangiëctasieën op de ooglidranden, interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis	Branden Steken Oedeem Droogheid Oculaire manifestaties: crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, Meibomklierdysfunctie (verminderde traanfilm)

Aangepast naar Tan et al. en Gallo et al. [Tan 2017, Gallo 2018]

In de differentiële diagnose van rosacea passen o.a. seborrhoïsche dermatitis, acne vulgaris, dermatitis perioralis, flushing, contact dermatitis, lupus erythematoses, chronisch actinische schade en sarcoïdose. [van Zuuren 2017] Zie ook [Tabel 6](#). Onderscheid tussen rosacea enerzijds en seborrhoïsche dermatitis of acne vulgaris anderzijds, is soms lastig. Vooral als rosacea tegelijkertijd voorkomt met één van deze eveneens veel voorkomende huidziekten, en de behandeling op tegenstrijdigheden stuit (zoals bij behandeling van seborrhoïsche dermatitis met lokale corticosteroïden).

Rosacea is een chronische huidaandoening en de prognose van rosacea op langere termijn is onbekend. Verschillende comorbiditeiten, zoals migraine, cardiovasculaire ziekten en depressie zijn beschreven bij rosacea, maar deze associaties verdienen nader onderzoek ter bevestiging. [Haber 2018, van Zuuren 2017]

Tabel 6. Differentiële diagnose van rosacea

Seborrhoïsche dermatitis	Distributie verschilt (nasolabiaal plooien, tussen de wenkbrauwen, behaarde hoofd, op de borst, tussen de schouderbladen).
Acne vulgaris	Distributie: eerder zijkant dan midden in het gelaat (centrofaciaal) Aanwezigheid van comedonen, soms littekens (kunnen ook resultaat zijn van eerdere acne).
Dermatitis perioralis	Distributie: vooral rondom de mond (vrije zone langs de lippen) en hoog op de wangen. Gebruik van lokale corticosteroïden.
Flushing	Climacterium, aanwijzingen voor onderliggend lijden, bijv. carcinoïd syndroom.
Contact dermatitis	Distributie verschilt: vooral op onder- en bovenoogleden
Lupus erythematoses	Distributie: gelaat en elders op het lichaam. Kan aanleiding geven tot vorming van littekens.
Chronisch actinische schade	Anamnese van overvloedige zonexpositie, afwezigheid van klachten passend bij rosacea (branden, steken, flushing).
Sarcoïdose	Distributie: gelaat en elders op het lichaam. Kan gepaard gaan met systemische klachten. Histologisch onderzoek kan leiden tot diagnose.

Aangepast naar Van Zuuren 2017. [van Zuuren 2017]

Literatuur

- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2018;78:148-55.
- Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. J Am Acad Dermatol 2018;78:786-92.
- Lacz NL, Schwartz RA. Rosacea in the pediatric population. Cutis 2004;74:99-103.

- Powell FC. Clinical practice. Rosacea. N Engl J Med 2005;352:793-803.
- Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol 2017;176:431-8.
- Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol 2013;69(Suppl 1):S27-35.
- van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.
- Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. J Am Acad Dermatol 2013;69(Suppl 1):S36-41.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7.

Kwaliteit van leven

Rosacea heeft een significante, negatieve invloed op de kwaliteit van leven en kan leiden tot gevoelens van stigmatisering, verlies van zelfvertrouwen, laag gevoel van eigenwaarde, depressie en angststoornissen. [Egeberg 2016, van der Linden 2015, Halioua 2017, van Zuuren 2012, van Zuuren 2019]

Kwaliteit van leven kan worden gemeten met generieke (met betrekking tot ziekte in het algemeen), dermatologie-specifieke en/of ziekte-specifieke (met betrekking tot een specifieke aandoening) instrumenten. Deze instrumenten bestaan uit vragenlijsten die betrekking hebben op fysieke, psychische en sociale gebieden (domeinen). Het gebruik van dergelijke instrumenten resulteert in één of meer scores, die informatie geven over de impact van de ziekte op kwaliteit van leven. De publicatie van Van der Linden *et al.* betreft een systematische review naar kwaliteit van leven bij cutane rosacea. [van der Linden 2015] Zoeken in de literatuur van 1991 tot 2014 leverde 12 studies op die voldeden aan de inclusiecriteria. Instrumenten die in deze studies gebruikt werden waren Short Form-36 (SF-36), een generieke vragenlijst (1 studie), Dermatology Life Quality Index (DLQI), een dermatologie-specifieke vragenlijst (7 studies) en Rosacea Quality of Life Index (RosaQoL), een ziekte-specifieke vragenlijst (4 studies). De conclusie van de review is dat bevestigd kan worden dat rosacea een negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven. Ook lijkt er een correlatie te bestaan tussen de ernst van de rosacea en de mate van vermindering van kwaliteit van leven, evenals de leeftijd (hoe jonger, hoe groter de negatieve impact). Er konden geen conclusies worden getrokken over een correlatie tussen kwaliteit van leven en geslacht.

Halioua *et al.* deden onderzoek naar ervaringen van stigmatisering bij mensen met rosacea. [Halioua 2017] Het ervaren van stigmatisering door patiënten betreft afkeurende reacties van de omgeving, bijvoorbeeld omdat die veronderstelt dat de symptomen van rosacea aan de levensstijl van patiënt te wijten zijn. Het betreft een onlineonderzoek onder een representatieve steekproef van volwassenen met rosacea in Duitsland, Frankrijk, Groot-Brittannië en de Verenigde Staten. Van de 807 respondenten (57,1% vrouw) had een derde gevoelens van stigmatisering ervaren. Deze groep was significant meer geneigd sociale situaties te vermijden (54,2% versus 2,1%) en rapporteerde significant vaker depressie (36,7% versus 21,1%).

De systematische review van Van Zuuren *et al.*, waarop deze richtlijn gebaseerd is, onderstreept het belang van kwaliteit van leven, doordat verandering in kwaliteit van leven gekozen is als eerste primaire uitkomstmaat. [van Zuuren 2019] Echter, van de 152 geïnccludeerde studies rapporteerden slechts 22 de verandering in kwaliteit van leven. Dit zijn er wel 19 meer dan in de review uit 2011, hetgeen impliceert dat onderzoekers dit steeds vaker een belangrijke uitkomstmaat vinden. Gebruikte instrumenten voor het meten van kwaliteit van leven waren RosaQoL (11 studies), DLQI (10 studies), EQ-5D, een generieke vragenlijst (2 studies), Skindex (1 studie), en voor oculaire rosacea de Ocular Surface Disease Index (OSDI) (3 studies).

De gebruikte instrumenten zijn divers van aard. De RosaQoL (een 21-item schaal) is tot op heden het enige rosacea-specifieke instrument. Er zijn twee belangrijke beperkingen van de RosaQoL. [Tan 2017, Tan 2018] Ten eerste is de minimal important difference (MID) niet vastgesteld, waardoor interpretatie van veranderingen niet mogelijk is; ten tweede zijn sommige kenmerken zoals phymas niet opgenomen in de 21 items. [van Zuuren 2019] Van de DLQI (een 10-item vragenlijst), die weliswaar dermatologie-specifiek is, is wel de MID bekend (geschat tussen 2,5 en 5). [Batra 2008, Batra 2015] De DLQI wordt mede daardoor en vanwege makkelijke toepasbaarheid in de klinische praktijk, het meest gebruikt in rosacea studies. Ook de Skindex vragenlijst is dermatologie-specifiek, maar hiervan is de MID niet

vastgesteld. De EQ-5D, een generiek instrument om kwaliteit van leven te meten, omvat vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/klachten en stemming). Generieke vragenlijsten zijn meer geschikt als aanvulling op dermatologie- of ziekte-specifieke vragenlijsten. De OSDI is een ziekte-specifieke vragenlijst voor droge ogen en is dus niet geschikt voor cutane rosacea.

Gezien de impact van rosacea op kwaliteit van leven is het van groot belang dit aspect mee te wegen in de behandelopties van rosacea. [van Zuuren 2019] Hoewel kwaliteit van leven samenhangt met de ernst van de rosaceaklachten, betekent dit niet automatisch dat wanneer de klachten verminderen, de kwaliteit van leven evenredig verbetert. [van Zuuren 2019] Zo stellen internationale rosacea-experts in het rapport 'Rosacea: beyond the visible' dat het reduceren van de klachten tot 'clear' (een 'Investigator Global Assessment' van 0) het doel moet zijn van de behandeling, maar dat daarmee het negatieve effect van het hebben van rosacea op iemands kwaliteit van leven niet meteen verdwijnt. [Rosacea: Beyond the visible 2018] Rosacea kan impact hebben op het zelfbeeld, en ook de therapie zelf heeft impact. Dit verandert niet zomaar. In dit onderzoek waaraan 710 mensen met rosacea meededen, gaf 82% aan dat ze ondanks behandeling niet het gevoel hadden rosacea onder controle te hebben. Op basis van de DLQI gaf maar liefst een derde aan dat ze een zeer grote tot extreem grote impact op kwaliteit van leven ervoeren door hun rosacea. Er werd gesteld dat er een 'mismatch' bestaat tussen wat patiënten voelen en wat artsen horen. Artsen overschatten de impact van symptomen en verschijnselen van rosacea, maar onderschatten de minder zichtbare symptomen en gevolgen. Daarom is het van belang om in gesprek te gaan en te blijven met de patiënt, en al diens noden te adresseren, om aldus door middel van 'Samen Beslissen' te komen tot de behandeling die het beste past bij de individuele patiënt. [Schaller 2017, van Zuuren 2019]

Angst en depressie

De meest voorkomende klachten met betrekking tot het emotioneel functioneren zijn angst en depressie. De associatie tussen rosacea en depressie en angststoornissen is onderzocht door Egeberg *et al.* op basis van het Deens nationaal gezondheidsregister. [Egeberg 2016] Data van alle volwassen Denen over de jaren 1997-2011 (4.632.341 personen) werden geïnccludeerd, waarvan 30.725 milde rosacea hadden en 24.712 matig-tot-ernstig. Zowel bij mild als matig-tot-ernstig rosacea is het risico op depressie en angststoornissen verhoogd. Bij milde rosacea was de Incidence Risk Ratio (IRR) voor depressie 1,89 (95% BI 1,82 tot 1,96) en voor angststoornissen 2,04 (95% BI 1,96 tot 2,12). Bij matig-tot-ernstige rosacea was dat respectievelijk IRR 1,80 (95% BI 1,75 tot 1,86) en IRR 1,98 (95% BI 1,91 tot 2,05). Er is dus weinig verschil tussen het vóórkomen van depressie en angststoornissen bij patiënten die milde klachten hadden en bij patiënten die ernstige klachten hadden. .

Overige overwegingen

Rosacea heeft een significante impact op de kwaliteit van leven. Behandelaren moeten dit mee laten wegen in de keuze van de behandeling en het streven van de behandeling moet zijn om de symptomen te reduceren tot een globale ernstscore van 0 (geen symptomen). Echter, de kwaliteit van leven van mensen met rosacea is niet alleen afhankelijk van de symptomen. Ook de behandeling zelf heeft invloed, bijvoorbeeld het dagelijks moeten smeren met lokale middelen en/of het innemen van systemische middelen en de mogelijke bijwerkingen ervan. Het vermijden van triggers, zoals zonlicht of bepaalde voedingsmiddelen, kan ook impact hebben op de kwaliteit van leven, evenals het moeten camoufleren van rosacea. Het is voor behandelaren belangrijk om zich daar bewust van te zijn.

Op dit moment zijn er geen geschikte gevalideerde vragenlijsten beschikbaar die in de klinische praktijk kunnen worden gebruikt om op een eenvoudige manier de kwaliteit van leven vast te stellen. Derhalve is het voor behandelaren van belang om naast het *a vue* beoordelen van de effectiviteit van de therapie, de patiënt te vragen naar de ervaren kwaliteit

van leven. Dit kan door expliciet te vragen naar de tevredenheid over de behandeling, zowel werking als bijwerking, naar sociaal en professioneel functioneren, en naar algemeen psychisch welbevinden. Bij de overwegingen voor een behandelkeuze dient mede met dit aspect van het leven met rosacea rekening gehouden worden.

Aanbevelingen

Op dit moment is er voor rosacea geen geschikte vragenlijst om gevalideerd en eenvoudig de kwaliteit van leven in de klinische praktijk vast te stellen. Aanbevolen wordt om in de praktijk te vragen naar kwaliteit van leven (waarbij men de patiënt specifiek vraagt naar wat de belangrijkste klacht is), tevredenheid met de therapie, sociaal en professioneel functioneren, en het algemeen psychisch welbevinden. Mogelijk kan op basis daarvan de therapie geoptimaliseerd worden.

Literatuur

- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-1035.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Br J Dermatol* 2015;230:27-33.
- Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology* 2016;232:208-13
- Halioua B, Cribier B, Frey M, et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:163-8.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:465-71.
- Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:431-8.
- Tan J, Berg M, Gallo RL, Del Rosso JQ. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol* 2018;179:741-6.
- Tan J, Steinhoff M, Bewley A, Gieler U. Rosacea: Beyond the visible online report, BMJ Hosted Website (<http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>). Laatst geraadpleegd: februari 2019.
- van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2015;95:395-400.
- van 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; 181:65-79.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Lack of 'appropriately assessed' patient-reported outcomes in randomized controlled trials assessing the effectiveness of interventions for rosacea. *Br J Dermatol* 2012;168:442-4.

Zelfzorg bij rosacea

Uitgangsvraag

Wat kan geadviseerd worden ten aanzien van zelfzorg bij rosacea?

Advies

Goede behandeling van rosacea bestaat allereerst uit een duidelijke uitleg over het chronische karakter van de aandoening, het vermijden van provocerende factoren, zogenoemde triggers ([Tabel 4](#)), en adviezen over zelfzorg ([Tabel 7](#)). [Asai 2016, Del Rosso 2005, Elewski 2011, van Zuuren 2017] Deze informatie komt ook tegemoet aan de behoefte zelf invloed uit te kunnen oefenen op het ziekteproces. Hoewel er geen gerandomiseerde onderzoeken bestaan naar het effect van goede huidverzorging, bestaan er op theoretische gronden (bij rosacea is o.a. de barrièrefunctie van de huid aangetast) en op basis van klinische ervaring redenen om adviezen over zelfzorg en huidverzorging te geven. Dit wordt ondersteund door consensusartikelen en richtlijnen over rosacea. [Asai 2016, Schaller 2017, Two 2015, van Zuuren 2017]

Tabel 7. Algemene maatregelen en adviezen over zelfzorg en huidverzorging

• Probeer (eventueel met behulp van een dagboekje) de triggers te identificeren die de rosacea kunnen verergeren (bijv. cosmetica, weersomstandigheden, inspanning, geneesmiddelen, pittig gekruid voedsel). • Vermijd deze triggers zoveel mogelijk.
• Vermijd zoveel mogelijk blootstelling aan zonlicht in het gezicht. • Gebruik dagelijks zonnebrandcrème die tegen UVB en UVA beschermt met een beschermingsfactor ≥ 15 SPF. Fysische filters met titaniumdioxide of zinkoxide geven de minste irritatie.
• Maak tenminste eenmaal daags het gezicht schoon met een mild zeepvrij reinigingsproduct, en spoel dat product ook weer goed af met lauw warm water en dep de huid droog (gebruik geen ruwe washand, liever een zachte wattenschijf of de handen).
• Afhankelijk van de voorkeur van de patiënt kan een goed hydraterende, niet-vette crème als dagcrème gebruikt worden.
• Om roodheid, pukkels en puistjes te camoufleren kan een “foundation” (vloeibare of minerale make up) en/of “concealer” (voor camouflage) op waterbasis (dus olie-vrij) gebruikt worden.
• Vermijd de volgende huidverzorgingsproducten: ○ Waterproof make-up ○ Huid tonics, toners en adstringenten (die alcohol, menthol, pepermunt, kamfer, toverhazelaar, lavendel of eucalyptus olie kunnen bevatten). ○ Cosmetica die natriumlaurylsulfaat, parfum, fruitzuren of glycolzuur bevatten. ○ Exfoliatieve crèmes (zogenoemde scrub creams), scrubs en reinigingsborstels

Aangepast naar Elewski et al. 2011, Two et al. 2015 en Van Zuuren 2017 [Elewski 2011, Two 2015, van Zuuren 2017]

Overige overwegingen

Hoewel er geen gerandomiseerde studies zijn verricht naar het effect van zelfzorg bij rosacea, is het de mening van de werkgroep, op basis van theoretische overwegingen en klinische ervaring, dat vermijden van triggers en toepassen van algemene maatregelen bijdragen aan verbetering van het ziektebeeld. Naast het feit dat deze zelfzorg naar de mening van de werkgroep effectief is, kan het de patiënt mogelijk een gevoel van controle en het gevoel ‘er zelf iets aan te kunnen doen’ geven. Het voorlichten van patiënten over deze zelfzorg is daarom onontbeerlijk. Daarbij dient te worden opgemerkt dat er inzake triggers (zie [Tabel 4](#)) geen algemeen geldende adviezen kunnen worden gegeven, aangezien die zeer persoonlijk van aard kunnen zijn. Het bijhouden van een zogenoemd trigger-dagboek kan patiënten helpen de voor hen geldende ziekte-verergerende of uitlokkende factoren op te sporen. Wat betreft algemene maatregelen (zie [Tabel 7](#)) zoals blootstellen van de huid

aan zonlicht of irritantia (cosmetica, persoonlijke verzorging) zijn deze wel algemeen geldig. Om de voorlichting aan patiënten te faciliteren kan de NVDV patiëntenfolder Rosacea (beschikbaar via www.nvdv.nl) meegegeven worden, waarin naast uitleg over rosacea en de behandeling ervan, ook adviezen worden gegeven over triggers en algemene maatregelen. Ook op www.thuisarts.nl kunnen patiënten informatie vinden over de behandeling en zelf te nemen maatregelen.

Vanwege de forse impact van rosacea op de kwaliteit van leven van de patiënt (zie [Hoofdstuk Kwaliteit van Leven](#)) is zorg noodzakelijk die aansluit op de specifieke klachten, wensen en behoeften van de patiënt, zowel fysiek als mentaal. Naast zorg door een arts en de door de patiënt zelf uitgevoerde zelfzorg, is het de mening van de werkgroep dat een huidtherapeut van toegevoegde waarde kan zijn. Met name bij patiënten die behoefte hebben aan nadere adviezen en begeleiding bij zelfzorg, moeite hebben met zelfzorg, en/of veel vragen hebben over zelfzorg. Huidtherapeuten hebben meer tijd voor een patiënt en kunnen daardoor nadere uitleg geven over het ziektebeeld, kunnen helpen bij het identificeren van triggers, kunnen behulpzaam zijn bij het geven van huidverzorgingsadvies en kunnen helpen bij de keuze voor zelfzorgproducten.

Er zijn diverse klinieken die aangeven gespecialiseerd te zijn in rosacea en effectieve behandelingen te kunnen aanbieden. Deze behandelmethodes zijn soms 'geheim', niet transparant en worden niet ondersteund door gerandomiseerde studies of andere wetenschappelijke publicaties zoals case-reports/series. De werkgroep kan hierover dan ook op dit moment geen gefundeerde uitspraak doen.

Indien een zorgverlener de patiënt wil wijzen op de toegevoegde waarde van de huidtherapeut zijn twee nadere dingen van belang. Gezien de diversiteit in het aanbod is het van belang de patiënt aan te bevelen om naar een KP-geregistreerde huidtherapeut te gaan die lid is van de NVH. Verder is van belang de patiënt erop te wijzen dat huidtherapie niet in de basisverzekering zit, maar wel in sommige aanvullende verzekeringen (polis afhankelijk). Het is vervolgens aan de patiënt om een keuze te maken die het meest passend en gewenst is.

Aanbevelingen

We bevelen aan patiënten voor te lichten over zelfzorg bij rosacea, waaronder algemene maatregelen en het vermijden van triggers. Deze voorlichting kan mede gefaciliteerd worden door (schriftelijke) voorlichtingsmaterialen, zoals de NVDV patiëntenfolder Rosacea.

Overweeg indien patiënten behoefte hebben aan adviezen ten aanzien van zelfzorg, moeite hebben met zelfzorg, of veel vragen hebben over zelfzorg, te verwijzen naar een geregistreerde (kwaliteitsregister paramedici) huidtherapeut. Hierbij moet vermeld worden dat de behandeling niet vergoed wordt uit de basisverzekering maar soms wel uit een aanvullende verzekering (polis afhankelijk).

Literatuur

- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. J Cutan Med Surg 2016;20:432-45.
- Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. Cutis 2005;75(Suppl):17-21.
- Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:188-200.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol 2017;176:465-71.
- Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol 2015;72:761-70.
- van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med 2017;377:1754-64.

Lokale therapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van lokale middelen bij de behandeling van patiënten met rosacea?

Subvragen

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van brimonidine in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van oxymetazoline in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal ivermectine in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal ivermectine in vergelijking met lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?
- Wat is effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur in vergelijking met lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?
- Wat is de plaats van overige lokale therapieën bij de behandeling van rosacea?

Brimonidine

Uitgangsvraag

Wat is effectiviteit en veiligheid van brimonidinegel in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Brimonidine, een α_2 adrenerge agonist, heeft een vasoconstrictief effect op dermale vaten en is in staat diffuus persisterend erytheem tijdelijk te reduceren. Het middel heeft geen effect op teleangiëctasieën en geen anti-inflammatoire werking. [Fowler 2012]

Brimonidine 3,3 mg/g gel, overeenkomend met 0,5% brimonidine tartraat, is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten. [SmPC tekst] Het wordt éénmaal daags dun aangebracht op het gelaat (voorhoofd, neus, kin en elke wang). Het vasoconstrictief effect treedt ongeveer dertig minuten na applicatie op, piekt tussen de 3-6 uur, waarna het effect weer afneemt. [SmPC tekst]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Twee gerandomiseerde dubbelblinde studies met laag risico op bias (totaal 553 patiënten), onderzochten de werkzaamheid van 0,5% brimonidine tartraat gel bij persisterend erytheem, als onderdeel van rosacea. [Fowler 2013 (2 studies)] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 298-304. Zie blz. 602-3 Summary of Findings Table 1 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In de systematische review, waarin deze studies werden geïnccludeerd, bleek dat 114/277 (41%) van de patiënten in de brimonidine groep een reductie van erytheem rapporteerden, versus 54/276 (20%) in de vehikel groep (risk ratio (RR) 2,11, 95% BI 1,60 tot 2,78; $P < 0,00001$; $I^2 = 0\%$; number needed to treat (NNT) = 5). [Fowler 2013, van Zuuren 2019] Reductie van erytheem trad binnen 30 minuten op na applicatie, met een maximum na drie tot zes uur waarna het effect geleidelijk verminderde. Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de brimonidine groep werden in 88/277 (31,8%) van de patiënten een bijwerking gerapporteerd versus 68/276 (24,6%) in de vehikel groep (RR 1,29, 95% BI 0,98 tot 1,69; $I^2 = 0\%$). [Fowler 2013, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk, er was één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen in de brimonidine groep omvat (1,25). Directe bijwerkingen waren erytheem, jeuk, branden en flushing. Er werd in deze twee studies geen reversibele verergering van het erytheem gezien na staken van de behandeling.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies. Er werd slechts gemeld dat er geen toename in ernst was. [Fowler 2013, van Zuuren 2019]

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

De resultaten van de behandelaars waren in overeenstemming met die van de patiënten. Er werd een reductie van erytheem gezien bij 121/277 (43,7%) van de patiënten in de brimonidine groep vergeleken met 55/276 (19,9%) in de vehikel groep (RR 2,21, 95% BI 1,41 tot 3,46; $P = 0,0005$; $I^2 = 62\%$; NNT = 4). [Fowler 2013, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Deze werd niet onderzocht in de studies. Er werd slechts gemeld dat er geen toename in ernst van laesies was. [Fowler 2013, van Zuuren 2019]

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Na 30 minuten rapporteerden 75/277 (27,1%) patiënten in de brimonidine groep een verbetering van het erytheem ten opzichte van 44/276 (15,9%) met vehikel (RR 1,70, 95% BI 1,16 tot 2,48; $P = 0,007$; $I^2 = 23\%$; NNT = 9). [Fowler 2013, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van brimonidinegel op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
---	---

Hoog	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Brimonidine gel vermindert in vergelijking met vehikel erytheem volgens de patiënten. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Brimonidine gel heeft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Deze werd niet onderzocht in de studies. Er werd slechts gemeld dat er geen toename in ernst was. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Brimonidine gel vermindert in vergelijking met vehikel erytheem volgens de behandelaars. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Deze werd niet onderzocht in de studies. Er werd slechts gemeld dat er geen toename in ernst van de laesies was. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Brimonidine gel vermindert in vergelijking met vehikel erytheem binnen 30 minuten na applicatie. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van brimonidinegel op remissie duur. Er was geen rebound of tijdelijke verergering van erytheem na staken behandeling. <i>Fowler 2013, van Zuuren 2019</i>
---	--

Overige overwegingen

Erytheem blijkt uit diverse publicaties als stigmatiserend te worden ervaren en kan leiden tot bijvoorbeeld een laag gevoel van eigenwaarde en angst voor sociale situaties, dus potentiële behandelingen zijn wenselijk. [Bewley 2016, Fowler 2015, Halioua 2017, Oussedik 2017, Rosacea: Beyond the visible report 2018]

Bij gebruik van brimonidinegel wordt echter slechts in de minderheid van de patiënten vermindering van erytheem gezien. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. [Fowler 2013, van Zuuren 2019] Hoewel niet gerapporteerd in de beschreven studie van Fowler *et al.*, werd reversibele verergering van het erytheem na staken van de behandeling wel vermeld in andere studies bij 10 tot 20% van de patiënten, meestal in de vorm van paradoxaal erytheem, of rebound erytheem (doorgaans na vijf applicaties). [Fowler 2012, Lowe 2016, Moore 2014, Routt 2014] In de klinische praktijk in de tweede lijn is de ervaring van de werkgroep dat het optreden van paradoxaal of rebound erytheem mogelijk vaker voorkomt dan in 10-20% van de patiënten.

Brimonidinegel wordt niet vergoed op basis van een farmaco-economische analyse van het Zorginstituut Nederland uit 2015. [Zorginstituut 2015] Een standaardverpakking van 30g (maximale dosis 1g per dag) kost ongeveer 44 euro, exclusief afleverkosten.

[Medicijnkosten.nl] Het kostenaspect is daardoor een barrière voor het behandelen met brimonidine.

Echter, er kunnen zich bij patiënten situaties voordoen (bijvoorbeeld sociale gelegenheden, werk) waarbij vermindering van het erytheem dringend gewenst is en camouflage niet mogelijk of wenselijk is. Aangezien brimonidinegel snel werkt, geen inductietijd en gewenning kent, en het effect tijdelijk is, kan het in die specifieke situaties mogelijk van meerwaarde zijn voor de patiënt. In dat geval kan 'gebruik indien nodig' een optie zijn, waarbij tevens de kans op mogelijke reboundeffecten kan worden verkleind. De arts kan aldus met de patiënt de mogelijke voordelen en de nadelen bespreken, waarbij het uiteindelijk aan de patiënt is om te beslissen of voor hem/haar de kosten per applicatie opwegen tegen de baten. Wel is het dan van belang dat de arts de patiënt adviseert het eerst uit te proberen, aangezien de (vasoconstrictieve) effecten zeer lokaal zijn en de grootte van het effect van tevoren niet in te schatten is.

Aanbevelingen

Overweeg brimonidinegel eenmaal daags als therapeutische optie bij het tijdelijk reduceren van erytheem bij rosacea. Bespreek daarbij dat de voordelen mogelijk niet opwegen tegen de nadelen, aangezien met brimonidinegel slechts bij een gedeelte van de patiënten een bevredigend resultaat wordt bereikt, het mogelijk erytheem kan verergeren en het tevens met kosten gepaard gaat.

Oxymetazoline

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van oxymetazolinecrème in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Oxymetazoline, ook een α_2 adrenerge agonist, heeft eveneens een vasoconstrictief effect op dermale vaten en is in staat diffuus persisterend erytheem tijdelijk te reduceren. Ook dit middel heeft geen effect op teleangiëctasieën en geen anti-inflammatoire werking. [Baumann 2018, Kircik 2018]

Oxymetazoline 1% hydrochloride crème is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten. [Vertaalde FDA tekst] Het piek-effect ligt op drie uur na applicatie, waarna het effect geleidelijk afneemt. [Baumann 2018, Kircik 2018] Momenteel is oxymetazoline 1% hydrochloride crème alleen in de VS geregistreerd.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

In twee gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studies (totaal 885 patiënten) met onduidelijk risico op bias werd 1% oxymetazoline hydrochloride crème (*nog niet verkrijgbaar in Nederland*) vergeleken met vehikel. [Baumann 2018, Kircik 2018] Voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 157-60 en 338-41. Zie blz. 604-5 Summary of Findings Table 2 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In de systematische review, waarin deze studies werden geïnccludeerd, bleek dat 99/446 (22%) van de patiënten in de oxymetazoline groep een reductie van erytheem rapporteerden versus 59/439 (13,4%) in de vehikel groep (RR 1,65, 95% BI 1,23 tot 2,21; $P < 0,0009$; $I^2 = 0\%$; NNT = 11). [Baumann 2018, Kircik 2018, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias omdat voor beide studies allocation concealment en blinding een onduidelijk risico op bias lieten zien.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de oxymetazoline groep werd in 94/446 (21,1%) patiënten een bijwerking gerapporteerd versus 70/439 (15,9%) in de vehikel groep (RR 1,32, 95% BI 0,97 tot 1,78; $I^2 = 13\%$). [Baumann 2018, Kircik 2018, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk, er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen in de oxymetazoline groep (1,25) omvat. We hebben ervoor gekozen niet ook nog voor risico op bias af te waarderen omdat we niet twee keer wilden afwaarderen en de studie wel dubbelblind was uitgevoerd. Genoemde bijwerkingen waren dermatitis ter plaatse van applicatie, jeuk, erytheem en verergering van de inflammatoire laesies. Er werd in deze twee studies tijdens de 29 dagen follow-up bij zes mensen in de oxymetazoline groep en bij twee in de vehikel groep een reversibele verergering van het erytheem gezien na staken van de behandeling.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

De resultaten van de behandelaars waren in overeenstemming met die van de patiënten. Bij 186/446 (41,7%) van de patiënten in de oxymetazoline groep werd een reductie van erytheem gezien vergeleken met 104/439 (23,7%) in de vehikel groep (RR 1,76, 95% BI 1,44 tot 2,15; $P < 0,00001$; $I^2 = 0\%$; NNT = 6). [Baumann 2018, Kircik 2018, van Zuuren 2019]

Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias omdat voor beide studies allocation concealment en blinding een onduidelijk risico op bias lieten zien.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van oxymetazolinecrème op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Oxymetazolinecrème vermindert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk enigszins erytheem volgens patiënten. <i>Baumann 2018, Kircik 2018, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Oxymetazolinecrème heeft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Baumann 2018, Kircik 2018, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van oxymetazolinecrème op globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars. Er zijn geen data bekend.

Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Oxymetazolinecrème vermindert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk erytheem volgens de behandelaars. <i>Baumann 2018, Kircik 2018, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van oxymetazolinecrème op reductie van het aantal laesies. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van oxymetazolinecrème op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van oxymetazolinecrème op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Erytheem blijkt uit diverse publicaties als stigmatiserend te worden ervaren en kan leiden tot bijvoorbeeld een laag gevoel van eigenwaarde en angst voor sociale situaties. Potentiële behandelingen zijn dus wenselijk. [Bewley 2016, Fowler 2015, Halioua 2017, Oussedik 2017, Rosacea: Beyond the visible report 2018]

Oxymetazolinecrème heeft in de behandeling van erytheem eenzelfde plaats als brimonidinegel; beide zijn uit dezelfde farmacologische klasse. Ook met oxymetazoline wordt een significante reductie in erytheem bereikt, maar dat is slechts in een minderheid het geval. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. In vergelijking met brimonidinegel wordt met oxymetazolinecrème bij 22% een 2-staps-verbetering van erytheem bereikt volgens de patiënt op een schaal van 0 tot 4, terwijl dat met brimonidine 41% is. Het aantal patiënten dat een bijwerking van oxymetazolinecrème ervaart is vergelijkbaar met het aantal patiënten in de controle groep. Ook hier kunnen mensen klachten krijgen van een reversibel reboundfenomeen zoals bij brimonidinegel.

Aangezien cutane oxymetazoline nog niet op de markt is in Nederland, is er vooralsnog geen plaats voor een behandeling met oxymetazolinecrème. Mocht oxymetazolinecrème wel beschikbaar komen, dan hangt de plaatsbepaling mede af van de vergoedingsstatus.

Hoewel er geen head-to-head studies beschikbaar zijn die de effectiviteit en veiligheid van oxymetazolinecrème vergelijken met brimonidinegel, lijkt het op basis van het huidige bewijs voor de hand liggend dat brimonidinegel de voorkeur geniet boven oxymetazolinecrème. Een eventuele plaatsbepaling, mits het middel beschikbaar is, zou kunnen zijn dat oxymetazolinecrème overwogen kan worden indien brimonidine gel niet effectief (genoeg) is gebleken. In het gesprek tussen arts en patiënt dient duidelijk gemaakt te worden wat de mogelijke voor- en nadelen van oxymetazolinecrème kunnen zijn, zodat een overwogen keuze kan worden gemaakt voor zowel het toe te passen middel (oxymetazoline of brimonidine) als de applicatiefrequentie. Ook dan geldt, in overeenstemming met brimonidinegel, dat de arts adviseert het eerst uit te proberen, aangezien de

(vasoconstrictieve) effecten zeer lokaal zijn en de grootte van het effect van tevoren niet in te schatten is.

Aanbevelingen

Op dit moment is er geen plaats voor een behandeling van erytheem bij rosacea met oxymetazolinecrème. Indien oxymetazolinecrème beschikbaar komt, overweeg het als therapeutische optie als brimonidinegel niet het gewenste effect heeft. Bespreek daarbij dat de voordelen mogelijk niet opwegen tegen de nadelen.

Lokaal ivermectine

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal ivermectine in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Ivermectine heeft breedspectrum anti-parasitaire eigenschappen. Daarnaast is in meerdere preklinische onderzoeken het anti-inflammatoire effect van ivermectine aangetoond. [Deeks 2015, Layton 2013, Schaller 2017, Stein 2014, Yan 2011, Zhang 2008] Ivermectine 10 mg/g crème is geïndiceerd voor lokale behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea (papulopustuleus) bij volwassen patiënten. [SmPC tekst] De crème wordt éénmaal daags dun aangebracht op het gelaat (voorhoofd, kin, neus en elke wang).

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Twee gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studies met een laag risico op bias [Stein 2014] en één niet gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studie met een onduidelijk risico op bias [EUCTR2010-018319-13-DE] vergeleken lokaal ivermectine 1% crème met vehikel (totaal 1581 patiënten). Voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 273-5 en 484-9. Zie blz. 612-3 Summary of Findings Table 5 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

In de twee studies van Stein 2014 werd naar kwaliteit van leven gekeken. Meer patiënten in de groepen behandeld met lokaal ivermectine ervoeren verbetering in kwaliteit van leven dan in de groepen die behandeld werden met vehikel. Aan het eind van de studie vonden 467/910 (51,3%) patiënten die behandeld werden met lokaal ivermectine dat hun rosacea geen negatieve impact (meer) had op hun kwaliteit van leven vergeleken met 153/461 (33,2%) in de vehikel groep (RR 1,55, 95% BI 1,34 tot 1,79; $P < 0,00001$; $I^2 = 0\%$; NNT = 6). [Stein 2014, van Zuuren 2019] In beide groepen werd een daling in zowel DLQI als RosaQoL scores gezien. Het verschil tussen de mensen die behandeld werden met lokaal ivermectine vergeleken met de vehikel groep was weliswaar statistisch significant in het voordeel van lokaal ivermectine, maar het verschil was niet klinisch belangrijk (de minimal important difference (MID) van DLQI wordt geschat tussen 2,5 en 5 [Basma 2008, Basma 2015] en is voor de RosaQoL onbekend). Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Een goede tot uitstekende verbetering werd gerapporteerd door 615/910 (67,6%) patiënten die met lokaal ivermectine werden behandeld vergeleken met 169/461 (36,7%) patiënten die

met vehikel werden behandeld (RR 1,84, 95% BI 1,62 tot 2,09; $P < 0,00001$; $I^2 = 0\%$; NNT = 3). [Stein 2014, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de groep behandeld met lokaal ivermectine rapporteerden 62/1050 (5,9%) patiënten een bijwerking vergeleken met 45/567 (7,9%) in de groep behandeld met vehikel (RR 0,83, 95% BI 0,54 tot 1,28; $I^2 = 26\%$). [EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019] Bijwerkingen die genoemd werden waren branderigheid van de huid, jeuk en droge huid. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel potentieel minder (0,75) als potentieel meer bijwerkingen (1,25) in de lokaal ivermectine groep omvat.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Een globale score (0 = 'clear' tot 4 = 'severe') van 'clear' of 'almost clear' door de onderzoekers werd in de eerste studie van Stein 2014 gezien in 173/451 (38,4%) patiënten behandeld met lokaal ivermectine versus 27/232 (11,6%) van de patiënten behandeld met vehikel (RR 3,30, 95% BI 2,27 tot 4,79; $P < 0,00001$; NNT = 4). [Stein 2014] In de tweede studie van Stein 2014 waren deze getallen 181/459 (39,4%) versus 43/229 (18,8%) respectievelijk (RR 2,10, 95% BI 1,57 tot 2,81; $P < 0,00001$; NNT = 5). [Stein 2014] In de derde studie werd deze uitkomstmaat anders gemeten, namelijk als behandelingsucces (2-staps verbetering op globale schaal van 0-4) en waren de getallen 58/104 (55,8%) vergeleken met 36/106 (34,0%) (RR 1,64, 95% BI 1,20 tot 2,25; $P = 0,002$; NNT = 5). [EUCTR2010-018319-13-DE] De resultaten van de drie studies werden niet samengenomen in verband met een hoge mate van inconsistentie ($I^2 = 76\%$). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor inconsistentie.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie
Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Het gemiddelde verschil (MD) in vermindering van het aantal laesies (1581 patiënten) was -8,09 (95% BI -9,82 tot -6,35; $P < 0,00001$; $I^2 = 52\%$) in het voordeel van lokaal ivermectine. [EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze uitkomstmaat werd in geen van de studies beoordeeld. Echter op basis van interim data werd in de drie studies een aantoonbaar verschil gezien na vier weken behandeling. [EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

Hoog	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
	Lokaal ivermectine verhoogt in vergelijking met vehikel het aantal patiënten dat ervaart dat rosacea geen negatieve impact (meer) heeft op hun kwaliteit van leven. Al zijn de data statistisch significant in het voordeel van lokaal ivermectine, het verschil lijkt niet klinisch belangrijk.
	<i>Stein 2014, van Zuuren 2019</i>

Hoog	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Lokaal ivermectine verbetert in vergelijking met vehikel rosacea volgens de patiënten. <i>Stein 2014, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Lokaal ivermectine heeft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal ivermectine verbetert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk rosacea volgens de behandelaars. <i>EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal ivermectine op reductie van erytheem en/of teleangiëctasieën. Er zijn geen data bekend.
Hoog	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Lokaal ivermectine vermindert in vergelijking met vehikel het aantal laesies. <i>EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van lokaal ivermectine is in vergelijking met vehikel na ongeveer vier weken zichtbaar. <i>EUCTR2010-018319-13-DE, Stein 2014, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal ivermectine op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Een groot gedeelte van de patiënten behandeld met lokaal ivermectine ervaart een goede tot uitstekende verbetering van hun rosacea met evenveel bijwerkingen in vergelijking met het vehikel. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Ivermectinecrème hoeft slechts 1dd aangebracht te worden in tegenstelling tot metronidazol en azelaïnezuur die beide 2dd gedoseerd moeten worden. Ivermectine kan een welkom alternatief vormen na voorafgaand langdurig gebruik van metronidazol. In Nederland is ivermectinecrème verkrijgbaar in tubes van 30 en 60 gram waarbij voor de patiënt een eigen bijdrage van €13,70 geldt per 30 gram. [Medicijnkosten.nl] Een tube van 30 gram kost € 24,40 exclusief afleverkosten. De reden voor de eigen bijdrage is dat cutane metronidazol en cutane ivermectine in het Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem (GVS) zijn geclusterd op bijlage 1A (0D06BXADC), met beide een standaarddosering van 1 g. Echter, de dagdosering van metronidazol is 2 g (in verband met 2dd 1 g) en die van ivermectine 1 g (1dd). Daardoor zijn de kosten per dag nagenoeg gelijk. Naar de mening van de werkgroep dient dit in het GVS aangepast te worden. Niet alleen doet dit recht aan de het doseren van de middelen, maar het neemt zo ook de hindernis weg om te komen tot de beste lokale therapie voor papels en pustels bij rosacea. Zoals blijkt uit het subhoofdstuk '[Lokaal ivermectine versus lokaal metronidazol](#)', is ivermectine waarschijnlijk iets effectiever dan metronidazol, terwijl de eenmaal daagse applicatiefrequentie ervan patiëntvriendelijker is, hetgeen mogelijk de therapietrouw verhoogt.

Het effect van lokale therapie zoals ivermectine kan verwacht worden na zes tot acht weken. [Asai 2016, Schaller 2017, van Zuuren 2019]

Aanbevelingen

We bevelen ivermectinecrème eenmaal daags aan voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea.

Lokaal metronidazol

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?

Inleiding

De werkzaamheid van lokaal metronidazol bij rosacea wordt toegeschreven aan zowel anti-inflammatoire als zogenaamde anti-oxidante eigenschappen, via het remmen van de productie, inactiveren en wegvangen van ROS (reactive oxygen species). [Bleicher 1987, Feldman 2014, McClellan 2000, Narayanan 2007] Metronidazol gel of crème is geïndiceerd voor de lokale behandeling van papels en pustels die gepaard gaan met rosacea. [SmPC tekst] Het wordt tweemaal daags dun aangebracht op de aangedane huid.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

De werkzaamheid en veiligheid van metronidazol 0,75% gel tweemaal daags, of 1% crème één- of tweemaal daags is onderzocht in negen gerandomiseerde gecontroleerde studies (totaal 1977 patiënten met papulopustuleuze rosacea), waarbij de studieduur varieerde van acht weken tot zes maanden. [Barnhorst 1996, Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983] Het risico op bias in de studies varieerde van laag tot onduidelijk. Voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 154-7, 168-72, 175-81, 184-6, 192-5, 209-11, 347-9 en

433-5. Zie blz. 606-8 Summary of Findings Table 3 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

De systematische review beschrijft drie studies met deze uitkomstmaat. Er was teveel heterogeniteit en één studie had een links-rechts vergelijkende studie opzet waardoor de data niet samengenomen (gepooled) konden worden. In de eerste studie vonden 43/50 (86,0%) patiënten zichzelf verbeterd met metronidazol vergeleken met 24/47 (51,1%) in de placebo groep (RR 1,68, 95% BI 1,25 tot 2,28; $P = 0,0007$; NNT = 3). [Bjerke 1989, van Zuuren 2019] In de tweede studie vonden 25/41 (61%) patiënten hun rosacea verbeterd door behandeling met metronidazol versus 8/40 (20%) met placebo (RR 3,05, 95% BI 1,57 tot 5,94; $P = 0,001$; NNT = 3). [Nielsen 1983, van Zuuren 2019] In de derde studie (met links-rechts vergelijking) vonden 28/37 (75,7%) patiënten de metronidazol zijde beter dan de placebo zijde en 4/37 (10,8%) vond de zijde behandeld met placebo meer verbeterd (RR 7). [Bleicher 1987, van Zuuren 2019] De kwaliteit van bewijs was laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (kleine aantallen patiënten) en één keer afgewaardeerd voor inconsistentie. Er werd besloten niet ook nog af te waarderen voor risico op bias omdat blinding wel gewaarborgd leek.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Zes studies evalueerden bijwerkingen. [Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Breneman 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983] In de groep die behandeld werd met metronidazol werd door 379/1375 (27,6%) patiënten een bijwerkingen gemeld vergeleken met 64/398 (16,1%) in de placebo groep (RR 1,19, 95% BI 0,94 tot 1,51; $I^2 = 0\%$). [van Zuuren 2019] De bijwerkingen waren mild en bestonden voornamelijk uit jeuk, huidirritatie en droge huid. De kwaliteit van bewijs was redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen (1,25) in de metronidazol groep omvat.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Volgens de behandelaars in drie studies verbeterden 94/195 (48,2%) patiënten die met metronidazol behandeld werden en 40/139 (28,8%) die met placebo behandeld werden (RR 1,98, 95% BI 1,29 tot 3,02; $P = 0,002$; $I^2 = 44\%$; NNT = 4). [Bjerke 1989, Breneman 1998, Nielsen 1983, van Zuuren 2019] De kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval breed was door het kleine totaal aantal patiënten. Er werd niet afgewaardeerd voor risico op bias omdat blinding wel gewaarborgd leek.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

In zeven studies werd naar het effect van lokaal metronidazol op erytheem gekeken. [Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983] Helaas ontbraken veelal standaarddeviaties of scores bij aanvang van de studies, behalve bij de studie van Koçak 2002. Hier werd een score van 0 tot 3 gebruikt (hoger is meer erytheem) en de 'mean difference' (MD) was -1,40 (95% BI -2,47 tot -0,33; $P = 0,01$) in het voordeel van metronidazol. Bijna alle overige studies lieten ook een grotere reductie van erytheem zien na behandeling met lokaal metronidazol. [Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Nielsen 1983] Voor meer precieze data zie bijlage 1, Data and Analyses 3.3, blz. 745-7. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (kleine aantallen patiënten, en samennemen (poolen) was niet

mogelijk door missende data). Er werd niet afgewaardeerd voor risico op bias omdat blinding wel gewaarborgd leek.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

In acht studies is gekeken naar het aantal laesies, echter standaarddeviaties ontbraken en de data waren niet normaal verdeeld (scheefheid/skewness). [Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983] De data-analyse in deze studies was dus potentieel onjuist, maar liet wel zien dat de reducties in de metronidazol groepen groter waren. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (kleine aantallen patiënten, en samennemen (poolen) was niet mogelijk door ontbrekende data). Er werd niet afgewaardeerd voor risico op bias omdat blinding wel gewaarborgd leek.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze uitkomstmaat werd in geen van de studies beoordeeld. Echter op basis van interim data werd in vijf studies een aantoonbaar verschil gezien na vier weken behandeling. [Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Nielsen 1983] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (kleine aantallen patiënten).

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Eén studie toonde aan dat indien er een remissie bereikt was met de combinatie van tetracycline oraal met lokaal metronidazol, continuering van het gebruik van lokaal metronidazol gedurende zes maanden in staat was om remissie te behouden. [Dahl 1998] In de groep die behandeld werd met lokaal metronidazol hadden 9/44 (20,5%) patiënten een terugval vergeleken met 18/44 (40,9%) in de vehikel groep gedurende de zes maanden dat de patiënten vervolgd werden (RR 0,50, 95% BI 0,25 tot 0,99; P = 0,05; NNT = 5). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Alhoewel de domeinen voor selectiebias onduidelijk waren en de methode van blinding niet vermeld werd, was er geen sprake van selectieve uitval van patiënten (attrition bias) noch van selectieve rapportage en daarom hadden we niet het gevoel dat er een belangrijk risico op bias was voor deze uitkomstmaat. Wel werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal metronidazol op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Lokaal metronidazol lijkt in vergelijking met placebo rosacea te kunnen verbeteren volgens de patiënten. <i>Bjerke 1989, Bleicher 1987, Nielsen 1983, van Zuuren 2019</i>

Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Lokaal metronidazol heeft in vergelijking met placebo waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal metronidazol verbetert in vergelijking met placebo waarschijnlijk rosacea volgens de behandelaars. <i>Bjerke 1989, Breneman 1998, Nielsen 1983, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal metronidazol vermindert in vergelijking met placebo waarschijnlijk enigszins erytheem volgens de behandelaars. <i>Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Lokaal metronidazol vermindert in vergelijking met placebo waarschijnlijk het aantal laesies. <i>Beutner 2005, Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Dahl 1998, Koçak 2002, Nielsen 1983, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van lokaal metronidazol is in vergelijking met placebo waarschijnlijk na ongeveer vier weken zichtbaar. <i>Bitar 1990, Bjerke 1989, Bleicher 1987, Breneman 1998, Nielsen 1983, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) Lokaal metronidazol handhaaft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk remissie langer na het bereiken van behandel succes. <i>Dahl 1998, van Zuuren 2019</i>

Overige overwegingen

Een groot gedeelte van de patiënten behandeld met lokaal metronidazol vonden hun rosacea verbeterd, hetgeen bevestigd werd door de behandelaars. Er waren niet of

nauwelijks meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. De 'overall' kwaliteit van bewijs is laag. Daarnaast, zoals blijkt uit het subhoofdstuk '[Lokaal ivermectine versus lokaal metronidazol](#)', is metronidazol waarschijnlijk iets minder effectief dan ivermectine, en met een tweemaal daagse applicatie minder patiëntvriendelijk. Echter vanwege de eigen bijdrage voor ivermectine (zie blz. 48), geniet metronidazol vooralsnog de voorkeur om optimale adherentie te kunnen faciliteren. Cutane metronidazol komt in de vorm van een gel en een crème. Beide kennen voor- en nadelen, en de specifieke omstandigheden en voorkeuren van de patiënt bepalen mede de keus. De huid wordt mogelijk vettig als de metronidazolcrème samen wordt gebruikt met dagcrèmes of indifferente middelen; gel droogt de huid sneller uit maar kan fijner zijn als men erna een zonlicht-beschermend middel wil aanbrengen.

Aanbevelingen

Overweeg metronidazolcrème/-gel tweemaal daags voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea. Bespreek met de patiënt waar diens voorkeur naar uitgaat.

Lokaal ivermectine versus lokaal metronidazol

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokaal ivermectine in vergelijking met lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Beide middelen zijn geregistreerd voor de behandeling van papels en pustels die gepaard gaan met rosacea. Lokaal ivermectine wordt éénmaal daags aangebracht en lokaal metronidazol wordt tweemaal daags aangebracht.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met laag risico op bias [Taieb 2015] en één studie met een onduidelijk risico op bias die (nog) niet gepubliceerd was [EUCTR2006-001999-29-20-HU] onderzochten deze vergelijking (totaal 1062 patiënten). Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 263-6 en blz. 500-3. Zie blz. 616-7 Summary of Findings Table 7 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Na 16 weken behandeling waren er 339/478 (70,9%) patiënten in de lokaal ivermectine groep die aangaven dat hun rosacea geen negatieve impact (meer) had op hun kwaliteit van leven vergeleken met 310/484 (64%) patiënten in de lokaal metronidazol groep (RR 1,11, 95% BI 1,01 tot 1,21; P = 0,02; NNT = 15). [Taieb 2015, van Zuuren 2019] In de groep behandeld met lokaal ivermectine werd een reductie van 5,18 gezien op de DLQI en in de groep behandeld met lokaal metronidazol was dat 3,92 (de minimal important difference van DLQI wordt geschat tussen 2,5 en 5 [Basma 2008, Basma 2015]). Een MID van 5 werd bereikt door 201/478 (42,1%) versus 153/484 (31,6%) respectievelijk (RR 1,33, 95% BI 1,12 tot 1,57; P = 0,0009; NNT = 10). Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Het betrouwbaarheidsinterval komt aan de onderkant dicht bij de lijn van geen verschil (1) en kruist aan de bovenkant de lijn van meer patiënten die een verbetering op kwaliteit van leven bereiken met lokaal ivermectine (1,25).

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In de lokaal ivermectine groep oordeelden 409/478 (85,6%) patiënten dat ze een goede tot uitstekende verbetering hadden aan het einde van de studie vergeleken met 362/484 (75%) patiënten in de lokaal metronidazol groep (RR 1,14, 95% BI 1,07 tot 1,22; $P < 0,0001$; NNT = 10). [Taieb 2015, van Zuuren 2019] Deze getallen komen overeen met de beoordelingen ten aanzien van verbetering in kwaliteit van leven. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Het betrouwbaarheidsinterval komt aan de onderkant dicht bij de lijn van geen verschil (1) en aan de bovenkant dicht bij meer patiënten die een verbetering van de ernst van rosacea rapporteerden met lokaal ivermectine (1,25).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Een bijwerking werd vermeld door 13/530 (2,5%) patiënten behandeld met lokaal ivermectine vergeleken met 7/532 (1,3%) patiënten behandeld met lokaal metronidazol (RR 1,78, 95% BI 0,72 tot 4,43; $I^2 = 0\%$). [Taieb 2015, EUCTR2006-001999-29-20-HU, van Zuuren 2019] De genoemde bijwerkingen waren mild van aard en bestonden uit huidirritatie, droogheid en overgevoeligheid. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen (1,25) in de ivermectine groep omvat.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Beide studies beoordeelden deze uitkomstmaat. [Taieb 2015, EUCTR2006-001999-29-20-HU] Een globale score van 'clear' of 'almost clear' door de onderzoekers werd gerapporteerd in 440/530 (83%) patiënten behandeld met lokaal ivermectine versus 395/532 (74,2%) met lokaal metronidazol (RR 1,12; 95% BI 1,06 tot 1,19; $P = 0,0003$; $I^2 = 0\%$; NNT = 11), wederom in het voordeel van lokaal ivermectine. [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Het betrouwbaarheidsinterval komt aan de onderkant dicht bij de lijn van 'geen verschil' (1) en aan de bovenkant dicht bij meer patiënten die volgens de behandelaars een verbetering van de ernst bereikten met lokaal ivermectine (1,25).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Slechts in één studie (100 patiënten) werden algemene opmerkingen gemaakt dat er geen statistisch significant verschil was wat betreft reductie in erytheem en dat er in beide groepen geen effect was op de teleangiëctasieën. [EUCTR2006-001999-29-20-HU] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

De gemiddelde daling in aantal inflammatoire laesies was 27,70 (SD 8,85) laesies in de lokaal ivermectine groep versus 23,60 (SD 8,23) in de lokaal metronidazol groep. Dit zijn forse reducties in beide groepen. Het gemiddelde verschil (MD) was -4,10 inflammatoire laesies (95% BI -5,18 tot -3,02; $P < 0,00001$). [Taieb 2015, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog. In de andere studie werd reductie als percentages gerapporteerd (70% versus 59,9% respectievelijk). [EUCTR2006-001999-29-20-HU]

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze uitkomstmaat werd in geen van de studies beoordeeld. Echter op basis van interim data werd in één studie een aantoonbaar verschil gezien in beide behandelarmen na zes weken behandeling. [Taieb 2015, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

In een 36 weken follow-up studie van Taieb 2015 werden patiënten gevolgd die aan het eind van de 16 weken 'clear' of 'almost clear' waren. Een terugval werd gezien als een

verslechtering in de globale score (Investigator Global Assessment ≥ 2 (mild)). 250/399 (62,6%) patiënten in de lokaal ivermectine groep kregen een terugval of verslechtering versus 245/358 (68,4%) met lokaal metronidazol (RR 0,92, 95% BI 0,83 tot 1,02). [van Zuuren 2019] De gemiddelde tijd tot terugval/verslechtering was 147 dagen voor lokaal ivermectine en 133,6 dagen voor lokaal metronidazol. Kwaliteit van bewijs is hoog.

Conclusies

Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) Lokaal ivermectine verhoogt in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk enigszins het aantal patiënten dat ervaart dat hun rosacea geen negatieve impact (meer) heeft op hun kwaliteit van leven. Zowel lokaal ivermectine als lokaal metronidazol verbeteren waarschijnlijk kwaliteit van leven volgens de patiënten. <i>Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Lokaal ivermectine verhoogt in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk enigszins het aantal patiënten dat een goede tot uitstekende verbetering van hun rosacea rapporteert. Zowel lokaal ivermectine als lokaal metronidazol geven volgens de patiënten waarschijnlijk een goede tot uitstekende verbetering van de ernst van rosacea. <i>Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Lokaal ivermectine heeft in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>EUCTR2006-001999-29-20-HU, Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal ivermectine verhoogt in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk enigszins het aantal patiënten dat een score van 'clear' of 'almost clear' van de behandelaars krijgt. Zowel lokaal ivermectine als lokaal metronidazol geven volgens de behandelaars waarschijnlijk een sterke globale verbetering van de ernst van rosacea. <i>EUCTR2006-001999-29-20-HU, Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>

Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal ivermectine heeft in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op vermindering erytheem of teleangiëctasieën. <i>EUCTR2006-001999-29-20-HU, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Lokaal ivermectine resulteert in vergelijking met lokaal metronidazol in een klein (positief) effect dat wellicht geen belangrijk verschil is in reductie van aantal laesies. Zowel lokaal ivermectine als lokaal metronidazol resulteren in belangrijke reducties van het aantal laesies. <i>EUCTR2006-001999-29-20-HU, Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van behandeling met zowel lokaal ivermectine als lokaal metronidazol is binnen zes weken zichtbaar. <i>Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) Lokaal ivermectine resulteert in vergelijking met lokaal metronidazol niet of nauwelijks in het aantal patiënten dat een terugval/verslechtering krijgt van de rosacea. De gemiddelde duur tot een terugval/verslechtering was 147 dagen voor lokaal ivermectine en 133,6 dagen voor lokaal metronidazol. <i>Taieb 2015, van Zuuren 2019</i>

Overige overwegingen

Hoewel de verschillen klein zijn, is lokaal ivermectine effectiever in vergelijking met lokaal metronidazol en wordt hetzelfde aantal bijwerkingen vermeld. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Bovendien is de applicatiefrequentie van ivermectine patiëntvriendelijker (1dd) dan die van metronidazol (2dd). Op dit moment is de eigen bijdrage voor patiënten bij ivermectine een hindernis om voor ivermectine te kiezen (zie blz. 48), ondanks de evidente voordelen. Dit is voor de werkgroep dan ook de enige reden om ivermectine niet voluit als eerste keus te kunnen aanbevelen. De eigen bedrage is niet voor iedere patiënt betaalbaar en een eigen bijdrage kan mogelijk toch de therapietrouw negatief beïnvloeden ('ik sla wel een dagje over'). Vanuit klinisch oogpunt is dit enorm jammer.

Aanbevelingen

Overweeg ivermectinecrème boven metronidazolcrème/-gel te verkiezen voor behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea. Ivermectine is iets effectiever en gebruiksvriendelijker, maar gaat gepaard met kosten voor de patiënt. Metronidazol is iets minder effectief en minder gebruiksvriendelijk, maar wordt wel volledig vergoed.

Azelaïnezuur

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Lokaal azelaïnezuur verlaagt expressie van zowel kallikreïne 5 als cathelicidine, die beide een rol spelen bij “aangeboren” immuun responses. [Coda 2013, Reinholz 2012, Two 2015] In Nederland is azelaïnezuur verkrijgbaar in de 20% crème vorm als FNA preparaat (online en in buitenland ook als 15% gel en 15% schuim). De indicaties zijn papulopustuleuze rosacea, acne vulgaris en melasma. [SmPC] Het wordt tweemaal daags aangebracht.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Zeven studies (totaal 2113 patiënten) met een onduidelijk risico op bias evalueerden azelaïnezuur 20% crème of azelaïnezuur 15% gel of schuim versus vehikel. [Bjerke 1999, Carmichael 1993, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, Thiboutot 2003 (2 studies)] De studies die het meeste bijdroegen (ook qua aantallen) scoorden slechts op één van de zeven domeinen op risico op bias ‘onduidelijk risico op bias’ en op de overige zes domeinen ‘laag risico op bias’. [Draelos 2013, Draelos 2015, Thiboutot 2003 (2 studies)] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 181-4, 203-6, 242-4, 248-52, 402-6, en blz. 506-12. Zie blz. 609-11 Summary of Findings Table 4 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

De onderzoekers in Draelos 2013 meldden slechts dat er geen statistisch significante verschillen in kwaliteit van leven werden gezien aan het eind van de studie tussen de mensen die behandeld waren met azelaïnezuur of vehikel. De onderzoekers in Draelos 2015 gebruikten drie instrumenten om kwaliteit van leven te meten. Wat betreft de DLQI was er een verschil van 0,5 tussen de groepen in het voordeel van azelaïnezuur maar een verschil van 0,5 is niet klinisch belangrijk. Er werden geen statistisch significante verschillen gezien met de RosaQoL en minimale veranderingen ten opzichte van aanvang van de studie in beide groepen op de EQ-5D-5L. Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Zes studies leverden data voor deze uitkomstmaat. [Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, Thiboutot 2003 (2 studies)] Sterke verbetering dan wel complete remissie werd in 648/1132 (57,3%) patiënten behandeld met azelaïnezuur vermeld vergeleken met 439/1091 (40,2%) behandeld met vehikel (RR 1,40, 95% BI 1,28 tot 1,53; $P < 0,00001$; $I^2 = 0\%$; NNT = 6). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werd geen statistisch significant verschil gezien in proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde. Vier studies werden samengenomen [Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903] en 200/799 (25%) patiënten meldden een bijwerking op azelaïnezuur vergeleken met 143/760 (18,8%) op vehikel (RR 1,29, 95% BI 0,92 tot 1,82; $I^2 = 46\%$). [van Zuuren 2019] De bijwerkingen waren van voorbijgaande aard, mild tot matig van ernst en betroffen met name branderigheid, steken/prikken en irritatie. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het

betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen in de azelaïnezuur groep (1,25) omvat.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Zes studies beoordeelden deze uitkomstmaat (2080 patiënten). [Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, Thiboutot 2003 (2 studies)] Geen tot minimale laesies werden in 556/1068 (52,1%) patiënten gezien behandeld met azelaïnezuur vergeleken met 398/1012 (39,3%) behandeld met vehikel (RR 1,30, 95% BI 1,19 tot 1,43; $P < 0,00001$; $I^2 = 5\%$; NNT = 8). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog. Deze resultaten werden ondersteund door de studie van Carmichael 1993 (links-rechts vergelijking).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Een reductie van erytheem varieerde in de groep behandeld met azelaïnezuur van 44-47,9% en in de vehikel groep van 28-37,9%. Er werd geen of minimaal effect op teleangiëctasieën gerapporteerd. Voor meer precieze data zie bijlage 1, Data and Analyses 4.4 blz. 747-9. Eén studie toonde aan dat 258/420 (61,5%) op azelaïnezuur schuim een vermindering van erytheem hadden versus 204/398 (51,3%) op vehikel (RR 1,20, 95% BI 1,06 tot 1,35; $P = 0,004$; NNT = 10). [Draelos 2015, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Het gemiddelde verschil in laesies aan het eind van de studies (1302 patiënten) was 3 (95% BI -4,13 tot -1,86; $P < 0,0001$; $I^2 = 9\%$) hetgeen weliswaar een statistisch significant verschil is maar niet een klinisch belangrijk verschil lijkt. [Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, van Zuuren 2019] Reducties waren gemiddeld 13 laesies in de groep behandeld met azelaïnezuur versus 10 laesies in de groep behandeld met vehikel. Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze uitkomstmaat werd in geen van de studies beoordeeld. Echter op basis van interim data (1245 patiënten) werd een aantoonbaar verschil gezien na drie tot zes weken behandeling. [Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

Hoog	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
	Azelaïnezuur resulteert in vergelijking met vehikel niet in een belangrijke verbetering van kwaliteit van leven.
	<i>Draelos 2013, Draelos 2015, van Zuuren 2019</i>

Hoog	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Azelaïnezuur verbetert in vergelijking met vehikel rosacea volgens de patiënten. <i>Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, Thiboutot 2003 (2 studies), van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Azelaïnezuur heeft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Azelaïnezuur verbetert in vergelijking met vehikel rosacea volgens de behandelaars. <i>Bjerke 1999, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, Thiboutot 2003 (2 studies), van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Azelaïnezuur vermindert in vergelijking met vehikel erytheem enigszins en heeft minimaal tot geen effect op teleangiëctasieën. <i>Bjerke 1999, Carmichael 1993, Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, Thiboutot 2003 (2 studies), van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Azelaïnezuur resulteert in vergelijking met vehikel in een klein (positief) effect dat wellicht geen belangrijk verschil in reductie van het aantal laesies is. <i>Draelos 2013, Draelos 2015, NCT00617903, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van azelaïnezuur is in vergelijking met vehikel na drie tot zes weken zichtbaar. <i>Bjerke 1999, Carmichael 1993, Draelos 2013, Draelos 2015, Thiboutot 2003 (2 studies), van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azelaïnezuur op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	---

Overige overwegingen

Hoewel de reductie in laesies klein is op basis van de studies, vond ruim de helft van de patiënten behandeld met azelaïnezuur hun rosacea sterk verbeterd met niet of nauwelijks meer bijwerkingen in vergelijking met vehikel. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Een vergelijkbaar oordeel werd geveld door de behandelaars. In de dagelijkse praktijk wordt echter regelmatig melding gemaakt van irriteren en branden van de huid door azelaïnezuur. Azelaïnezuur wordt alleen vergoed vanuit de basisverzekering als metronidazol niet effectief was.

Aanbevelingen

Overweeg azelaïnezuurcrème tweemaal daags voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea.

Azelaïnezuur versus lokaal metronidazol

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van azelaïnezuur in vergelijking met lokaal metronidazol in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Beide middelen zijn geregistreerd voor de behandeling van papels en pustels die gepaard gaan met rosacea en worden tweemaal daags aangebracht.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Drie studies met een onduidelijk risico op bias (451 patiënten) vergeleken deze twee lokale behandelingen met elkaar. [Elewski 2003, Maddin 1999, Wolf 2006] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 254-7, 374-7 en blz. 553-6. Zie blz. 614-5 Summary of Findings Table 6 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In de studie van Elewski 2003 vonden 97/124 (78,2%) patiënten dat ze met azelaïnezuur 15% gel een goede tot uitstekende verbetering hadden, vergeleken met 81/127 (63,8%) patiënten die metronidazol gel gebruikten (RR 1,23, 95% BI 1,04 tot 1,44; P = 0,01; NNT = 8). In de studie van Wolf 2006 was dit 57/78 (73,1%) versus 60/82 (73,2%) respectievelijk (RR 1,00, 95% BI 0,83 tot 1,21). In verband met te veel inconsistentie werden de studies niet samengenomen ($I^2 = 62\%$). [van Zuuren 2019] De studie van Maddin 1999 was een links-rechts vergelijking waarbij ernst gescoord werd op een vijf puntschaal (0-4, hoger is

slechter). Azelaïnezuur leek het beter te doen aan het eind van de studie met een gemiddelde score van 1,87 (SD 0,76) terwijl de zijde die behandeld was met metronidazol 2,22 (SD 0,95) scoorde. De auteurs rapporteerden $P = 0,02$ in het voordeel van azelaïnezuur. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor inconsistentie (in twee studies vonden patiënten azelaïnezuur beter en in één maakte het niet uit). Alle drie studies hadden een onduidelijk risico op bias maar omdat ze wel dubbelblind waren uitgevoerd besloten we hier niet voor af te waarderen.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de studie van Elewski 2003 was het aantal mensen dat een bijwerking rapporteerde hoger in de groep die behandeld werd met azelaïnezuur, namelijk 31/124 (25%) versus 9/127 (7,1%) met metronidazol (RR 3,64, 95% BI 1,81 tot 7,31; $P = 0,0003$; NNT = 6). In de studie van Wolf 2006 was er geen verschil tussen de groepen 29/78 (37,2%) versus 41/82 (50%) respectievelijk (RR 0,74, 95% BI 0,52 tot 1,07). Genoemde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst en voorbijgaande aard. Droge huid, schilferen, steken en branderigheid werden het meest genoemd. Wederom konden de studies vanwege inconsistentie niet samengenomen worden ($I^2 = 94\%$). [van Zuuren 2019] In de studie van Maddin 1999 werd door één patiënt een bijwerking genoemd aan de zijde behandeld met azelaïnezuur (steken). Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor inconsistentie ($I^2 = 94\%$). Alle drie studies hadden een onduidelijk risico op bias maar omdat ze wel dubbelblind waren uitgevoerd besloten we hier niet voor af te waarderen.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

In dit geval konden twee studies [Elewski 2003, Wolf 2006] samengenomen worden en werd bij 130/202 (64,4%) patiënten in de azelaïnezuur groep een score van 'clear' of 'nearly clear' gegeven in vergelijking met 114/209 (54,5%) die behandeld werd met lokaal metronidazol (RR 1,18, 95% BI 1,00 tot 1,40; $P = 0,05$; NNT = 10). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs was redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer patiënten die een score 'clear' of 'nearly clear' behalen met azelaïnezuur (1,25) omvat. In Maddin 1999 werd een score gegeven tussen 1 en 6 (hoger is slechter). Aan de kant behandeld met azelaïnezuur was aan het eind van de studie de score 2,7 (SD 1) versus 3,1 (SD 1) aan de metronidazolzijde.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Samengenomen data van twee studies [Elewski 2003, Wolf 2006] toonden aan dat 103/202 (51%) patiënten behandeld met azelaïnezuur een vermindering van erytheem lieten zien vergeleken met 88/209 (42,1%) met metronidazol (RR 1,19, 95% BI 0,88 tot 1,61; $I^2 = 47\%$). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs was redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer patiënten die een vermindering van erytheem bereiken met azelaïnezuur (1,25) omvat. In Maddin 1999 beoordeelden zowel de patiënten als de behandelaars het erytheem waarbij de behandelaars positiever waren over azelaïnezuur en de patiënten over lokaal metronidazol.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

In de studie van Elewski 2003 werd een reductie van 12,9 inflammatoire laesies met azelaïnezuur gezien versus een reductie van 10,7 laesies met lokaal metronidazol. De standaard deviaties ontbraken, maar een verschil van 2,2 laesies is niet belangrijk. In Maddin 1999 (links-rechts vergelijking) werd aan de kant behandeld met azelaïnezuur een reductie van 78,5% gezien en aan de metronidazol kant van 69,4%. De studie van Wolf 2006 beschreef mediane reducties van 80% in de azelaïnezuur groep en 77% in de metronidazol groep. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze uitkomstmaat werd in geen van de studies beoordeeld. Echter op basis van interim data (451 patiënten) werd een aantoonbaar verschil gezien bij behandeling na vier tot zes weken. [Elewski 2003, Maddin 1999, Wolf 2006, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik azelaïnezuur in vergelijking met lokaal metronidazol op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Azelaïnezuur resulteert in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk in een klein (positief) effect op ernst van rosacea dat wellicht geen belangrijk verschil is volgens de patiënten. Zowel azelaïnezuur als lokaal metronidazol hebben volgens de patiënten waarschijnlijk een goed effect op rosacea. <i>Elewski 2003, Maddin 1999, Wolf 2006, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Azelaïnezuur resulteert in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk in een iets groter aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert maar dit is mogelijk een onbelangrijk verschil. <i>Elewski 2003, Maddin 1999, Wolf 2006, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Azelaïnezuur resulteert in vergelijking met lokaal metronidazol volgens de behandelaars waarschijnlijk in een klein positief effect op ernst van rosacea dat wellicht geen belangrijk verschil is. Zowel azelaïnezuur als lokaal metronidazol hebben volgens de behandelaars waarschijnlijk een goed effect op rosacea. <i>Elewski 2003, Wolf 2006, van Zuuren 2019</i>

Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Azelaïnezuur heeft in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk niet of nauwelijks (positief) effect op vermindering van erytheem of teleangiëctasieën. Zowel azelaïnezuur als lokaal metronidazol verminderen erytheem waarschijnlijk. <i>Elewski 2003, Wolf 2006, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Azelaïnezuur heeft in vergelijking met lokaal metronidazol waarschijnlijk niet of nauwelijks (positief) effect op reductie van aantal laesies. Zowel azelaïnezuur als lokaal metronidazol resulteren waarschijnlijk in belangrijke reducties van het aantal laesies. <i>Elewski 2003, Maddin 1999, Wolf 2006, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van zowel azelaïnezuur als lokaal metronidazol is na vier tot zes weken zichtbaar. <i>Elewski 2003, Maddin 1999, Wolf 2006, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azelaïnezuur en lokaal metronidazol op remissie duur. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Metronidazol en azelaïnezuur zijn beide effectief in de behandeling van rosacea en de verschillen in effectiviteit zijn gering. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Het voorkomen van bijwerkingen zou niet significant verschillen, echter in de dagelijkse praktijk lijkt azelaïnezuur vaker bijwerkingen te geven. De voorkeur voor azelaïnezuur of metronidazol verschilt van patiënt tot patiënt.

Aanbevelingen

Overweeg azelaïnezuurcrème tweemaal daags als alternatief voor metronidazolcrème/-gel voor de behandeling van erytheem en papels/pustels bij rosacea.

Andere lokale therapieën

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van overige lokale therapieën bij de behandeling van rosacea?

Inleiding

In de systematische review werden nog meerdere overige lokale therapieën beschreven. We hebben er voor gekozen om enkele te beschrijven (o.a. waar een 'Summary of Findings

Table' van was of waarvan we dachten dat deze mogelijk relevant zijn voor de klinische praktijk in Nederland). We zullen allereerst clindamycine 1% (crème of gel) tweemaal daags versus vehikel beschrijven. In Nederland is clindamycine, verkrijgbaar als gel of lotion, geregistreerd voor de behandeling van acne. Clindamycine heeft een bacteriostatische werking tegen grampositieve aërobe en een groot aantal anaërobe bacteriën. [SmPC] Indien het daarnaast ook een anti-inflammatoire werking zou hebben zou het eventueel ingezet kunnen worden voor behandeling van inflammatoire laesies van rosacea. Dit is echter nog niet aangetoond. [Martel 2017] Vervolgens zullen we de combinatie van clindamycine fosfaat 1,2% met tretinoïne 0,025% gel éénmaal daags versus vehikel bespreken. [Chang 2012] In Nederland is deze combinatie geregistreerd als clindamycine 1% met 0,025% tretinoïne gel voor de behandeling van acne. Tretinoïne heeft een anti-inflammatoire werking door de onderdrukking van de toll-like receptors (TLR's). [SmPC] Minocycline 1,5% schuim versus vehikel bespreken wij ook. [Mrowietz 2018] Dit middel is nu nog niet geregistreerd, maar we verwachten dat dit in de toekomst mogelijk zal gebeuren gezien de goede resultaten bij inflammatoire laesies. Minocycline heeft zowel een antibacteriële als een anti-inflammatoire werking. De anti-inflammatoire werking van minocycline berust onder andere op een inhiberende werking op matrixmetalloproteïnasen (die een belangrijke rol spelen bij inflammatie) en endotheliale stikstofoxide (een mediator van vasodilatatie). [Mrowietz 2018] Daarnaast zullen we heel kort benzoylperoxide, alsmede de combinatie met clindamycine en tot slot permethrine bespreken. Benzoylperoxide heeft een bactericide werking en werkt mild keratolytisch door oxidatie van disulfidebruggen in keratine. Ook heeft benzoylperoxide een sebostatische werking, waardoor excessieve sebumproductie onderdrukt wordt en een droge huid ontstaat. [Farmacotherapeutisch Kompas] Het is geregistreerd in 5% en 10% concentratie voor acne vulgaris. [SmPC] Permethrine 5% crème is in NL geregistreerd voor de behandeling van scabiës en infestaties met schaamluis. [SmPC] Het is een synthetisch pyretroïd met pediculicide, acaricide (= mijtendodende) en ovide eigenschappen. De werking berust op aantasting van het zenuwstelsel van de schaamluis (inclusief de neten) of schurftmijt via een verstoring van het natriumionentransport in zenuwcelmembranen. [Farmacotherapeutisch Kompas]

Wetenschappelijke onderbouwing

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Clindamycine 1% crème en 1% gel

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Clindamycine 1% crème en 1% gel versus vehikel werden in twee studies (375 patiënten) met een onduidelijk risico op bias onderzocht. [Martel 2017 (2 studies), van Zuuren 2019] Diverse concentraties alsmede verschillende applicatiefrequenties werden onderzocht. Omdat er geen verschil in effectiviteit werd gezien, is gekozen voor de meest gangbare concentratie en applicatiefrequentie, dat wil zeggen 1% tweemaal daags. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 379-86. Zie blz. 618-9. Summary of Findings Table 8 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

De rapportage van bijwerkingen was erg beperkt en leek met name op de eerste van de twee studies van Martel 2017 betrekking te hebben. In 4,9% van de clindamycine groep en

3,7% van de vehikel groep werd een bijwerking genoemd zonder verdere toelichting. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias omdat in beide studies zes van de zeven domeinen een onduidelijk risico op bias hadden.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

In de tweede studie van Martel 2017 behaalden 49/109 (45%) een behandel succes (score 0 of 1 op een schaal van 0 tot 7) door de behandeling met clindamycine versus 40/104 (38%) met vehikel (RR 1,17, 95% BI 0,85 tot 1,61). Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias omdat zes van de zeven domeinen een onduidelijk risico op bias lieten zien. Daarnaast werd er één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel geen verschil (1) als effectiviteit (1,25).

Dat er geen verschil werd aangetoond werd bevestigd door de eerste studie, waarin dalingen gezien werden met vergelijkbare score van 0,6 in de clindamycine groep en van 0,7 in de vehikel groep.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Erytheem werd in beide studies beoordeeld met een score van 0 tot 3,5, waarbij 3,5 zeer ernstig erytheem betekende. In de eerste studie daalde erytheem met 1,8 in de clindamycine groep en met 1,7 in de vehikel groep. In de tweede studie waren de dalingen 1,5 en 1,9 respectievelijk. Standaard deviaties ontbraken. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias omdat in beide studies zes van de zeven domeinen een onduidelijk risico op bias hadden.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

In de eerste studie (van Martel 2017) werd een reductie gezien van 30% inflammatoire laesies op clindamycine vergeleken met 35% in de vehikel groep. In de tweede studie waren deze percentages 32% versus 29% respectievelijk. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias omdat in beide studies zes van de zeven domeinen een onduidelijk risico op bias hadden.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik lokaal clindamycine op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal clindamycine op verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten. Er zijn geen data bekend.

Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Lokaal clindamycine heeft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Martel 2017, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal clindamycine lijkt in vergelijking met vehikel rosacea volgens de behandelaars niet te verminderen. <i>Martel 2017, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal clindamycine vermindert erytheem in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet. <i>Martel 2017, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Lokaal clindamycine vermindert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk het aantal laesies niet. <i>Martel 2017, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal clindamycine op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal clindamycine op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Lokaal clindamycine 1% crème/gel geeft geen verbetering van rosacea. Het geeft niet meer bijwerkingen dan vehikel, maar de aard van de bijwerkingen werd niet beschreven. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. De balans tussen gewenste en ongewenste effecten is negatief.

Aanbevelingen

We bevelen clindamycinecrème/-gel niet aan als behandeling voor rosacea.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een laag risico op bias (83 patiënten) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% gel éénmaal daags versus placebo. [Chang 2012] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 206-9. Zie blz. 620-1 Summary of Findings Table 9 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

De onderzoekers maakten gebruik van de RosaQoL (21 item vragenlijst) maar er werden geen gemiddeldes genoemd, slechts het percentage verbetering per item. De onderzoekers vermeldten dat er geen statistisch significante verschillen waren voor enig item tussen beide groepen. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de 43 patiënten behandeld met de combinatie lokaal clindamycine 1,2% met tretinoïne 0,025% werden 29 bijwerkingen genoemd vergeleken met 11 bijwerkingen in de 40 patiënten die met placebo behandeld werden (RR 2,45, 95% BI 1,42 tot 4,23; P = 0,001; NNT = 3). [Chang 2012, van Zuuren 2019] Verergering van rosacea, schilfering in gelaat en droge huid werden het meest genoemd in de actieve behandelgroep. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval door klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Er werd geen verschil gezien tussen beide behandelgroepen qua globale verbetering van ernst van rosacea behalve voor oedeem in het voordeel van placebo. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Erytheem verbeterde bij 12/43 (27,9%) patiënten behandeld met de combinatie lokaal clindamycine 1,2% en tretinoïne 0,025%, en bij 4/40 (10%) patiënten behandeld met placebo (RR 1,71, 95% BI 0,70 tot 4,18). Teleangiëctasieën verbeterden in 13/43 (30,2%) versus 5/40 (12,5%) respectievelijk (RR 2,42, 95% BI 0,95 tot 6,17). [Chang 2012, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval door klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Beide behandelingen hadden nauwelijks tot geen effect op inflammatoire laesies. Bij de 43 patiënten die behandeld werden met de combinatie lokaal clindamycine 1,2% en tretinoïne 0,025% was er een toename van 0,83 (SD 10,84) laesies, en in de 40 patiënten op placebo een reductie van 3,13 (SD 13,28) laesies, met een gemiddeld verschil (MD) van 3,96 (95% BI -1,28 tot 9,20). [Chang 2012, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval door klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) Lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% heeft waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op kwaliteit van leven. <i>Chang 2012, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Wij zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% op verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% verhoogt in vergelijking met placebo waarschijnlijk het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Chang 2012, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% heeft in vergelijking met placebo waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op rosacea volgens de behandelaars. <i>Chang 2012, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% heeft in vergelijking met placebo waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op vermindering van erytheem of teleangiëctasieën. <i>Chang 2012, van Zuuren 2019</i>

Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk)
	Lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% heeft in vergelijking met placebo waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op reduceren van aantal laesies.
	<i>Chang 2012, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Lokaal clindamycinefosfaat 1,2% in combinatie met tretinoïne 0,025% geeft geen verbetering van rosacea, maar geeft wel meer bijwerkingen dan placebo. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. De balans tussen gewenste en ongewenste effecten is negatief.

Aanbevelingen

We bevelen clindamycine in combinatie met tretinoïne gel niet aan voor de behandeling van rosacea.

Minocycline 1,5% en 3% schuim

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Minocycline 1,5% en 3% schuim eenmaal daags versus vehikel werden in één studie met een laag risico op bias onderzocht. [Mrowietz 2018] Omdat de resultaten van de 1,5% en 3% concentratie nagenoeg gelijk waren beschrijven we alleen de 1,5% versus vehikel (157 patiënten). Minocycline schuim is nog niet geregistreerd maar het is wel aannemelijk dat dit in de nabije toekomst zal gebeuren. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 393-7. Zie blz. 622-3 Summary of Findings Table 10 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

De RosaQoL werd gebruikt om kwaliteit van leven te meten. Er werden geen standaarddeviaties gerapporteerd en de minimal important difference (MID) van RosaQoL is niet bekend, hetgeen interpretatie van de data bemoeilijkt. Gemiddeld was er een reductie (dit betekent een verbetering) van 0,4 in de 79 patiënten behandeld met minocycline 1,5% schuim vergeleken met een reductie van 0,2 in de 78 patiënten die vehikel gebruikten. [Mrowietz 2018] De onderzoekers meldden een P-waarde van 0,003. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de minocycline schuim groep rapporteerden 46/79 (58,2%) bijwerkingen versus 31/78 (39,7%) in de vehikel groep (RR 1,47, 95% BI 1,05 tot 2,04; P = 0,02; NNT = 5). [Mrowietz 2018, van Zuuren 2019] Genoemde bijwerkingen met minocycline schuim waren eczeem, branderigheid of verergering van de rosacea, en met vehikel jeuk en branderigheid. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval aan de onderkant bijna de lijn van geen verschil (1) kruist en er aan de bovenkant sprake is van meer bijwerkingen met minocycline (> 1,25). Tevens betreft het een klein aantal patiënten.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

In de groep behandeld met minocycline schuim werden door 33/79 (41,8%) minimaal twee stappen verbetering gezien op schaal van 0 tot 4 vergeleken met 14/78 (17,9%) in de groep behandeld met vehikel (RR 2,33, 95% BI 1,35 tot 4,00; P = 0,002; NNT = 4). [Mrowietz 2018, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Er werd een score van 0 (geen erytheem) tot 2 (mild erytheem) gezien aan het eind van de studie in 60/79 (75,9%) patiënten behandeld met minocycline schuim vergeleken met 53/78 (67,9%) patiënten behandeld met vehikel (RR 1,12, 95% BI 0,92 tot 1,36). [Mrowietz 2018, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer reductie van erytheem in de minocycline schuim groep omvat.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

De gemiddelde reductie in het aantal laesies aan het eind van de studies was 21,1 (SD 8,1) in de minocycline schuim groep vergeleken met 7,8 (SD 8) in de vehikel groep met een gemiddeld verschil (MD) van -13,30 laesies in het voordeel van minocycline schuim (95% BI -15,82 tot -10,78). [Mrowietz 2018, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze uitkomstmaat werd niet in de studie beoordeeld. Echter op basis van interim data werd een aantoonbaar verschil gezien na vier tot zes weken behandeling. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
	Minocycline schuim resulteert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk in een klein, maar mogelijk onbelangrijk (positief) effect op kwaliteit van leven.
	<i>Mrowietz 2018, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van minocycline schuim op verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Minocycline schuim resulteert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk in een iets groter aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert maar dit is mogelijk een onbelangrijk verschil. <i>Mrowietz 2018, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Minocycline schuim verbetert rosacea in vergelijking met vehikel waarschijnlijk volgens de behandelaars. <i>Mrowietz 2018, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Minocycline schuim heeft in vergelijking met vehikel waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op vermindering erytheem of teleangiëctasieën. <i>Mrowietz 2018, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Minocycline schuim resulteert in vergelijking met vehikel waarschijnlijk in een grote vermindering van het aantal laesies. <i>Mrowietz 2018, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van minocycline schuim is in vergelijking met vehikel waarschijnlijk na ongeveer vier tot zes weken zichtbaar. <i>Mrowietz 2018, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van minocycline schuim op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	---

Overige overwegingen

Minocycline schuim is (nog) niet verkrijgbaar in Nederland. Minocycline schuim is duidelijk effectief bij rosacea. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Minocycline schuim geeft in vergelijking met vehikel mogelijk een onbelangrijk verschil in bijwerkingen. Het kan een welkome uitbreiding zijn van het lokaal therapeutische arsenaal. Echter, nadere studies naar de effectiviteit en veiligheid zijn gewenst, evenals vergelijkende studies tussen de diverse lokale therapeutica zoals metronidazol en ivermectine.

Aanbevelingen

Op dit moment is er geen plaats voor een behandeling van inflammatoire laesies bij rosacea middels minocycline schuim omdat het niet beschikbaar is. Indien minocycline schuim beschikbaar komt, overweeg minocycline schuim eenmaal daags indien andere lokale therapeutica niet het gewenste effect hebben.

Benzoylperoxide 5-10% en permethrine 5%

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Benzoylperoxide 5% en 10% versus vehikel werden vergeleken in één studie met hoog risico op bias (64 patiënten). [Montes 1983] Na vier weken werden de non-responders uit de studie verwijderd, zodat slechts de eerste vier weken gebruikt konden worden. Tevens was er een studie met een onduidelijk risico op bias waarin benzoylperoxide 1% en 5% met vehikel vergeleken werden. [Leyden 2014] De resultaten van deze twee studies waren tegenstrijdig zie bijlage 1, blz. 56-7 en voor karakteristieken en risico op bias blz. 366-8 en 388-90. Mogelijk doet benzoylperoxide wel wat op papels en pustels maar in de studie van Leyden 2014 was dit wel statistisch significant voor benzoylperoxide 1% versus vehikel maar niet voor de hogere concentratie van 5%. In Montes 1983 rapporteerden de auteurs na vier weken een statistisch significant verschil voor zowel papels als pustels tussen benzoylperoxide en vehikel, maar er waren geen data beschreven bij aanvang van de studie.

In één studie met een onduidelijk risico op bias werd benzoylperoxide 5% in combinatie met clindamycine 1% vergeleken met placebo (53 patiënten). [Breneman 2004, Leyden 2004 (zelfde groep patiënten maar verschillende uitkomst maten per studie)] Alhoewel de onderzoekers van mening waren dat de combinatietherapie effectief en veilig was, konden wij de meeste conclusies niet bevestigen door scheefheid (skewness) van de data en gebrek aan standaard deviaties. Zie bijlage 1, blz. 57-9 en 195-8.

In twee studies werd permethrine 5% met placebo vergeleken. [Koçak 2002, Raoufinejad 2016]. Raoufinejad 2016 betrof een studie van 34 patiënten, met hoog risico op bias door uitval van meer dan 40% van de patiënten, waarbij een links-rechts vergelijking werd gedaan. De andere studie was een drie-arms studie met vergelijking permethrine versus placebo van 43 patiënten met een onzeker risico op bias. Zie bijlage 1, blz. 48-9, 347-9 en 445-8 voor meer details.

In de studie van Raoufinejad 2016 zagen de 20 patiënten die overbleven van de 34 geen verschil tussen beide helften van het gelaat terwijl de onderzoekers iets positiever waren over de met permethrine behandelde kant. Na twee weken behandeling waren alle 'helften' behandeld met permethrine vrij van laesies versus 16 van de 20 'helften' behandeld met

placebo. Voor de studie van Koçak 2002 waren de data scheef verdeeld voor de papels (skewed) maar niet voor de pustels. De auteurs concludeerden dat permethrine effectiever was dan placebo.

Overige overwegingen

Op basis van de huidige beschikbare studies kan er geen conclusie getrokken worden wat betreft de werkzaamheid of onwerkzaamheid van benzoylperoxide. Hetzelfde geldt voor de combinatie van benzoylperoxide met clindamycine. De resultaten van permethrine waren eveneens tegenstrijdig. Kwaliteit van bewijs is voor deze drie producten niet vastgesteld maar op basis van risico op bias, patiënten aantal en inconsistentie van resultaten lijkt de kwaliteit van bewijs op laag of zeer laag te eindigen. Deze drie producten zijn niet geregistreerd voor de behandeling van rosacea. Mede gezien de beschikbaarheid van andere lokale therapeutica is er voor deze middelen vooralsnog geen plaats in de behandeling van inflammatoire laesies bij rosacea.

Aanbevelingen

Wees terughoudend met benzoylperoxide 1% en 5% alsmede permethrine 5%. De werkzaamheid (maar ook het niet werkzaam zijn) van deze middelen is niet aangetoond in gerandomiseerde studies en de beschikbare resultaten zijn tegenstrijdig. Andere lokale middelen waarvan effectiviteit bewezen is verdienen de voorkeur.

Literatuur

- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. J Cutan Med Surg 2016;20:432-45.
- Barnhorst DA, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. Ophthalmology 1996;103:1880-3.
- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol 2008;159:997-1035.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Br J Dermatol 2015;230:27-33.
- Baumann L, Goldberg DJ, Stein Gold L et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the second REVEAL trial. J Drugs Dermatol 2018;17:290-8.
- Beutner KR. A multi-center, investigator-blind clinical trial to assess the efficacy of metronidazole gel 1% as compared to metronidazole gel vehicle and metronidazole cream 1% in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol 2005;52:Suppl 10. abstract.
- Bitar A, Bourgouin J, Doré N, et al. A double-blind randomised study of metronidazole (Flagyl) 1% cream in the treatment of acne rosacea. Drug Invest 1990;2:242-8.
- Bjerke JR. Metronidazole (Elyzol) 1% cream v. placebo cream in the treatment of rosacea. Clin Trials J 1989;26:187-94.
- Bjerke R, Fyrand O, Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in treatment of papulo-pustular rosacea. Acta Derm Venereol 1999;79:456-9.
- Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch Dermatol 1987;123:609-14.
- Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch Dermatol 1987;123:609-14.
- Breneman D, Savin R, VandePol C, et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of moderate to severe rosacea. Int J Dermatol 2004;43:381-7.
- Breneman DL, Stewart D, Hevia O, et al. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. Cutis 1998;61:44-7.
- Carmichael AJ, Marks R, Graupe KA, Zaumseil RP. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. J Dermatol Treat 1993;4:S19-S22.

- Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. *J Drugs Dermatol* 2012;11:333-9.
- 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;69:570-7.
- Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol* 1998;134:679-83.
- Deeks ED. Ivermectin: A Review in Rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:447-52.
- Draelos ZD, Elewski B, Staedtler G, et al. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 2013;92:306-17.
- Draelos ZD, Elewski BE, Harper JC, et al. A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea. *Cutis* 2015;96:54-61.
- Elewski BE, Fleischer AB, Jr., 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;139:1444-50.
- EUCTR2006-001999-20-HU. Assessment of the efficacy and safety of three concentration:1%, 0.3%, 0.1% of CD5024 cream once daily and CD5024 1% cream twice daily, versus its vehicle and versus metronidazole cream (Rozex®) in patients with papulopustular rosacea over 12 weeks. apps.who.int/trialsearch/ (accessed 17-11-2018).
- EUCTR2010-018319-13-DE. A double-blind, vehicle controlled, parallel group study assessing the activity of CD5024 1% cream in subjects with papulopustular rosacea over 12 weeks treatment. apps.who.int/trialsearch/ (accessed 12-11-2018).
- Feldman SR, Huang WW, Huynh TT. Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *J Manag Care Pharm* 2014;20:623-9.
- 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;12:650-6.
- Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012;166:633-41.
- Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the first REVEAL trial. *J Drugs Dermatol* 2018;17:97-105.
- Koçak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. *Dermatology* 2002;205:265-70.
- Koçak M, Yagli S, Vahapoglu G, et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 2002;205:265-70.
- Layton A, Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(Suppl 1):S57-65.
- Leyden JJ. Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of rosacea with encapsulated benzoyl peroxide gel. *J Drugs Dermatol* 2014;13:685-8.
- Leyden LL, Thiboutot D, Shalita A. Photographic review of results from a clinical study comparing benzoyl peroxide 5%/Clindamycin 1% topical gel with vehicle in the treatment of rosacea. *Cutis* 2004;73(Suppl):11-7.
- Lowe E, Lim S. Paradoxical Erythema Reaction of Long-term Topical Brimonidine Gel for the Treatment of Facial Erythema of Rosacea. *J Drugs Dermatol* 2016;15:763-5.
- 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;40:961-5.
- Martel P, Jarratt M, Weiss J, Carlván I. Lack of significant anti-inflammatory activity with clindamycin in the treatment of rosacea: results of 2 randomized, vehicle-controlled trials. *Cutis* 2017;100:53-8.
- McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:191-9.
- Montes LF, Cordero AA, Kriner J, et al. Topical treatment of acne rosacea with benzoyl peroxide acetone gel. *Cutis* 1983;32:185-90.

- Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol* 2014;13:56-61.
- Mrowietz U, Kedem TH, Keynan R, et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:427-36.
- Narayanan S, Hunerbein A, Getie M, et al. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:1125-30.
- NCT00617903. A 12-week exploratory, multicenter, double-blind, vehicle-controlled study to investigate the efficacy and safety of topical azelaic acid 15% foam twice daily in patients with papulopustular rosacea. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00617903 (accessed 13-11-2018).
- Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1983;108:327-32.
- Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, et al. Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:2105-17.
- Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol* 2012;24:126-35.
- Routt ET, Levitt JO. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e37-8.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:465-71.
- Schaller M, Gonser L, Belge K, et al. Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1907-11.
- Stein L, Kircik L, Fowler J, et al. 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;13:316-23.
- Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1103-10.
- Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:836-45.
- Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:761-70.
- van 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; 181:65-79.
- 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(Suppl):3-11.
- Yan S, Ci X, Chen N, et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011;60:589-96.
- Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008;57:524-9.

Systemische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van systemische middelen bij de behandeling van patiënten met rosacea?

Subvragen

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van tetracyclines in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van oraal isotretinoïne in de behandeling van rosacea?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van oraal isotretinoïne in vergelijking met doxycycline in de behandeling van rosacea?
- Wat is de plaats van overige systemische therapieën bij de behandeling van rosacea?

Tetracyclines

Uitgangsvraag

Wat is effectiviteit en veiligheid van orale tetracyclines in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Reeds meer dan 50 jaar worden orale tetracyclines, waaronder naast tetracycline ook doxycycline en minocycline, voorgeschreven voor rosacea. Vooral vanwege de anti-inflammatoire werkzaamheid, door onder andere inhibitie van matrixmetalloproteïnases (die een belangrijke rol spelen bij inflammatie) en endotheliale stikstofoxide (een mediator van vasodilatatie), vermindering van bacteriële producten die inflammatie bevorderen, downregulatie van inflammatoire cytokines, en door remming van granuloomvorming en chemotaxis. [Alikhan 2010, Kanada 2007, Korting 2009, Perret 2014, Webster 2007] Bovendien kunnen tetracyclines door ROS (reactive oxygen species) veroorzaakte schade op verschillende manieren beperken. [Monk 2011, Webster 2007]

Tetracycline kan in doseringen van 250-500 mg 2-4dd worden voorgeschreven en bij goed effect worden afgebouwd. [SmPC] Tetracycline is geregistreerd voor infecties door voor tetracycline gevoelige micro-organismen. Het is niet geregistreerd voor rosacea. Omdat tetracycline regelmatig leidt tot gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid en diarree worden tegenwoordig vaker de nieuwere tetracyclines zoals doxycycline en minocycline voorgeschreven, die minder gastro-intestinale klachten geven.

Doxycycline is verkrijgbaar in 40 mg met gereguleerde afgifte en 100 mg. Doxycycline 100 mg is geregistreerd voor tal van infecties veroorzaakt door diverse micro-organismen.

[SmPC] Alleen doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte is in Nederland geregistreerd voor orale behandeling van papels en pustels bij rosacea. Deze formulering met gereguleerde afgifte is bestemd voor anti-inflammatoire plasmawaarden. [SmPC]

Behandeling met hogere doses tetracyclines wordt geassocieerd met het optreden van gastro-intestinale klachten doordat hiermee de darmflora wordt verstoord. Hoewel niet geobserveerd tijdens klinisch onderzoek met doxycycline 40 mg/dag, kan het risico van ontwikkeling van resistentie in de normale microflora niet worden uitgesloten. [SmPC] Bekende bijwerkingen van doxycycline zijn gastro-intestinale klachten, fotosensitiviteit, tandverkleuring, botontwikkelingsstoornis, stomatitis, en vaginitis. [SmPC]

Minocycline is verkrijgbaar in 50 mg en 100 mg. Het is geregistreerd voor infecties veroorzaakt door voor minocycline gevoelige micro-organismen. [SmPC] Het is niet geregistreerd voor rosacea. Er worden minder vaak gastro-intestinale bijwerkingen genoemd, maar van minocycline is wel melding gemaakt van pigmentatie van huid en slijmvliezen die gelukkig meestal reversibel is. Als potentieel ernstige bijwerkingen zijn auto-

immuun hepatitis en lupus erythematoses gerapporteerd. [Asai 2016, Reinholz 2013, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Tetracycline

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

In twee oudere studies met een onduidelijk risico op bias (149 patiënten) werd tetracycline vergeleken met placebo. [Marks 1971, Sneddon 1966] De studies duurden vier en zes weken. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 377-9 en 482-4. Zie blz. 626-7 Summary of Findings Table 12 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In één van de studies werd hiernaar gekeken en de patiënten constateerden geen verschil tussen tetracycline en placebo. [Marks 1971] In de groep behandeld met tetracycline vonden 14/20 (70%) patiënten dat ze beter, dan wel veel beter waren na zes weken vergeleken met 9/19 (47,4%) in de placebo groep (RR 1,48, 95% BI 0,85 tot 2,57). Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval door erg klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden in één studie bijwerkingen gerapporteerd door patiënten. [Marks 1971] In de groep behandeld met tetracycline had 1/20 (5%) een bijwerking (diarree) versus 1/19 (5,3%) met placebo (maculopapuleus erytheem) (RR 0,95, 95% BI 0,06 tot 14,13). Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen in de tetracycline groep omvat (1,25) en het een erg klein aantal patiënten betrof.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

In tegenstelling tot de patiënten vonden de behandelaars tetracycline effectiever dan placebo na vier tot zes weken. [Marks 1971, Sneddon 1966] De data van de studies konden niet samengenomen worden in verband met teveel inconsistentie ($I^2 = 70\%$). [van Zuuren 2019] In de studie van Marks 1971 vonden de behandelaars dat 17/20 (85%) patiënten behandeld met tetracycline verbeterd waren vergeleken met 4/19 (21%) met placebo (RR 4,04, 95% BI 1,66 tot 9,93; $P = 0,002$; NNT = 2). In de studie van Sneddon 1966 waren 28/36 (77,8%) patiënten verbeterd met tetracycline aldus de behandelaars vergeleken met 19/42 (45,2%) met placebo (RR 1,72, 95% BI 1,18 tot 2,50; $P = 0,005$; NNT = 4). Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten). Omdat er ook één keer is afgewaardeerd voor inconsistentie is er niet twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Deze uitkomstmaat werd alleen in Marks 1971 geëvalueerd. Er werd geen verandering van betekenis in het erytheem gezien in beide groepen. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

In één studie werd gekeken naar reductie van laesies. [Marks 1971] De gemiddelde reductie was 16,05 laesies (SD 13,45) in 17 patiënten op tetracycline vergeleken met een reductie van 1,41 (SD 9,52) in de 17 patiënten op placebo, maar de data waren scheef verdeeld (MD -14,64). [van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg klein aantal patiënten en scheefheid van de data).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van tetracycline op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Tetracycline zou in vergelijking met placebo rosacea niet of nauwelijks verbeteren volgens de patiënten. <i>Marks 1971, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Tetracycline zou in vergelijking met placebo niet of nauwelijks effect hebben op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Marks 1971, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Tetracycline zou in vergelijking met placebo rosacea kunnen verbeteren volgens de behandelaars. <i>Marks 1971, Sneddon 1966, van Zuuren 2019</i>

Laag	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk)
	Tetracycline zou in vergelijking met placebo erytheem of teleangiëctasieën niet of nauwelijks verminderen. <i>Marks 1971, van Zuuren 2019</i>

Laag	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk)
	Tetracycline zou in vergelijking met placebo kunnen resulteren in een grote vermindering van het aantal laesies. <i>Marks 1971, Sneddon 1966, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van tetracycline op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van tetracycline op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Op basis van de gegevens uit de twee studies is er volgens de behandelaars een duidelijk effect op de ernst van rosacea. Eén van deze studies rapporteert dat er volgens patiënten geen duidelijk effect is. Het betreft hier slechts twee studies die tot 50 jaar terug dateren waarin een zeer korte behandelduur van vier en zes weken werd gehanteerd. Alhoewel het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert niet verschilt van placebo is dit niet de ervaring van de werkgroep. De praktijk leert dat patiënten juist wel last hebben van bijwerkingen (gastro-intestinaal, foto-toxisch). Het middel is niet geregistreerd voor rosacea. Het netto gunstig effect is niet heel duidelijk. De 'overall' kwaliteit van bewijs is laag. Er zijn andere tetracyclines zoals doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte, doxycycline 100 mg en minocycline, die beter verdragen worden. Een bijkomend voordeel is dat de nieuwere tetracyclines slechts 1dd gedoseerd hoeven te worden.

Aanbevelingen

Overweeg oraal tetracycline voor de behandeling van rosacea. De mening van de werkgroep is dat doxycycline en minocycline vanwege bijwerkingenprofiel en gebruikersgemak duidelijk de voorkeur hebben boven tetracycline.

Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Twee studies met een laag risico op bias [del Rosso 2007] en twee studies met een onduidelijk risico op bias [Di Nardo 2016, NCT00560703] vergeleken doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte met placebo (777 patiënten). Zie voor karakteristieken van de studies en

risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 217-24, 231-4 en 400-2. Zie blz. 628-9 Summary of Findings Table 13 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In alle vier studies werd deze uitkomstmaat meegenomen. [del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016, NCT00560703] In de groep behandeld met doxycycline 40 mg rapporteerden 181/399 (45,4%) een bijwerking vergeleken met 139/378 (36,8%) in de placebo groep (RR 1,27, 95% BI 1,08 tot 1,49; $P = 0,003$; $I^2 = 0\%$; NNT = 12). [del Rosso 2007 (2 studies), van Zuuren 2019] De meerderheid van deze bijwerkingen waren mild tot matig in ernst. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval aan de onderkant bijna de lijn van geen verschil (1) kruist en er aan de bovenkant sprake is van meer bijwerkingen met doxycycline 40 mg ($> 1,25$).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

De behandelaars in drie studies [del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016] beoordeelden dat 91/353 (25,8%) behandeld met doxycycline 40 mg een score 0 ('clear') of een score 1 ('near clear') hadden op de 'Investigators Global Assessment' (schaal van 0 tot 4) versus 53/354 (15%) in de placebo groep (RR 1,69, 95% BI 1,26 tot 2,28; $P = 0,0005$; $I^2 = 0\%$; NNT = 9). [del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

De behandelaars in drie studies gebruikten de 'Clinician's Erythema Assessment' (schaal 0-4, 0=geen erytheem en 4=ernstig erytheem). Het gemiddelde verschil in erytheem tussen de doxycycline groep (353 patiënten) en de placebo groep (354 patiënten) was -0,48 (95% BI -0,97 tot 0,00; $P = 0,05$; $I^2 = 28\%$). [del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel aan de onderkant een gunstig effect van doxycycline als aan de bovenkant geen verschil met placebo (0).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Omdat het aantal laesies in de studie van Di Nardo 2016 bij aanvang duidelijk lager lag dan bij de twee studies van del Rosso 2007 werden de data niet samengenomen ($I^2 = 70\%$). In de studie van Di Nardo 2016 was het gemiddeld verschil in laesies -1,10 (95% BI -3,58 tot 1,38). Het gemiddeld verschil in aantal laesies bij de twee studies van del Rosso 2007 was -5,51 (95% BI -7,81 tot -3,21; $P < 0,00004$; $I^2 = 0\%$) in het voordeel van doxycycline. [del Rosso 2007 (2 studies), van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Op basis van de figuren in het artikel was er na drie weken een aantoonbare verbetering te zien van het effect van doxycycline. [del Rosso 2007 (2 studies)]

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studies.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van doxycycline 40 mg op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van doxycycline 40 mg op verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Doxycycline 40 mg resulteert in vergelijking met placebo waarschijnlijk in een enigszins groter aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016, NCT00560703, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Doxycycline 40 mg verhoogt in vergelijking met placebo het aantal patiënten dat een score van 'clear' of 'almost clear' van de behandelaars krijgt. <i>del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Doxycycline 40 mg vermindert erytheem in vergelijking met placebo waarschijnlijk enigszins volgens de behandelaars. <i>del Rosso 2007 (2 studies), Di Nardo 2016, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Doxycycline 40 mg vermindert in vergelijking met placebo waarschijnlijk het aantal laesies. <i>del Rosso 2007 (2 studies), van Zuuren 2019</i>

Hoog	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van doxycycline 40 mg is in vergelijking met placebo na ongeveer drie weken zichtbaar. <i>del Rosso 2007 (2 studies), van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van doxycycline 40 mg op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte (anti-inflammatoire dosis) is effectief voor de meerderheid van de patiënten en geeft iets meer bijwerkingen dan placebo. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte is geregistreerd voor de behandeling van rosacea. De gunstige effecten wegen op tegen de ongunstige effecten. Bij het doormidden breken van een 100 mg doxycycline tablet (50 mg) is de werking uiteraard ook inflammatoir. Er zijn echter geen studies gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van doxycycline 50 mg. Doxycycline 40 mg kent een gereguleerde afgifte, die ontbreekt bij de 100 mg tabletten en dus ook ontbreekt bij een halve tablet. Aangezien antibiotica bij rosacea niet als kuur maar langdurig worden gebruikt en geen antimicrobieel doel dienen, heeft de laagst mogelijk effectieve dosis de voorkeur. Vanwege dit gegeven, de gebleken effectiviteit van doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte en de on-label indicatie is de werkgroep van mening dat 40 mg doxycycline met gereguleerde afgifte de eerste keus is voor een systemische behandeling bij rosacea.

Het effect van systemische therapie zoals doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte kan verwacht worden na acht tot 12 weken. [Asai 2016, Schaller 2017, van Zuuren 2019] In de praktijk wordt soms al eerder effect gezien. Gebruikelijke duur van behandeling is drie tot vier maanden waarna in één keer gestopt wordt.

Aanbevelingen

We bevelen doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags aan als behandeling voor papels/pustels bij rosacea indien lokale behandeling onvoldoende resultaat geeft.

Minocycline 100 mg versus doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

In een 'non-inferiority' studie (80 patiënten) met onduidelijk risico op bias werden deze behandelingen voor rosacea met elkaar vergeleken. [van der Linden 2017] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 532-5. Zie blz. 630-1. Summary of Findings Table 14 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Voor het beoordelen van kwaliteit van leven werd de RosaQoL gebruikt, een rosacea-specifieke vragenlijst met 21 vragen (antwoorden op schaal 1 tot 5, hoger is slechter). In de 40 patiënten die behandeld werden met minocycline 100 mg werd een reductie gezien van 0,86 (SD 0,14) vergeleken met een reductie van 0,62 (SD 0,13) in de 40 patiënten behandeld met doxycycline 40 mg (MD -0,24, 95% BI -0,30 tot -0,18; $P < 0,00001$). [van der Linden 2017, van Zuuren 2019] Alhoewel dit verschil statistisch significant is, is de 'minimal important difference' (MID) niet vastgesteld en kan de klinische relevantie van het verschil

niet worden beoordeeld. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Er werd voor deze uitkomstmaat de 'Patient's Global Assessment' gebruikt (1=uitstekende verbetering, 5=verslechtering). In de minocycline 100 mg groep vonden 22/40 (55%) patiënten dat ze een goede tot uitstekende verbetering van hun rosacea hadden vergeleken met 20/40 (50%) in de doxycycline 40 mg groep (RR 1,10, 95% BI 0,72 tot 1,67). [van der Linden 2017, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de groep behandeld met minocycline 100 mg werd door 27/40 (67,5%) patiënten een bijwerking gerapporteerd versus 24/40 (60%) in de doxycycline 40 mg groep (RR 1,17, 95% BI 0,83 tot 1,65). [van der Linden 2017, van Zuuren 2019] In beide groepen werden vergelijkbare bijwerkingen genoemd zoals gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en één keer voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel 'geen verschil' (1) als potentieel meer bijwerkingen in de minocycline groep omvat (>1,25).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

De behandelaars gebruikten de 'Investigator's Global Assessment' (IGA) schaal om de ernst van rosacea te volgen (0='clear', 4='severe'). Behandelsucces werd gedefinieerd als een score 'clear' of 'near clear' (IGA 0-1). In de minocycline 100 mg groep hadden 24/40 (60%) een behandelsucces vergeleken met 7/40 (17,5%) in de doxycycline 40 mg groep (RR 3,43, 95% BI 1,67 tot 7,04; P = 0,0008; NNT = 2). [van der Linden 2017, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Deze uitkomstmaat werd geëvalueerd door de behandelaars met de 'Clinician's Erythema Assessment' schaal (0-4, 0=geen erytheem en 4=ernstig erytheem). Een daling van minstens één punt op deze schaal werd gezien als behandelsucces. Dit werd bereikt in 16/40 (40%) van de patiënten in de minocycline 100 mg groep vergeleken met 13/40 (32,5%) in de doxycycline 40 mg groep (RR 1,23, 95% BI 0,68 –tot 2,21). [van der Linden 2017, van Zuuren 2018/2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval aan de onderkant potentieel in het voordeel van doxycycline 40 mg omvat (<0,75) en aan de bovenkant potentieel in het voordeel van minocycline 100 mg (>1,25).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Er werd een reductie van 14 laesies (SD 14,3) gezien in de minocycline 100 mg groep versus 13 laesies in de doxycycline 40 mg groep (SD 17,3)(MD -1,00, 95% BI -7,96 tot 5,96). [van der Linden 2017, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval, klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

In de 12 weken follow-up hadden 13/24 (54,2%) die een score 'clear' of 'near clear' (IGA 0-1) hadden behaald na 16 weken behandeling met minocycline 100 mg nog steeds deze score vergeleken met 4/7 (57,1%) die met doxycycline 40 mg behandeld waren (RR 0,95, 95% BI 0,45 tot 1,99). [van der Linden 2017, van Zuuren 2019] Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval en erg klein aantal patiënten). Twee van de 30 (6,7%) hadden een terugval (een $\geq$ 50% toename in laesies ten opzichte van week 16) in de minocycline 100 mg groep versus 12/25 (48%) in de doxycycline 40 mg groep (RR 0,14, 95% BI 0,03 tot 0,56; P = 0,006; NNT = 2).

Conclusies

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) Minocycline 100 mg zou in vergelijking met doxycycline 40 mg kunnen resulteren in een klein, mogelijk onbelangrijk (positief) effect op kwaliteit van leven. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Minocycline 100 mg zou in vergelijking met doxycycline 40 mg rosacea niet of nauwelijks (meer) verbeteren volgens de patiënten. Beide behandelingen zouden een goed effect op rosacea kunnen hebben volgens de patiënten. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Minocycline 100 mg zou in vergelijking met doxycycline 40 mg niet of nauwelijks effect hebben op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Minocycline 100 mg resulteert in vergelijking met doxycycline 40 mg waarschijnlijk in een grote verbetering van rosacea gemeten als een score van 'clear' of 'almost clear' door de behandelaars. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>

Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Minocycline 100 mg heeft in vergelijking met doxycycline 40 mg waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op vermindering van erytheem of teleangiëctasieën. Beiden behandelingen lijken erytheem te kunnen verminderen. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Minocycline 100 mg resulteert in vergelijking met doxycycline 40 mg waarschijnlijk niet of nauwelijks in reductie van aantal laesies. Beide behandelingen resulteren waarschijnlijk in belangrijke reducties van het aantal laesies. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van minocycline 100 mg in vergelijking met doxycycline 40 mg op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) Minocycline 100 mg zou in vergelijking met doxycycline 40 mg niet of nauwelijks verschillen wat betreft het aantal patiënten dat nog steeds een IGA score van 0 of 1 ('clear' of 'near clear') heeft 12 weken na het staken van behandeling. <i>van der Linden 2017, van Zuuren 2019</i>

Overige overwegingen

In vergelijking met doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte zou minocycline 100 mg even effectief zijn en heeft het een nagenoeg vergelijkbaar aantal bijwerkingen. De 'overall' kwaliteit van bewijs is laag.

Van minocycline is melding gemaakt van meestal reversibele pigmentatie van huid en slijmvliezen, maar ook in zeldzame gevallen van auto-immuun hepatitis en lupus erythematoses. Minocycline is niet geregistreerd voor behandeling van rosacea. Doxycycline 40 mg werkt anti-inflammatoir en geeft tevens mogelijk minder bijwerkingen (zie bij [doxycycline 40 mg](#)). Gezien het voorliggende wetenschappelijke bewijs en het feit dat minocycline antimicrobieel werkt, heeft minocycline niet de voorkeur. Het kan overwogen worden indien doxycycline 40 mg niet voldoende effect heeft of bijwerkingen geeft, echter dienen patiënten dan geïnformeerd te worden over het risico op ernstige bijwerkingen en dient de effectiviteit van de behandeling na vier weken geëvalueerd te worden opdat minocycline niet onnodig wordt gebruikt.

Het effect van systemische therapie zoals minocycline 100 mg en doxycycline 40 mg kan verwacht worden na acht tot 12 weken. [Asai 2016, Schaller 2017, van Zuuren 2019] In de praktijk wordt soms al eerder effect gezien. Gebruikelijke duur van behandeling is drie tot vier maanden waarna in één keer gestopt wordt.

Aanbevelingen

Overweeg minocycline 100 mg eenmaal daags als alternatief voor doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags bij patiënten met bijwerkingen of onvoldoende tevredenheid over het resultaat van de behandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen.

Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte versus doxycycline 100 mg

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een onduidelijk risico op bias onderzocht bij 91 patiënten doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte in combinatie met lokaal metronidazolgel 1% 1dd versus doxycycline 100 mg in combinatie met metronidazolgel 1% 1dd. [Del Rosso 2008] Alhoewel hier sprake is van een combinatietherapie, werd metronidazol in beide behandelarmen gebruikt, en vonden we daarom dat deze vergelijking hier beter paste dan onder combinatie behandelingen, vooral omdat de nadruk ligt op de vergelijking doxycycline 40 mg versus 100 mg. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 224-7. Zie blz. 634-5 Summary of Findings Table 16 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Zes van de 44 (13,6%) patiënten in de 40 mg doxycycline groep meldden een bijwerking vergeleken met 26/47 (55,3%) in de 100 mg doxycycline groep (RR 0,25, 95% BI 0,11 tot 0,54; P = 0,0005; NNT = 3). [Del Rosso 2008, van Zuuren 2019] De meeste bijwerkingen waren in beide groepen gastro-intestinale klachten. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (selectie bias en tevens attritiebias). Er werd ook één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Behandelaars beoordeelden deze uitkomst met de Investigator's Global Assessment scale (IGA), waarbij 0 betekende huid volledig vrij van laesies en 5 betekende ≥ 25 inflammatoire laesies inclusief noduli aanwezig. In beiden groepen nam de IGA af met 1,6 (SD 0,27) met een gemiddeld verschil (MD) van 0 (95% BI -0,11 tot 0,11). [Del Rosso 2008, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (selectie en attritiebias). Er werd ook één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Deze uitkomst werd beoordeeld met de Clinician's Erythema Assessment scale op vijf plekken in het gelaat (maximale score=20) (0-4, 0=geen erytheem, 4= ernstig erytheem). Er werden geen standaard deviaties genoemd. De daling was -4,2 in de doxycycline 40 mg groep en -4,0 in de doxycycline 100 mg groep (onderzoekers rapporteren P = 0,50). [Del Rosso 2008] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (selectie bias alsmede hoge uitval en alhoewel intention-to-treat analyse toch onduidelijke risico voor attritiebias). Er werd ook één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

De gemiddelde reductie in inflammatoire laesies was 12,5 (SD 6,64) in de doxycycline 40 mg groep vergeleken met 12,2 (SD 6,64) in de doxycycline 100 mg groep (MD -0,30, 95% BI -3,03 tot 2,43). [Del Rosso 2008, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (selectie bias en attritiebias). Er werd ook één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie, maar er werd in beide behandelarmen vanaf vier weken een duidelijke verbetering gezien. [Del Rosso 2008] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (selectie bias en attritiebias). Er werd ook één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van doxycycline 40 mg in vergelijking met doxycycline 100 mg op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van doxycycline 40 mg in vergelijking met doxycycline 100 mg op verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Doxycycline 40 mg zou in vergelijking met doxycycline 100 mg in een grote vermindering van het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert kunnen resulteren. <i>Del Rosso 2008, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Doxycycline 40 mg zou in vergelijking met doxycycline 100 mg niet of nauwelijks rosacea verbeteren volgens de behandelaars. Beide behandelingen toonden een duidelijke en vergelijkbare verbetering op de IGA schaal. <i>Del Rosso 2008, van Zuuren 2019</i>

Laag	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Doxycycline 40 mg zou in vergelijking met doxycycline 100 mg erytheem niet of nauwelijks verminderen. Beide behandelingen toonden een kleine en vergelijkbare vermindering van erytheem. <i>Del Rosso 2008, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Doxycycline 40 mg zou in vergelijking met doxycycline 100 mg het aantal laesies niet of nauwelijks verminderen. Beide behandelingen leiden tot forse reducties. <i>Del Rosso 2008, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van zowel doxycycline 40 mg als doxycycline 100 mg lijkt na vier weken zichtbaar te worden. <i>Del Rosso 2008, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van doxycycline 40 mg in vergelijking met doxycycline 100 mg op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Doxycycline is in beide doseringen vergelijkbaar effectief. De ‘overall’ kwaliteit van bewijs is laag. Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte geeft veel minder bijwerkingen (zie bij [doxycycline 40 mg](#)). Voorts is doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte geregistreerd voor rosacea, in tegenstelling tot doxycycline 100 mg (of een gehalveerde versie daarvan). Er is geen onderzoek verricht naar de effectiviteit en veiligheid van doxycycline 50 mg zonder gereguleerde afgifte.

Er bestaat wél een groot prijsverschil tussen de twee doseringen. Doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte kost per 30 dagen €17,48 exclusief afleverkosten en wordt volledig vergoed. Doxycycline 100 mg kost per 30 dagen €3 à €4 per 30 dagen exclusief afleverkosten. [Medicijnkosten.nl]

Het effect van systemische therapie zoals doxycycline 40 mg of 100 mg kan verwacht worden na 8 tot 12 weken. [Asai 2016, Schaller 2017, van Zuuren 2019] In de praktijk wordt soms al eerder effect gezien. Gebruikelijke duur van behandeling is drie tot vier maanden waarna in één keer gestopt wordt.

Aanbevelingen

Overweeg doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags voor papels/pustels bij rosacea te prefereren boven doxycycline 100 mg eenmaal daags, vanwege vergelijkbare effectiviteit en minder kans op bijwerkingen.

Oraal isotretinoïne

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van oraal isotretinoïne in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Isotretinoïne is een vitamine A-zuur-derivaat en heeft anti-inflammatoire werking via downregulatie van Toll-like 2 receptoren, specifieke membraanreceptoren die een rol spelen in het aangeboren immuunsysteem. Verder verkleint het de grootte van de talgklieren alsmede het aantal, en zou het de ontwikkeling van rhinophyma kunnen tegengaan. [Baldwin 2006, Dispenza 2012, Erdogan 1998, Gollnick 2010, Schaller 2016, Uslu 2012, van Zuuren 2019]

Isotretinoïne is verkrijgbaar als 10 mg en 20 mg capsules en is geregistreerd voor de behandeling van ernstige vormen van acne (zoals nodulaire acne, acne conglobata of acne met het risico op blijvende littekens) die resistent zijn voor standaardtherapie met een adequate kuur met systemische antibiotica en lokale behandeling. [SmPC] Isotretinoïne is teratogeen en is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan de voorwaarden van het 'Programma ter voorkoming van zwangerschap' wordt voldaan. Voor details over dit programma, zie de SmPC-tekst. Bij rosacea wordt isotretinoïne in wisselende doseringen voorgeschreven, van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht tot 1 mg/kg lichaamsgewicht. De lage dosis wordt met name gebruikt bij inflammatoire laesies in het kader van rosacea die onvoldoende reageert op behandeling met systemische antibiotica, en de wat hogere dosering voor inflammatie in het kader van phymas. [Schaller 2016]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Isotretinoïne

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een onduidelijk risico op bias onderzocht bij 156 patiënten met 'moeilijk-te-behandelen-rosacea' de werking van isotretinoïne 0,25 mg/kg per dag versus placebo. [Sbidian 2016] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 465-9. Zie blz. 646-7 Summary of Findings Table 22 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

De Skindex-29 werd gebruikt om kwaliteit van leven te meten, een vragenlijst met 29 dermatologie-specifieke vragen waarbij iedere vraag gescoord kan worden van 0 (nooit last) tot 100 (altijd last). Na vier maanden waren de mediane, relatieve variaties -49,4% in de 108 patiënten behandeld met isotretinoïne vergeleken met -18% in de 48 patiënten die placebo kregen. De onderzoekers van de studie meldden een P-waarde van 0,002. [Sbidian 2016] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze uitkomstmaat werd niet als zodanig gerapporteerd maar als een globale tevredenheid met de behandeling, gemeten met behulp van een visueel analoge schaal (VAS) (0-100, hoger is beter). De mediane waarden aan het eind van de studie waren 80 in de isotretinoïne groep en negen in de placebo groep. [Sbidian 2016]

Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor indirectheid (tevredenheid is niet hetzelfde als beoordeling ernst van rosacea) en er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie
 Meer mensen meldden bijwerkingen in de isotretinoïne groep. In de isotretinoïne groep rapporteerden 75/108 (69,4%) patiënten een bijwerking vergeleken met 21/48 (43,3%) in de placebo groep (RR 1,59, 95% BI 1,12 tot 2,24; P = 0,009; NNT = 4). [Sbidian 2016, van Zuuren 2019] In de isotretinoïne groep werden vaker bijwerkingen genoemd zoals eczeem, cheilitis, droge huid, buikpijn, myalgieën/arthralgieën en droge ogen. Dit zijn bekende bijwerkingen van dit vitamine A-zuur derivaat. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Behandelaars maakten gebruik van een 'Dermatologist's assessment scale' (0-6, 0=geen laesies, 6=groot aantal inflammatoire laesies/matig tot ernstig erytheem en/of teleangiëctasieën). Het aantal patiënten dat een score 0 of 1 had was 66/108 (61,3%) in de isotretinoïne groep vergeleken met 6/48 (12,5%) in de placebo groep (RR 4,89, 95% BI 2,28 tot 10,49; P < 0,0001; NNT = 2). [Sbidian 2016, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is hoog. Er werd niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat de onderkant van het betrouwbaarheidsinterval nog steeds een groot effect laat zien, en de effectgrootte dus vrij precies is.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

De onderzoekers van de studie vermeldten dat er geen verschil tussen de twee groepen werd gezien wat betreft erytheem en teleangiëctasieën. [Sbidian 2016] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Het aantal patiënten dat na vier maanden behandeling een 90% reductie van inflammatoire laesies bereikte was 62/108 (57,4%) in de isotretinoïne groep vergeleken met 5/48 (10,4%) in de placebo groep (RR 5,51, 95% BI 2,37 tot 12,83; P < 0,0001, NNT = 2). [Sbidian 2016, van Zuuren 2019]. Kwaliteit van bewijs is hoog. Er werd niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat de onderkant van het betrouwbaarheidsinterval nog steeds een groot effect laat zien, en de effectgrootte dus vrij precies is. De mediane reductie was 13 laesies (92% reductie) in de isotretinoïne groep en zes (36% reductie) in de placebo groep.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Van de 62 patiënten die een 90% reductie van inflammatoire laesies hadden in de isotretinoïne groep wilden er 51 (82,3%) in een vier maanden follow-up periode participeren. Van de 51 hadden er 27 (52,9%) een terugval met een mediaan van 15 weken. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (geen controle groep) en twee keer afgewaardeerd voor zeer klein aantal patiënten.

Conclusies

Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
	Isotretinoïne 0,25 mg/kg verbetert in vergelijking met placebo waarschijnlijk kwaliteit van leven.
	<i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Isotretinoïne 0,25 mg/kg zou in vergelijking met placebo volgens de patiënten kunnen resulteren in een grote tevredenheid met de behandeling. <i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Isotretinoïne 0,25 mg/kg verhoogt in vergelijking met placebo waarschijnlijk het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Isotretinoïne 0,25 mg/kg geeft in vergelijking met placebo een grote toename in het aantal patiënten dat geen tot weinig last meer heeft van rosacea volgens de behandelaars. <i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Isotretinoïne 0,25 mg/kg heeft in vergelijking met placebo waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op vermindering van erytheem of teleangiëctasieën. <i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Isotretinoïne 0,25 mg/kg resulteert in vergelijking met placebo in een grote vermindering van het aantal laesies. <i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van isotretinoïne 0,25 mg/kg op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.
Zeer laag	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) Isotretinoïne 0,25 mg/kg zou in vergelijking met placebo duur van remissie kunnen verlengen maar we zijn hier erg onzeker over. <i>Sbidian 2016, van Zuuren 2019</i>

Overige overwegingen

Isotretinoïne 0,25 mg/kg is volgens zowel patiënten als behandelaars zeer effectief voor moeilijk te behandelen rosacea. Isotretinoïne heeft een bekend bijwerkingen- en risicoprofiel (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd). De gunstige effecten wegen op tegen de negatieve effecten, met name bij die patiënten waarbij orale antibiotica onvoldoende effectief zijn. Isotretinoïne staat niet geregistreerd voor rosacea.

Het effect van systemische therapie zoals isotretinoïne kan verwacht worden na 8 tot 12 weken. [Asai 2016, Schaller 2017, van Zuuren 2019] Gebruikelijke duur van behandeling is drie tot vier maanden waarna in één keer gestopt wordt.

Aanbevelingen

Overweeg isotretinoïne 0,25 mg/kg voor papels/pustels bij patiënten met moeilijk te behandelen rosacea, bij wie eerdere behandeling met orale antibiotica onvoldoende resultaat/tevredenheid gaf.

Isotretinoïne versus doxycycline

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een laag risico op bias vergeleek 0,3 mg/kg isotretinoïne met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) gedurende 12 weken. [Gollnick 2010] Deze studie bestond uit twee fasen. De eerste fase was een 'dose-finding' fase voor isotretinoïne en de tweede fase een vergelijking met doxycycline.

Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 304-7. Zie blz. 644-5 Summary of Findings Table 21 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In de groep behandeld met isotretinoïne 0,3 mg/kg vonden 102/129 (79,1%) patiënten dat ze een goede of uitstekende verbetering hadden na 12 weken vergeleken met 85/132 (64,4%) van de patiënten behandeld met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) (RR 1,23, 95% BI 1,05 tot 1,43; P = 0,009; NNT = 7). [Gollnick 2010, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval aan de onderkant dicht bij de lijn van geen verschil (1) komt en aan de bovenkant potentieel in het voordeel van isotretinoïne omvat (>1,25).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de isotretinoïne 0,3 mg/kg groep rapporteerden 30/147 (20,4%) een bijwerking vergeleken met 26/152 (17,1%) in de doxycycline groep (RR 1,19, 95% 0,74 tot 1,92). [Gollnick 2010, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor nauwkeurigheid omdat de onderkant van het betrouwbaarheidsinterval minder bijwerkingen met isotretinoïne bevat (<0,75) en de bovenkant meer bijwerkingen met isotretinoïne (>1,25). Er is sprake van een klein aantal bijwerkingen. Er werden in de isotretinoïne groep meer klachten van cheilitis, droge mond en lippen genoemd en in de doxycycline groep meer gastro-intestinale bijwerkingen en luchtwegklachten.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Een sterke verbetering dan wel complete remissie werd door de behandelaars bij 105/129 (81,4%) in de isotretinoïne 0,3 mg/kg groep gezien en bij 91/132 (68,9%) in de doxycycline groep (RR 1,18, 95% BI 1,03 tot 1,36; P = 0,02; NNT = 9). [Gollnick 2010, van Zuuren 2019]

Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval aan de onderkant dicht bij de lijn van geen verschil (1) komt en aan de bovenkant potentieel in het voordeel van isotretinoïne omvat (>1,25).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie
Erytheem verbeterde of was 'healed' (genezen) in 105/142 (73,9%) van de patiënten in de isotretinoïne 0,3 mg/kg groep vergeleken met 112/143 (78,3%) van de patiënten in de doxycycline groep (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) (RR 0,94, 95% BI 0,83 tot 1,08). [Gollnick 2010, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs was hoog. Er werd niet afgewaardeerd op onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval niet in de buurt komt van potentieel in het voordeel van isotretinoïne (1,25) of in de buurt van het voordeel van doxycycline (0,75). Wat betreft de teleangiëctasieën was dit 56/142 (39,4%) versus 55/143 (38,5%) respectievelijk (RR 1,03, 95% BI 0,77 tot 1,37). [Gollnick 2010, van Zuuren 2019]

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Er was een reductie van 16 inflammatoire laesies in de 129 patiënten behandeld met isotretinoïne 0,3 mg/kg vergeleken met 13 laesies in de 132 behandeld met doxycycline (MD -3, 95% BI -5,18 tot -0,82; P = 0,007). [Gollnick 2010, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat de bovenkant van het betrouwbaarheidsinterval dicht bij de lijn van geen verschil ligt (0).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van isotretinoïne 0,3 mg/kg in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg, daarna 50 mg per dag) op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Isotretinoïne 0,3 mg/kg verhoogt in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) waarschijnlijk enigszins het aantal patiënten dat een goede tot uitstekende verbetering van hun rosacea rapporteert. Zowel isotretinoïne 0,3 mg/kg als doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) resulteren waarschijnlijk in een belangrijke verbetering van rosacea volgens de patiënten. <i>Gollnick 2010, van Zuuren 2019</i>

Redelijk	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Isotretinoïne 0,3 mg/kg heeft in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Gollnick 2010, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Isotretinoïne 0,3 mg/kg verhoogt in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) waarschijnlijk enigszins het aantal patiënten dat volgens de behandelaars een sterke verbetering tot complete remissie van rosacea bereikt. Zowel isotretinoïne 0,3 mg/kg als doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) resulteren waarschijnlijk in een belangrijke verbetering van rosacea volgens de behandelaars. <i>Gollnick 2010, van Zuuren 2019</i>
Hoog	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Isotretinoïne 0,3 mg/kg heeft in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) niet of nauwelijks (positief) effect op vermindering van erytheem. Er was een grote reductie van erytheem in beide groepen. Er was geen verschil in afname van teleangiëctasieën tussen beide therapieën. <i>Gollnick 2010, van Zuuren 2019</i>
Redelijk	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) Isotretinoïne 0,3 mg/kg resulteert in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) waarschijnlijk in een klein (positief) effect dat wellicht geen belangrijk verschil is in reductie van aantal laesies. Zowel isotretinoïne 0,3 mg/kg als doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) resulteren waarschijnlijk in belangrijke reducties van het aantal laesies. <i>Gollnick 2010, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van isotretinoïne 0,3 mg/kg in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van isotretinoïne 0,3 mg/kg in vergelijking met doxycycline (eerste twee weken 100 mg daarna 50 mg per dag) op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	--

Overige overwegingen

Isotretinoïne 0,3 mg/kg en doxycycline 100 mg afgebouwd naar 50 mg, zijn beide effectief in de behandeling van rosacea. De 'overall' kwaliteit van bewijs is redelijk. Isotretinoïne is in vergelijking met doxycycline mogelijk iets effectiever en bijwerkingen worden niet vaker gerapporteerd. De aard van de bijwerkingen is echter wél verschillend. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het voorschrijven. Isotretinoïne en doxycycline 100 mg zijn niet geregistreerd voor rosacea. Bij mensen met onvoldoende resultaat van systemische antibiotica is isotretinoïne te overwegen in een dosering van 0,25-0,30 mg/kg. Deze dosering is gebaseerd op de studie van Gollnick *et al.* en de eerder beschreven studie van Sbidian *et al.* onder 'isotretinoïne'. [Gollnick 2010, Sbidian 2016, van Zuuren 2019] Er is een bekend risicoprofiel voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd en er moet aan de daarvoor geldende voorwaarden worden voldaan voordat er gestart kan worden.

Aanbevelingen

Overweeg isotretinoïne 0,25-0,30 mg/kg voor de behandeling van papels/pustels bij patiënten met rosacea bij wie voorafgaande systemische behandeling (antibiotica) onvoldoende resultaat/tevredenheid gaf.

Andere systemische therapieën

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van overige systemische therapieën bij de behandeling van rosacea?

Inleiding

In de systematische review werd slechts één andere therapie beschreven die mogelijk relevant is voor de klinische praktijk in Nederland: die met azitromycine. Azitromycine is verkrijgbaar als 250 en 500 mg tabletten en als poeder voor orale suspensie. Het is geregistreerd voor bacteriële infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor azitromycine. [SmPC] Het is niet geregistreerd voor rosacea. Indien patiënten echter geen tetracyclines verdragen wordt azitromycine voor rosacea vrij regelmatig voorgeschreven.

Wetenschappelijke onderbouwing

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Azitromycine versus doxycycline

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een hoog risico op bias onderzocht deze vergelijking in 67 patiënten. [Akhyani 2008] In de eerste maand was de dosering azitromycine 500 mg drie keer per week, in de tweede maand 250 mg drie keer per week en in de derde maand 250 mg twee keer per week. De dosering voor doxycycline was 100 mg per dag gedurende drie maanden. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 141-3. Zie blz. 632-3 Summary of Findings Table 15 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van

bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Na drie maanden beoordeelden 29/37 (78,4%) van de patiënten dat hun rosacea verbeterd was met azitromycine versus 24/30 (80%) met doxycycline (RR 0,98, 95% BI 0,77 tot 1,25). [Akhyani 2008, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor risico op bias (allocation concealment hoog risico op bias en geen blinding). Er werd tevens één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval geen verschil (1) en potentieel voordeel van azitromycine (1,25) omvat. Daarnaast is het aantal patiënten klein.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In 4/37 patiënten behandeld met azitromycine werd diarree als bijwerking gemeld en in 2/30 patiënten op doxycycline (RR 1,62, 95% BI 0,32 tot 8,26). [Akhyani 2008, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor risico op bias (allocation concealment hoog risico op bias en geen blinding). Er werd tevens één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval, klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

De data waren erg scheef verdeeld en er werd geen analyse op verricht. In de azitromycine groep daalde het aantal laesies van 19,24 (SD 9,67) naar 1,90 (SD 3,28) en in de doxycycline groep was dit van 18,86 (SD 8,95) naar 2,34 (SD 3,47). [Akhyani 2008] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor risico op bias (allocation concealment hoog risico op bias en geen blinding). Er werd tevens één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten, grote standaarddeviaties en scheefheid van de data).

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze uitkomstmaat was niet als zodanig onderzocht maar twee maanden na staken therapie was er geen verschil in aantal laesies vergeleken met het aantal direct na het staken van de drie maanden therapie. [Akhyani 2008] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor risico op bias (allocation concealment hoog risico op bias en geen blinding). Er werd tevens één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azitromycine in vergelijking met doxycycline op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van azitromycine in vergelijking met doxycycline op ernst van rosacea volgens de patiënten. Zowel met azitromycine als met doxycycline werden hoge succespercentages gemeten. <i>Akhyani 2008, van Zuuren 2019</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van azitromycine in vergelijking met doxycycline op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. Het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert was in beide behandelarmen laag. <i>Akhyani 2008, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azitromycine in vergelijking met doxycycline op ernst van rosacea volgens de behandelaars. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Beroordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azitromycine in vergelijking met doxycycline op erytheem en/of teleangiëctasieën volgens de behandelaars. Er zijn geen data bekend.
Zeer laag	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azitromycine in vergelijking met doxycycline op het aantal laesies. Zowel azitromycine als doxycycline lieten grote reducties zien. <i>Akhyani 2008, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van azitromycine in vergelijking met doxycycline op benodigde tijd tot verbetering. Er zijn geen data bekend.
---	---

Zeer laag	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van azitromycine in vergelijking met doxycycline op duur van remissie. Het effect van beide behandelingen hield tot twee maanden na de behandeling aan. <i>Akhyani 2008, van Zuuren 2019</i>
-------------------------	--

Overige overwegingen

Azitromycine is mogelijk effectief als behandeling voor rosacea. Op basis van deze gegevens is er echter onvoldoende zekerheid of azitromycine effectief is en of het even effectief is als doxycycline 100 mg. De 'overall' kwaliteit van bewijs is zeer laag. Echter, alhoewel niet geregistreerd voor rosacea, wordt azitromycine nog wel eens voorgeschreven bij patiënten die klachten ervaren van tetracyclines en soms bij zwangeren. Het nadeel is dat azitromycine antimicrobieel werkt hetgeen onwenselijk is in verband met het mogelijk optreden van antibioticaresistentie. De plaatsbepaling van azitromycine is daardoor zeer beperkt, namelijk alleen en uitsluitend indien orale tetracyclines niet effectief zijn of bijwerkingen geven en isotretinoïne geen optie is, met andere woorden indien de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Aanbevelingen

Wees terughoudend met het voorschrijven van azitromycine, vanwege onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Azitromycine kan een alternatieve behandeling zijn voor patiënten bij wie doxycycline of minocycline niet in aanmerking komen (bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen of zwangerschap).

Literatuur

- Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008;47:284-8.
- Alikhan A, Kurek L, Feldman SR. The role of tetracyclines in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:79-87.
- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg* 2016;20:432-45.
- Baldwin HE. Oral therapy for rosacea. *J Drugs Dermatol* 2006;5:16-21.
- 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;56:791-802.
- Del Rosso JQ. Recently approved systemic therapies for acne vulgaris and rosacea. *Cutis* 2007;80:113-20.
- Di Nardo A, Holmes AD, Muto Y, et al. Improved clinical outcome and biomarkers in adults with papulopustular rosacea treated with doxycycline modified-release capsules in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1086-92.
- Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012;132:2198-205.

- Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 1998;134:884-5.
- Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:505-15.
- Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline - and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:505-15.
- Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol* 2012;132:1435-42.
- Korting HC, Schollmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:287-94.
- Marks R, Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. A controlled trial. *Lancet* 1971;2:1049-52.
- Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res* 2011;63:130-45.
- NCT00560703. Efficacy and safety of COL-101 for the treatment of blepharitis in patients with facial rosacea. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560703 (accessed 7-12-2018).
- Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol* 2014;55:111-8.
- Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosacea - S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:768-90.
- Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol* 2016;136:1124-9.
- Schaller M, Schöfer H, Homey B, et al. State of the art: systemic rosacea management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(Suppl 6):29-37.
- Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966;78:649-52.
- Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol* 2012;92:73-7.
- van der Linden MMD, van Ratingen AR, van Rappard DC, et al. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2017;176:1465-74.
- van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.
- Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin* 2007;25:133-5.

Overige therapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van Intense Pulsed Light (IPL) therapie en lasertherapie in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Persisterend erytheem (erytheem zonder inflammatie) en teleangiëctasieën bij rosacea zijn het gevolg van blijvende vasculaire veranderingen en worden als zodanig veelvuldig behandeld met laser en Intense Pulsed Light (IPL) therapie. [Butterwick 2006, Garden 2017, Hoffmann 2016, Shim 2013, Tanghetti 2014, van Zuuren 2019] Het aantal behandelingen varieert en hangt samen met de ernst van het erytheem en de hoeveelheid en grootte van de teleangiëctasieën. Gemiddeld worden één tot vier behandelingen gegeven met tussenpozen van drie tot zes weken. De resultaten van deze behandelingen worden voornamelijk in observationele studies beschreven. [van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] Er zijn slechts enkele gerandomiseerde studies, met kleine onderzoekspopulaties gepubliceerd.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Pulsed dye laser (PDL) 595 nm versus Nd:YAG laser 1064 nm

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een onduidelijk risico op bias deed in 16 patiënten een gerandomiseerde links-rechts vergelijking (vier behandelingen). [Alam 2013] Zie voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 144-6. Zie blz. 650-1 Summary of Findings Table 24 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

In 14 patiënten werd een 52% verbetering van erytheem gezien aan de zijde behandeld met PDL versus een verbetering van 34% aan de kant behandeld met Nd:YAG laser.

Onderzoekers rapporteren gebruik te hebben gemaakt van gepaarde t-toets en berekenden een MD -18% (95% BI -34,6 tot -1,94; P = 0,03). [Alam 2013] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg breed betrouwbaarheidsinterval bij erg klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Twee van de 16 patiënten hadden last van zwelling na behandeling en deden niet meer mee aan het vervolg van de studie. Pijn werd gemeten met een visueel analoge schaal (VAS) van 1 tot 10 (hoger is meer pijn). Pijn aan de kant behandeld met PDL werd door 14 patiënten gescoord met een gemiddelde van 3,87 en aan de kant behandeld met Nd:YAG met 3,07 (de onderzoekers vermeldde een P waarde van 0,0028). [Alam 2013] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

De ernst van het erytheem werd beoordeeld door middel van een spectrofotometer. Er was een reductie van 8,9% aan de kant behandeld met PDL en een reductie van 2,5% aan de kant behandeld met Nd:YAG laser (14 patiënten)(MD -6,4%, 95% BI -11,6 tot -1,2; P = 0,02). [Alam 2013] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg breed betrouwbaarheidsinterval bij erg klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van PDL in vergelijking met Nd:YAG laser op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) PDL zou in vergelijking met Nd:YAG laser erytheem enigszins (meer) verbeteren volgens de patiënten. Zowel PDL als Nd:YAG laser verbeteren erytheem volgens de patiënten. <i>Alam 2013, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) PDL zou in vergelijking met Nd:YAG laser enigszins pijnlijker kunnen zijn. <i>Alam 2013, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van PDL in vergelijking met Nd:YAG laser op ernst van de rosacea volgens de behandelaars. Er zijn geen data bekend.

Laag	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk)
	PDL zou in vergelijking met Nd:YAG laser erytheem, gemeten met spectrofotometer, enigszins (meer) kunnen verbeteren. Zowel PDL als Nd:YAG laser zouden een kleine verbetering kunnen geven. <i>Alam 2013, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van PDL in vergelijking met Nd:YAG laser op het aantal laesies. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van PDL in vergelijking met Nd:YAG laser op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk)
	We zijn onzeker over het effect van PDL in vergelijking met Nd:YAG laser op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

Er zijn weinig gerandomiseerde studies die laser behandelingen onderzoeken. Er bestaat weinig wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit van PDL en Nd:YAG laser. PDL laser is misschien iets effectiever voor erytheem en teleangiëctasieën dan Nd:YAG laser. De 'overall' kwaliteit van bewijs is laag. Reductie van erytheem kan mogelijk worden bewerkstelligd. In de dagelijkse praktijk wordt wel beperkte verbetering van erytheem gezien zowel door behandelaars als patiënten. Van behandeling van teleangiëctasieën worden goede resultaten gerapporteerd. Behandeling met laser wordt doorgaans niet vergoed door de zorgverzekeraars. De kosten zijn sterk wisselend en kunnen afhankelijk zijn van het te behandelen gebied, het type zorgverlener en het behandelcentrum. Doorverwijzing c.q. samenwerking met een huidtherapeut (lid van NVH en KP geregistreerd) kan hierbij zinvol zijn.

Aanbevelingen

Overweeg behandeling met PDL laser of Nd:YAG laser voor erytheem en teleangiëctasieën bij rosacea. Bespreek de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten behandelresultaat. Bespreek de kosten van de behandeling.

Long pulsed dye laser (LPDL) 595 nm versus intense pulsed light (IPL)

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een hoog risico op bias in 40 patiënten vergeleek deze behandelingen voor teleangiëctasieën binnen één patiënt met elkaar (random links-rechts). [Nymann 2010] Er werden drie behandelingen gegeven met tussenpozen van zes weken. Zie voor

kenmerken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 437-40. Zie blz. 652-3 Summary of Findings Table 25 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Patiënten scoorden op een visueel analoge schaal (VAS) van 0 tot 10 (hoger is beter) de effectiviteit van de behandelingen van teleangiëctasieën gecombineerd met behandeling-gerelateerd ongemak. De mediaan score (met 10% en 90% percentielen) aan het eind van de behandeling was 8 (2, 10) voor de LPDL behandelde kant en 7 (2, 10) voor de IPL-behandelde kant (onderzoekers rapporteren $P = 0.05$). [Nymann 2010] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Pijn werd eveneens op een VAS aangegeven (0 tot 10, hoger is meer pijn). De mediaan score (met 10% en 90% percentielen) was 4 (2, 6) voor de LPDL behandelde zijde en 7 (2, 10) voor de IPL behandelde zijde hetgeen aangeeft dat LPDL minder pijnlijk was (onderzoekers rapporteerden $P < 0.001$). [Nymann 2010] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Aan de LPDL behandelde zijde werd voor teleangiëctasieën een excellente respons (75-100% verbetering) gezien bij 18/40 (45%) van de patiënten en een goede verbetering (50-74%) bij 12/40 (30%). Aan de IPL behandelde kant was dat respectievelijk 11/40 (27,5%) en 19/40 (47,5%). [Nymann 2010] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten). Er werd niet afgewaardeerd voor risico op bias omdat een arts die niet betrokken was bij de behandeling deze uitkomstmaat geblindeerd beoordeelde.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van LPDL in vergelijking met IPL op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
---	---

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Behandeling met LPDL zou in vergelijking met IPL kunnen resulteren in een klein positief effect op ernst van teleangiëctasieën volgens de patiënten, maar dat is wellicht geen belangrijk verschil. Zowel LPDL als IPL zouden de ernst van teleangiëctasieën kunnen verbeteren. <i>Nymann 2010, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) Behandeling met LPDL lijkt in vergelijking met behandeling met IPL enigszins minder pijnlijk. <i>Nymann 2010, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van LPDL in vergelijking met IPL op ernst van de rosacea. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) Behandeling met LPDL resulteert in vergelijking met behandeling met IPL qua teleangiëctasieën waarschijnlijk in een klein positief effect dat wellicht geen belangrijk verschil is. Beide behandelingen resulteren waarschijnlijk in een goede tot excellente respons. <i>Nymann 2010, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van LPDL in vergelijking met IPL op het aantal laesies. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van LPDL in vergelijking met IPL op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van LPDL in vergelijking met IPL op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	---

Overige overwegingen

Zowel met LPDL als met IPL wordt in de helft tot driekwart van de mensen een verbetering gezien wat betreft teleangiëctasieën, waarbij LPDL het iets beter lijkt te doen dan IPL en LPDL minder pijnlijk lijkt te worden ervaren dan IPL, al blijkt dat in de praktijk moeilijk in te schatten. De 'overall' kwaliteit van bewijs is laag. Behandeling met LPDL en IPL worden niet vergoed door de zorgverzekeraars. De kosten zijn sterk wisselend en kunnen afhankelijk zijn van het te behandelen gebied, het type zorgverlener en het behandelcentrum. Doorverwijzing c.q. samenwerking met een huidtherapeut (lid van NVH en KP geregistreerd) kan hierbij zinvol zijn.

Aanbevelingen

Overweeg behandeling met LPDL of IPL voor teleangiëctasieën in het kader van rosacea, waarbij aangegeven moet worden dat LPDL iets effectiever lijkt. Bespreek de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten behandelresultaat. Bespreek de kosten van de behandeling.

Overige studies met lasers of intense pulsed light (IPL) therapie

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er zijn nog enkele andere gerandomiseerde gecontroleerde studies met lasers aan bod gekomen in de systematische review (zie bijlage 1 blz. 114-8). [Karsai 2008, Neuhaus 2009, Seo 2016]

In één studie met een onduidelijk risico op bias werden bij 20 patiënten de teleangiëctasieën op de neus aan de ene zijde behandeld met sequentieel PDL en Nd:YAG laser en de andere zijde van de neus met óf enkel PDL óf enkel Nd:YAG. [Karsai 2008, van Zuuren 2019] Er werd één tot drie keer behandeld in dezelfde sessie. Zie voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 328-31. Er werden slechts weinig data gerapporteerd. De combinatie van PDL en Nd:YAG laser resulteerde tot een minstens 50% opheldering (vermindering van teleangiëctasieën) in 18 van de 20 zijden van de neus, vergeleken met twee van de 10 zijden met enkel PDL en eveneens twee van de 10 zijden met enkel Nd:YAG laser behandeld. Hiermee zou de combinatie van de twee lasers dus 4.5 keer zo effectief zijn. Hierbij moet wel aangemerkt worden dat bij de behandeling met slechts één golflengte niet de optimale parameters (laser instellingen voor pulsduur en fluence) werden gebruikt. De laser instellingen voor zowel de Nd:YAG laser als de PDL zijn aanzienlijk lager dan die in de praktijk gebruikelijk zijn. Er werd door de onderzoekers geen statistisch verschil gezien tussen de groepen wat betreft behandeling gerelateerde bijwerkingen. Bijwerkingen die werden genoemd waren voorbijgaande purpura en erytheem direct na de behandeling. [Karsai 2008]

In één studie met een hoog risico op bias werden bij 30 patiënten ook weer halve gelaatshelften behandeld met óf PDL óf IPL óf er werd geen behandeling gegeven. [Neuhaus 2009] Er werden drie behandelingen gegeven met een maand tussenpozen. Zie voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 430-33. Er werden slechts weinig en veelal incomplete data (geen exacte waardes, alleen P-waardes) gerapporteerd. Patiënten rapporteerden erytheem op een visueel analoge schaal van 0 tot 10 (hoger meer erytheem). Ten opzichte van géén behandeling was er een reductie van 3,6

bij behandeling met PDL en van 3,2 met IPL. Dit zou statistisch significant zijn in beide gevallen maar geen statistisch significant verschil geven tussen effect PDL en IPL. Er werd met behulp van de spectrofotometer geen statistisch significant verschil gezien met de actieve behandelingen versus geen therapie behalve met IPL op het jukbeen. Verder werd vermeld, zonder data te geven, dat voor beide behandelingen een statistisch significant verschil ten opzichte van geen behandeling werd gezien wat betreft vermindering van teleangiëctasieën. Beide behandelingen zouden even effectief zijn.

De laatste gerandomiseerde gecontroleerde studie met een hoog risico op bias in 49 patiënten met 'erythematoteleangiëctatische of papulopustuleuze' rosacea vergeleek PDL met een combinatie Alexandrite- en Nd:YAG laser. [Seo 2016] Zie voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 477-9. De mate van tevredenheid over de behandeling was goed tot uitstekend in 16/25 (64%) van de patiënten behandeld met PDL vergeleken met 14/24 (58,3%) die met de combinatie laser behandeld waren (RR 1,10, 95% BI 0,70 tot 1,72). Er was geen verschil qua erytheem of korstvorming na behandeling tussen beide groepen. De artsen vonden 17/25 (68%) patiënten die behandeld waren met PDL verbeterd tot aanzienlijk verbeterd vergeleken met 16/24 (66,6%) patiënten die met de combinatie laser waren behandeld (RR 1,02, 95% BI 0,69 tot 1,51). Er werd evenmin verschil gezien met de spectrofotometer tussen beide groepen in reductie van erytheem.

Alhoewel laser en intense pulsed light therapie frequent worden ingezet voor de behandeling van hoofdzakelijk teleangiëctasieën en in tweede instantie voor erytheem is er slechts lage tot zeer lage kwaliteit van bewijs voor deze behandelingen. De gerandomiseerde studies hebben een onduidelijk tot hoog risico op bias, kleine aantallen patiënten en rapporteren weinig data. Er zijn echter wel veel observationele studies gepubliceerd die de effectiviteit en veiligheid van deze behandelingen ondersteunen en de diverse richtlijnen en 'practice papers' bevelen deze therapieën wel aan. [Asai 2016, Butterwick 2006, Garden 2017, Hoffmann 2016, Schaller 2017, Shim 2013, Tanghetti 2014, van Zuuren 2019]

Overige overwegingen

In Nederland worden voor de behandeling van erytheem en teleangiëctasieën bij rosacea vooral IPL en in mindere mate PDL gebruikt. De ervaring van de werkgroep is dat deze behandelingen meer effect hebben op de teleangiëctasieën dan op het erytheem. Bespreek dit met de patiënt alvorens de behandeling te starten. IPL en laser behandelingen worden niet vergoed door de zorgverzekeraars. De kosten zijn sterk wisselend en kunnen afhankelijk zijn van het te behandelen gebied, het type zorgverlener en het behandelcentrum. Doorverwijzing c.q. samenwerking met een huidtherapeut (lid van NVH en KP geregistreerd) kan hierbij zinvol zijn.

Alle behandelingen kunnen gepaard gaan met voorbijgaande verergering van erytheem, purpura, crustae en pijnklachten door de behandeling.

Aanbevelingen

Overweeg laser therapie (LPDL/PDL of Nd:YAG) of IPL voor de behandeling van teleangiëctasieën en erytheem bij rosacea. Bespreek met patiënten de bijwerkingen zoals voorbijgaande pijnklachten, toename erytheem en purpura alsmede de kosten van de behandeling. Benadruk dat inflammatoir erytheem niet of nauwelijks verbetert met een laser of IPL.

Literatuur

- Alam M, Voravutinon 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;69:438-43.

- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg* 2016;20:432-45.
- Butterwick KJ, Butterwick LS, Han A. Laser and light therapies for acne rosacea. *J Drugs Dermatol* 2006;5:35-9.
- Garden BC, Garden JM, Goldberg DJ. Light-based devices in the treatment of cutaneous vascular lesions: An updated review. *J Cosmet Dermatol* 2017;16:296-30.
- Hofmann MA, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(Suppl 6):38-44.
- Karsai S, Roos S, Raulin C. Treatment of facial telangiectasia using a dual-wavelength laser system (595 and 1,064 nm): a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Dermatol Surg* 2008;34:702-8.
- Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg* 2009;35:920-8.
- 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* 2010;24:143-6.
- Seo HM, Kim JI, Kim HS, Choi YJ, Kim WS. 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;28:607-14.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:465-71.
- Shim TN, Abdullah A. The effect of pulsed dye laser on the dermatology life quality index in erythematotelangiectatic rosacea patients: an assessment. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:30-2.
- Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices. *Cutis* 2014;93:71-6.
- van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.

Combinatietherapie

Uitgangsvraag

Wat is effectiviteit en veiligheid van combinatietherapieën in de behandeling van rosacea?

Inleiding

Indien er sprake is van verschillende kenmerken (fenotypes) van rosacea, lijkt een combinatie van therapeutische opties wenselijk. [van Zuuren 2019, Schaller 2017] Alhoewel dit in de praktijk regelmatig wordt toegepast, zijn er nauwelijks gerandomiseerde gecontroleerde studies die de effectiviteit en veiligheid van combinatie therapieën ondersteunen.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén studie met een onduidelijk risico op bias in 190 patiënten met zowel klachten van erytheem als papels/pustels in het kader van rosacea in het gelaat vergeleek gedurende 12 weken ivermectine 1% crème in de avond en brimonidine 0,33% gel in de ochtend met behandeling middels beide vehikels. [Stein-Gold 2017] Er was nog een derde behandelarm waarin de patiënten 's avonds gedurende 12 weken ivermectine 1% gegeven werd in combinatie met vier weken het vehikel van brimonidine in de ochtend, gevolgd door acht weken brimonidine 0,33% gel in de ochtend. Deze arm wordt buiten beschouwing gelaten. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 496-500 en voor de resultaten blz. 53-54. Kwaliteit van leven, benodigde tijd tot zichtbare verbetering en duur van remissie werden niet onderzocht. Van de 49 patiënten die behandeld werden met de combinatie ivermectine en brimonidine rapporteerden 38 (77,7%) patiënten een goede tot uitstekende verbetering vergeleken met 52/95 (55,2%) in de groep met beide vehikels (RR 1,42, 95% BI 1,12 tot 1,80; NNT = 4). [Stein-Gold 2017, van Zuuren 2019] De bijwerkingen van de twee actieve behandelarmen werden samengenomen en 4/95 patiënten meldde vijf bijwerkingen vergeleken met 2/95 in de beide vehikelarmen waarin drie bijwerkingen gemeld werden. De artsen beoordeelden de ernst van rosacea op een schaal van 0-4 ('Investigator's Global Assessment') waarbij 30/49 (61,2%) patiënten behandeld met de combinatie van ivermectine en brimonidine een score van 0 ('clear') of 1 ('almost clear') hadden behaald, vergeleken met 35/95 (36,8%) in de gecombineerde vehikel groep (RR 1,66, 95% BI 1,18 tot 2,35; NNT = 4). [Stein-Gold 2017, van Zuuren 2019] Erytheem werd beoordeeld met de 'Clinician's Erythema Assessment' schaal en 37/49 (75%) patiënten hadden een score van 0 ('clear') of 1 ('almost clear') met de combinatietherapie vergeleken met 39/95 (40,7%) in de gecombineerde vehikel groep (RR 1,84, 95% BI 1,38 tot 2,46; $P < 0,0001$; NNT = 3). [Stein-Gold 2017, van Zuuren 2019] Een 100% reductie in inflammatoire laesies werd door 8/49 (16,3%) bereikt in de gecombineerde behandelgroep vergeleken met 4/95 (4,2%) in de gecombineerde vehikel groep (RR 3,88, 95% BI 1,23 tot 12,24; $P = 0,02$; NNT = 8). Het percentage reductie ten opzichte van aanvang van de studies was 78,3% voor de gecombineerde behandel groep versus 65,5% voor de vehikel groep. [Stein-Gold 2017, van Zuuren 2019]

Een andere studie met een onduidelijk risico op bias met 72 patiënten onderzocht doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte gecombineerd met metronidazol 0,75% gel in vergelijking met placebo capsules in combinatie met metronidazol 0,75% gel. [Fowler 2007] Deze studie was weliswaar niet verricht om andere kenmerken dan inflammatoire laesies te behandelen maar de combinatiebehandeling bleek ook een gunstig effect op erytheem te hebben. Slechts weinig data werden gerapporteerd en standaarddeviaties ontbraken. Zie

voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 290-2 en voor de resultaten blz. 97-8. Volgens de auteurs van de studie was de combinatie van doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte met metronidazol 0,75% gel effectiever voor de globale ernst van de rosacea (gemeten met de 'Investigator's Global Assessment'), ten aanzien van reductie van het aantal laesies en ook voor erytheem (gemeten met de 'Clinician's Erythema Assessment') dan placebo capsules gecombineerd met metronidazol 0,75% gel. [Fowler 2007, van Zuuren 2019]

Een derde studie met een onduidelijk risico op bias in 40 patiënten vergeleek doxycycline 20 mg in combinatie met metronidazol 0,75% lotion, beide tweemaal daags met placebo capsules in combinatie met metronidazol 0,75% lotion. [Sanchez 2005] Dit is vrijwel dezelfde vergelijking als voorgaande vergelijking. Ook deze studie was niet verricht om meer dan inflammatoire laesies te behandelen, maar ook hier leek de combinatie van doxycycline met metronidazol lokaal effectiever dan lokaal metronidazol alleen. Hier werden eveneens weinig data gerapporteerd, moesten data uit grafieken geschat worden en ontbraken standaard deviaties. Zie voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 460-3 en voor de resultaten blz. 98-9. Volgens de auteurs van de studie was de combinatie van doxycycline 20 mg tweemaal daags gecombineerd met metronidazol 0,75% lotion effectiever voor de ernst van de rosacea, gemeten met de 'Investigator's Global Assessment', alsmede voor reductie van het aantal laesies maar niet voor vermindering van erytheem. [Sanchez 2005, van Zuuren 2019]

De mate van bewijs van de uitkomsten voor de vergelijkingen van de combinatietherapieën zijn niet met de GRADE methodiek vastgesteld in de systematisch review. [van Zuuren 2019] Deze drie studies hadden een onduidelijk risico op bias, relatief kleine aantallen en voor de meeste uitkomsten was de kwaliteit van bewijs waarschijnlijk op laag uitgekomen. Er is behoefte aan goed opgezette gerandomiseerde studies met grotere aantallen patiënten die combinatiebehandelingen onderzoeken om de diverse kenmerken van rosacea tegelijkertijd te behandelen.

Overige overwegingen

Alhoewel in de dagelijks praktijk frequent combinatiebehandelingen worden ingezet om de verschillende (fenotypische) kenmerken van rosacea tegelijk aan te pakken is hier maar weinig wetenschappelijk onderbouwing voor. Nader onderzoek is wenselijk. Het ligt voor de hand om de verschillende fenotypische kenmerken bij één patiënt zoveel mogelijk tegelijk te behandelen. Echter laser en IPL behandelingen, die met name gericht zijn op erytheem en teleangiëctasieën als vasculaire uiting van rosacea worden liever niet toegepast als inflammatoire kenmerken zoals papels/pustels en perilesionaal erytheem op de voorgrond staan. Maar behandeling van erytheem door middel van brimonidine alsmede behandeling van papels en pustels met bijvoorbeeld lokaal ivermectine lijkt een synergistisch effect te hebben. In de overweging om een combinatietherapie wel of niet toe te passen, kan de door de patiënt ervaren kwaliteit van leven worden meegewogen.

Aanbevelingen

Overweeg combinatiebehandeling om meerdere fenotypische kenmerken van rosacea tegelijkertijd te behandelen. Hoewel er slechts weinig wetenschappelijk onderbouwing voor bestaat, is de ervaring van de werkgroep dat combinatiebehandeling effectiever is dan monotherapie. Voorbeelden hiervan zijn orale systemische therapie in combinatie met lokale therapie, of lokale therapie in combinatie met laser of IPL.

Literatuur

- Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol* 2007;6:641-5.
- Sanchez J, Somolinos AL, Almodóvar PI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:791-7.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:465-71.
- Stein-Gold L, Papp K, Lynde C *et al.* Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% Gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol* 2017;16:909-16.
- van 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; 181:65-79.

Therapeutische opties bij phymas

Uitgangsvraag

Wat zijn indicaties voor therapeutische opties bij rhinophyma?

Inleiding

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies die behandelingen voor phymas evalueren. [Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] Er zijn echter diverse observationele studies die resultaten van zowel lokale, systemische als chirurgische en laser therapeutische opties beschrijven. [Asai 2016, Elewski 2011, Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Voor phyma waarbij klinisch sprake is van actieve inflammatie, wordt op basis van klinische ervaring behandeling met topische retinoïden, orale doxycycline, tetracycline of isotretinoïne aanbevolen (expert opinion). [Asai 2016, Elewski 2011, Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] In geval van phyma zonder actieve inflammatie, waarbij sprake is van fibrose en hyperplasie, werden in case series en observationele studies goede langdurige resultaten gerapporteerd na chirurgische behandeling of ablatieve laser therapie. [Asai 2016, Claros 2018, Elewski 2011, Fink 2017, Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019]

Overige overwegingen

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor behandeling van phymas, maar we zijn het eens met de aanbevolen suggesties uit de bovengenoemde literatuur dat indien er sprake is van actieve inflammatie, het wenselijk is deze eerst te behandelen. Indien de phyma geen inflammatie vertoont is het aan de behandelend arts om te kiezen welke behandeling de voorkeur heeft. De werkgroep is van mening dat zowel met elektrochirurgie, ablatieve chirurgie en lasertherapie zeer bevredigende resultaten worden bereikt. Het cosmetisch resultaat wordt mede bepaald door de vaardigheid van de behandelaar (veelal dermatologen en plastisch chirurgen). Bijwerkingen bij de diverse behandelingen bestaan uit voorbijgaande pijn, crustae, bloedingen en soms littekenvorming. Infecties treden slechts zelden op. Doorgaans wordt éénmaal behandeld.

Een phyma wordt als zeer stigmatiserend ervaren [Halioua 2016], daarom is er onder de meeste patiënten absoluut een wens dit te laten behandelen. Vergoeding door de zorgverzekeraars van chirurgische (operatieve) behandeling van phyma is soms alleen mogelijk na aanvraag via machtiging, waarmee vergoeding niet altijd zeker is.

Aanbevelingen

Overweeg elektrochirurgie, ablatieve chirurgie of lasertherapie als behandeling van niet-inflammatoire phymas. Alvorens hiertoe over te gaan adviseert de werkgroep bij actieve inflammatie deze eerst te behandelen met bijvoorbeeld systemische antibiotica of lokale of systemische retinoïden. Bespreek van tevoren de mogelijke bijwerkingen en het te verwachten gewenste resultaat.

Literatuur

- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg* 2016;20:432-45.
- Claros P, Sarr MC, Nyada FB, et al. Rhinophyma: Our experience based on a series of 12 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135:17-20.
- Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:188-200.
- Fink C, Lackey J, Grande DJ. Rhinophyma: A Treatment Review. *Dermatol Surg* 2017;44:275-82.
- Halioua B, Cribier B, Frey M, et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:163-8.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:465-71.
- van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.

Therapeutische opties en adviezen bij oculaire rosacea

Algemene inleiding oculaire rosacea

Meer dan de helft tot driekwart van de rosaceapatiënten heeft in de loop van de tijd klachten van de ogen. [Vieira 2013, Webster 2013] Klachten kunnen bestaan uit een 'vreemd lichaam gevoel' in het oog, zandkorrelgevoel, droogheid, branden, steken, jeuk, roodheid, fotofobie, tranen, wazig zien en verminderd zien. [Lazaridou 2011, Vieira 2013] Oogafwijkingen kunnen op elk moment optreden en kunnen samengaan met rosacea van de huid of onafhankelijk hiervan optreden. De ernst van de oculaire klachten is vaak niet gecorreleerd met de ernst van de cutane verschijnselen. [Michel 2003, Webster 2013] Oculaire manifestaties zijn teleangiëctasieën op de ooglidranden, crustae en collerette ophoping aan de basis van de wimpers, onregelmatigheden van de ooglidrand, Meibomklierdysfunctie, interpalpebrale conjunctivale injectie, spatelvormige infiltraten in de cornea, scleritis en sclerokeratitis. [Gallo 2018, Wladis 2018] In het ergste geval kunnen er ulcera van de cornea ontstaan en ook verlies van visus. [Lazaridou 2011, Vieira 2013, Webster 2013, Wladis 2018] Er bestaan geen specifieke tests of diagnostische criteria voor het stellen van de diagnose oculaire rosacea en symptomen van oculaire rosacea zijn niet specifiek voor de diagnose rosacea. [Vieira 2013]

Voorts is het bij dit onderwerp van belang te vermelden dat oculaire manifestaties van rosacea zoals blefaritis, Meibomklierdysfunctie en droge ogen erg veel voorkomende oogaandoeningen zijn met een diversiteit aan oorzaken en onderliggende pathofysiologie. Aangezien deze richtlijn en de onderliggende systematische review zich alleen richt op oculaire rosacea, en niet op droge ogen, blefaritis en Meibomklierdysfunctie in het algemeen, betekent dit – tezamen met het feit dat oculaire rosacea onvoldoende robuust is onderzocht – dat de genoemde interventies en adviezen mogelijk niet volledig zijn. Het domein van deze oogaandoeningen behoort primair tot de oogarts. Desalniettemin wordt in dit hoofdstuk, binnen de scope van deze dermatologische richtlijn, ingegaan op hetgeen wel is gevonden en wat de onderbouwde adviezen zijn.

Zelfzorg

Uitgangsvraag

Wat kan worden geadviseerd ten aanzien van zelfzorg bij oculaire rosacea?

Inleiding

Symptomen van oculaire rosacea zijn zoals genoemd onder andere droge ogen en blefaritis, met daarbij meestal een onderliggende Meibomklierdysfunctie. Het ligt hierbij voor de hand om qua zelfzorg bij droge ogen kunsttranen te gebruiken, en bij blefaritis en Meibomklierdysfunctie ooglidhygiëne toe te passen, conform de algemene consensus. In algemenere zin wordt daar veel over gepubliceerd. [Craig 2017, Geerling 2017, Qiao 2013, TFOS DEWS II]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies op het gebied van zelfzorg voor oculaire rosacea gevonden. Diverse richtlijnen en artikelen die in de systematische review aangehaald worden beschrijven wel adviezen. [Asai 2016, Reinholz 2013, Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019, Wladis 2018]

Er zijn geen gegevens bekend in hoeverre vermijden van triggers voor cutane rosacea (zie [Tabel 4. Triggers bij Rosacea](#)) van toepassing zijn op oculaire rosacea. [Wladis 2018] Onder deze triggers vallen bijvoorbeeld bepaalde voedingsmiddelen, maar mogelijk is juist het toevoegen van omega-3-vetzuren aan het voedingspatroon een optie, omdat deze in positieve zin invloed hebben op oculaire rosacea. Dit zal verderop in dit hoofdstuk worden besproken. [van Zuuren 2019]

Kunsttranen

Voor droge en/of geïrriteerde ogen worden veelal kunsttranen geadviseerd. [Asai 2016, Reinholz 2013, Schaller 2017, van Zuuren 2017, Wladis 2018] Omdat deze behandeling bij oculaire rosacea niet onderzocht is in gerandomiseerde studies beoordeelden de makers van de Canadese richtlijn de kwaliteit van bewijs als zeer laag. [Asai 2016]

In het huidige overzicht van kunsttranen in het Farmacotherapeutisch Kompas worden middelen genoemd voor met name de volgende indicaties: verminderde traanproductie, (dreigende) keratoconjunctivitis sicca bij het Sjögren-syndroom of uitdroging van de cornea door niet (goed) kunnen sluiten van de ogen. [Farmacotherapeutisch Kompas] Deze middelen bestaan uit water en een waterbindend middel, hetgeen de oppervlaktespanning vermindert en de viscositeit van het traanvocht verhoogt. Echter, de traanfilm is complex qua samenstelling en functie, en bestaat naast vocht uit een daar bovenop liggende lipiden-laag, die een delicate mix is van hydrofobe lipiden (aan buitenkant/lucht) en amfifiele lipiden (deze binden aan de buitenste hydrofobe lipidenlaag en de daaronder liggende vochtlaag). Deze gecombineerde lipidenlaag gaat verdamping van het water tegen. [Butovich 2008, Nencheva 2018, TFOS DEWS II] De klieren van Meibom scheiden, onder andere, deze lipiden uit. Bij oculaire rosacea is er sprake van een evaporatief droog oog vanwege een afwijkende lipidenlaag door Meibomklierdysfunctie. Het louter toevoegen van visceus water is daarom niet de oplossing. Vandaar dat geen van de kunsttranen in het overzicht in het Farmacotherapeutisch Kompas in de praktijk goed blijkt te werken bij Meibomklierdysfunctie, hetgeen de ervaring van de werkgroep is. De tevens in het Farmacotherapeutische Kompas genoemde toepassing van oogzalf (gedurende de nacht) is evenmin een goede oplossing, omdat dit de functie van de complexe lipidenlaag verstoort. [Nencheva 2018] Ook kunnen op het ooglid aangebrachte vette zalven/crèmes (huidcosmetica zoals gezichtscrèmes et cetera) de traanfilm verstoren. Vandaar dat bij Meibomklierdysfunctie met een daardoor verstoorde lipidenlaag van de traanfilm een kunsttraan geïndiceerd is die recht doet aan de complexiteit van de traanfilm en zowel visceus water als lipiden bevat. [Garrigue 2017] Naar de mening en ervaring van de werkgroep zijn daarom bij Meibomklierdysfunctie op lipiden en hp-guar gebaseerde kunsttranen de beste keus, aangezien deze een beschermende laag vormen die effectief evaporatie tegengaat. Tevens houdt het effect vier uur aan. Het voordeel van hp-guar in de kunsttranen is dat na aanbrengen in het oog de crosslinking van boraat met hydroxypropyl-guar wordt geïntensiveerd en versterkt. Dit leidt tot een stabielere traanfilm. [Benelli 2011] Een voorbeeld zijn de 'over the counter' (OTC) kunsttranen van het merk Systane®, waarover ook literatuur beschikbaar is die de werkzaamheid onderbouwt. [Aguilar 2014, Benelli 2011, Garrigue 2017, Sindt 2013] In Nederland is een soortgelijke kunsttraan op de markt, namelijk OPTI-FREE® PRO. Het staat patiënten natuurlijk vrij om andere OTC kunsttranen of de in het Farmacotherapeutisch Kompas genoemde kunsttranen te gebruiken. Gedegen onderzoek naar lipiden-bevattende oogdruppels (o.a. emulsies, liposomen) voor de behandeling van droge ogen, ook bij oculaire rosacea, is gewenst. [Garrigue 2017, TFOS DEWS II]

Ooglidhygiëne

Ook ooglidhygiëne bij ontstekingen van de ooglidranden (blefaritis) bij oculaire rosacea is niet onderzocht in gerandomiseerde gecontroleerde studies maar wordt wel geadviseerd in de eerder genoemde richtlijnen en artikelen. [Asai 2016, Reinholz 2013, Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019, Wladis 2018] Warme oogkompressen kunnen ontstane korstjes verzachten en de Meibomtalg zachter maken, die dan smelt en wegloopt. De nieuwe

Meibomse traanfilm die wordt aangemaakt is dan vloeibaarder vanwege een lager gehalte aan gesatureerde vetzuren en beschermt het oog beter tegen evaporatie van de traanfilm. [www.oogartsen.nl, TFOS DEWS II] Het schoonmaken van de ooglidranden is belangrijk om korstjes en ontstekingsproducten te verwijderen. Massage van de ooglidranden met uitdrukken van de talgklieren helpt hierbij. [www.oogartsen.nl, TFOS DEWS II] De makers van de Canadese richtlijn beoordeelden de kwaliteit van bewijs zeer laag. [Asai 2016] Informatie voor patiënten is ook te vinden in de NOG patiëntenfolder 'Blefaritis (ooglidrandontsteking) en Meibomklierdysfunctie'. [NOG patiëntenfolder 2013] Zie onderstaande [Tabel 8](#) voor adviezen ten aanzien van ooglidhygiëne.

Tabel 8. Ooglidhygiëne

Maatregelen	Uitvoering
Schoonmaken van de oogleden	Met een nat wattenstaafje, eventueel met een oplossing van een klein beetje babyshampoo in water, gedurende vijftien seconden per ooglid de basis (het begin) van de ooglidharen borstelen. Of gebruik hiervoor zogenoemde blefaritis-doekjes die bij de apotheek/drogist/online te koop zijn.
Warme kompressen	Een in warm water (tot 41°C) gedrenkt schoon washandje minstens twee maal per dag 5 minuten op de gesloten oogleden leggen. Is het washandje afgekoeld, dan de procedure herhalen met warm water. Of gebruik een pittenzak of ander verwarmbaar en commercieel verkrijgbaar kompres voor blefaritis/Meibomklierdysfunctie, die langduriger op de juiste temperatuur blijft en een effectievere kompres geeft en patiëntvriendelijker is dan een washandje.
Massage van de oogleden	Met een vinger in verticale richting voorzichtig de oogleden masseren, waardoor de talgkliertjes leeggedrukt worden. De oogbol dient afgewend te worden van het ooglid dat gemasseerd wordt.

[Schaller 2017, www.oogartsen.nl, TFOS DEWS II]

Overige overwegingen

Kunsttranen gebaseerd op lipiden en hp-guar zijn naar de mening van de werkgroep eerste keus omdat deze effectief de Meibomse traanfilm vervangen gedurende vier uur. Helaas worden deze kunsttranen niet vergoed. Voor patiënten die aangewezen zijn op vergoede middelen kunnen kunsttranen met conserveermiddelen (flesjes) als eerste keuze gebruikt worden, want deze zijn goedkoper dan kunsttranen zonder conserveermiddelen (verpakking voor eenmalig gebruik). Echter, in de ervaring van de werkgroep zijn deze kunsttranen onvoldoende werkzaam. Oogzalf is af te raden omdat het interfereert met de speciale monopolaire vetzuren die de Meibomse traanfilm maken, dit veroorzaakt sneller opbreken van de traanfilm en meer pijnklachten.

Wat betreft ooglidhygiëne dient opgemerkt te worden dat dit een intensieve behandeling is, die niet door alle patiënten even consistent en consequent kan worden uitgevoerd. Hoewel een kompres met een warm washandje vaak wordt geadviseerd (en het goedkoopst is), is dit in de ervaring van de werkgroep ook de minst patiëntvriendelijke methode. Dit geldt tevens voor het schoonmaken van de ooglidranden met wattenstaafjes/babyshampoo. Voor beide doelen zijn er alternatieve, gebruiksvriendelijke methodes (online) te koop zoals speciale doekjes en kompressen.

Indien oogdruppels en/of ooglidhygiëne onvoldoende effect sorteren is een verwijzing naar de oogarts geïndiceerd.

Aanbevelingen

Voor de behandeling van droge ogen bij oculaire rosacea middels kunsttranen bevelen wij een op lipiden en hp-guar gebaseerde kunsttraan als eerste keus aan (zo nodig; maximaal elke vier uur), zoals Systane® en OPTI-FREE® PRO, hoewel deze niet vergoed worden. Bij een keuze voor kunsttranen die wel vergoed worden hebben geconserveerde middelen de voorkeur in verband met de kosten.

Voor de behandeling van blefaritis en Meibomklierdysfunctie bevelen we aan om patiënten te wijzen op het belang van ooglidhygiëne en hen hierover middels een folder van informatie te voorzien.

Indien oogdruppels en/of ooglidhygiëne onvoldoende effectief zijn is een verwijzing naar de oogarts geïndiceerd.

Omega-3-vetzuren versus placebo

Inleiding

Zoals uit de literatuur en richtlijnen blijkt, kunnen voedingsmiddelen, met name scherpe kruiden en bepaalde vruchten (zie [Tabel 4](#)), rosacea verergeren. [Steinhoff 2013, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] Dat geldt mogelijk ook voor oculaire rosacea, hoewel dit onzeker is. [Wladis 2018] Uit literatuur blijkt dat deficiëntie van omega-3-vetzuren in het dieet mogelijk ook rosacea kan verergeren. [Craig 2017] Derhalve zou toevoeging van omega-3-vetzuren aan het dieet mogelijk een therapeutische optie zijn. In de onderliggende systematische review werd één studie gevonden waarin dit effect werd onderzocht. Deze wordt hieronder besproken. [Bhargava 2016, Van Zuuren 2019]

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Een studie met een onduidelijk risico op bias met 130 patiënten met rosacea en oculaire klachten vergeleek omega-3-vetzuren tweemaal daags twee capsules (180 mg EPA en 120 mg DHA per capsule) met tweemaal daags placebocapsules gedurende zes maanden. [Bhargava 2016] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 172-5. Zie blz. 648-9 Summary of Findings Table 23 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Patiënten maakten gebruik van de 'Dry Eye questionnaire and Symptom System' (DESS) om deze uitkomstmaat te beoordelen (score 0-6 is mild, 6,1-12 matig en 12,1-18 ernstig). Het gemiddelde verschil (MD) na zes maanden was -5,10 (95% BI -5,63 tot -4,57; $P < 0,00001$) in het voordeel van de omega-3-vetzuren. [Bhargava 2016, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Er werden meerdere instrumenten gebruikt om deze uitkomstmaat te meten. De 'Meibom gland score' (lager is beter) liet een MD zien van -1,28 (95% BI -1,53 tot -1,03; $P < 0,00001$) in het voordeel van omega-3-vetzuren. [Bhargava 2016, van Zuuren 2019] De 'Tear Break-

Up Time' (TBUT, hoger is beter) was ook in het voordeel van omega-3-vetzuren (MD 3,30 seconden, 95% BI 2,86 tot 3,74; $P < 0,00001$). Tot slot liet ook de Schirmer test (hoger is beter) zien dat omega-3-vetzuren effectiever waren (MD 1,70 mm, 95% BI 0,62 tot 2,78; $P = 0,002$). Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering
Dit was geen uitkomstmaat in de studie maar een lichte verbetering werd reeds gezien na een maand en nam daarna duidelijk toe. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er is één keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Duur van remissie
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van omega-3-vetzuren op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Omega-3-vetzuren verminderen in vergelijking met placebo waarschijnlijk de klachten van oculaire rosacea volgens de patiënten. <i>Bhargava 2016, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van omega-3-vetzuren op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Omega-3-vetzuren verminderen in vergelijking met placebo waarschijnlijk de ernst van oculaire rosacea volgens de behandelaars. <i>Bhargava 2016, van Zuuren 2019</i>

-	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van omega-3-vetzuren op erytheem en/of teleangiëctasieën. Er zijn geen data bekend.
---	---

-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van omega-3-vetzuren op reductie in aantal laesies. Er zijn geen data bekend.
---	--

Redelijk	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk) Het effect van omega-3-vetzuren is in vergelijking met placebo waarschijnlijk na ongeveer een maand zichtbaar. <i>Bhargava 2016, van Zuuren 2019</i>
-----------------	--

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van omega-3-vetzuren op het duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	--

Overige overwegingen

Op basis van de studie van Bhargava *et al.* is het aannemelijk dat suppletie met omega-3-vetzuren waarschijnlijk effectief is bij klachten van droge ogen bij oculaire rosacea volgens zowel patiënten als behandelaars. De ‘overall’ kwaliteit van bewijs is redelijk. Dit wordt ondersteund door algemenere publicaties over droge ogen en Meibomklierdysfunctie. [Craig 2017, Geerling 2017, Qiao 2013, TFOS DEWS II]

Omega-3-vetzuren zitten behalve in capsules ook in natuurlijke voeding zoals vette vis (makreel, zalm, haring, sardines en forel) en schaal- en schelpdieren. Alfa-linoleenzuur zit bijvoorbeeld in lijnzaadolie, sojaolie en walnoten. Omega-3-vetzuren zijn niet geregistreerd voor oculaire rosacea, maar zijn vrij verkrijgbaar bij drogisten en apotheken. Gebruik van omega-3-vetzuren gaat gepaard met kosten voor de patiënt. De gunstige effecten wegen duidelijk op tegen de ongunstige effecten.

Aanbevelingen

We bevelen aan om patiënten voor te lichten over de mogelijke effectiviteit van omega-3-vetzuren bij oculaire rosacea. Suppletie van omega-3-vetzuren kan door aanpassingen in het dieet of door het nemen van supplementen (tweemaal daags 360 mg EPA en 240 mg DHA).

Therapeutische opties

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van behandelingen voor oculaire rosacea?

Inleiding

Alhoewel de klachten van rosacea mild kunnen zijn kunnen ze ook zeer ernstig zijn en een grote impact op kwaliteit van leven hebben. [van Zuuren 2017, van Zuuren 2019 (Appendix 1)] Er is sprake van onderdiagnostiek van oculaire rosacea. [Vieira 2013, van Zuuren 2017] De symptomen kunnen ook bij andere oogandoeningen passen, oogafwijkingen kunnen voorafgaan aan de huidafwijkingen en zowel artsen als patiënten verbinden de oogklachten vaak niet aan rosacea van de huid, indien aanwezig. [Vieira 2013] Er zijn helaas nog steeds onvoldoende gerandomiseerde gecontroleerde studies over oculaire rosacea, en de studies die er zijn, zijn vaak bij een klein aantal patiënten verricht.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Ciclosporine oogdruppels 0,05% versus kunsttranen

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Een studie met een onduidelijk risico op bias van 37 patiënten met oculaire rosacea onderzocht het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% tweemaal daags versus kunsttranen tweemaal daags. [Schechter 2009] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 472-4. Zie blz. 624-5 Summary of Findings Table 11 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Kwaliteit van leven werd onderzocht met de 'Ocular Surface Disease Index' (OSDI) met een schaal van 0 tot 100 (hoger is slechter). Bij aanvang van de studie waren de scores 19,1 (SD 13,9) in de 21 patiënten in de ciclosporine oogdruppel groep en 16,9 (SD 15,8) in de 16 patiënten in de kunsttranen groep. Na drie maanden was het gemiddeld verschil (MD) -8,6 (95% BI -15,42 tot -1,78; $P = 0,01$) in het voordeel van de ciclosporine oogdruppels. [Schechter 2009, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg breed betrouwbaarheidsinterval door zeer klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Slechts één patiënt van de 21 meldde een bijwerking (prikken) in de ciclosporine oogdruppelgroep versus geen bijwerking in de 16 patiënten die behandeld werden met kunsttranen (RR 2,32, 95% BI 0,10 tot 53,42). [Schechter 2009, van Zuuren 2019] Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg breed betrouwbaarheidsinterval door zeer klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaren aan het eind van de studie

Deze uitkomstmaat werd op verschillende manieren gemeten. Allereerst werd met de Schirmer test beoordeeld of het oog voldoende traanvocht produceert. Het gemiddeld verschil (MD) na drie maanden was 4,1 mm (95% BI 1,66 tot 6,54; $P = 0,001$) in het voordeel van ciclosporine oogdruppels. [Schechter 2009, van Zuuren 2019] Dit werd bevestigd door een verbetering in de 'Tear Break-Up Time' (TBUT) in het voordeel van ciclosporine (MD 3,6 seconden, 95% BI 2,59 tot 4,61; $P < 0,00001$). [Schechter 2009, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (erg breed betrouwbaarheidsinterval door zeer klein aantal patiënten).

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie
Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
	Ciclosporine oogdruppels 0,05% lijken in vergelijking met kunsttranen kwaliteit van leven te kunnen verbeteren. <i>Schechter 2009, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)
	Ciclosporine oogdruppels 0,05% zouden in vergelijking met kunsttranen waarschijnlijk niet of nauwelijks effect hebben op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. <i>Schechter 2009, van Zuuren 2018/2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
	Ciclosporine oogdruppels 0,05% lijken in vergelijking met kunsttranen oculaire rosacea te verbeteren volgens de behandelaars. <i>Schechter 2009, van Zuuren 2018/2019</i>

-	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk)
-	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op erytheem en/of teleangiëctasieën. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk)
-	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op reductie in aantal laesies. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk)
-	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk)
-	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

De 'overall' kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van ciclosporine 0,05% oogdruppels is laag. Overigens zijn in Nederland alleen 0,1% ciclosporine oogdruppels verkrijgbaar. Het is de ervaring van de werkgroep dat ciclosporine geïndiceerd is bij ernstige oculaire rosacea. Het maakt de inflammatoire component behandelbaar en werkt daardoor steroid-sparend.

De werkgroep is van mening dat het behandelen van ernstiger vormen van oculaire rosacea met ciclosporine-oogdruppels voorbehouden is aan de oogarts.

Aanbevelingen

Overweeg ciclosporine oogdruppels bij ernstige klachten van oculaire rosacea indien andere maatregelen en therapieën onvoldoende effect hebben. Echter, behandeling van oculaire rosacea met lokale of systemische medicatie is voorbehouden aan de oogarts.

Ciclosporine oogdruppels 0,05% versus doxycycline 100 mg

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Een studie met een hoog risico op bias bij 38 patiënten met oculaire rosacea vergeleek ciclosporine oogdruppels 0,05% tweemaal daags met orale doxycycline 100 mg tweemaal daags gedurende de eerste maand waarna voor de volgende twee maanden naar 100 mg eenmaal per dag werd overgegaan. [Arman 2015] Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 146-9. Zie blz. 642-3 Summary of Findings Table 20 voor samenvatting resultaten en kwaliteit van bewijs.

Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie

Kwaliteit van leven werd gemeten met de 'Ocular Surface Disease Index' (OSDI) met een schaal van 0 tot 100 (hoger is slechter). Het gemiddelde verschil (MD) na drie maanden was

-8,82 (95% BI -14,32 tot -3,32; $P = 0,002$) in het voordeel van de 19 patiënten op ciclosporine oogdruppels 0,05%. [Arman 2015, van Zuuren 20019] Kwaliteit van bewijs was laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (geen geblindeerde studie) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten). Omdat er ook is afgewaardeerd voor risico op bias, is besloten niet twee keer af te waarderen voor onnauwkeurigheid.

Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie

Patiënten beoordeelden hun klachten van de ogen met de 'Symptoom' score (0 tot 9, hoger is slechter). Patiënten vonden dat ciclosporine oogdruppels 0,05% het enigszins beter deden dan doxycycline 200 mg per dag de eerste maand gevolgd door 100 mg per dag voor de twee resterende maanden (MD -1,85, 95% BI -2,60 tot -1,10; $P < 0,00001$). [Arman 2015, van Zuuren 2019] Kwaliteit van bewijs was laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (geen geblindeerde studie) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten). Omdat er ook is afgewaardeerd voor risico op bias, is besloten niet twee keer af te waarderen voor onnauwkeurigheid.

Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie

Diverse instrumenten werden gebruikt om deze uitkomstmaat te meten. De 'Ooglid' score (0 tot 9, hoger is slechter) toonde een gemiddeld verschil (MD) van -1,10 (95% BI -1,67 tot -0,53; $P = 0,0001$) in het voordeel van ciclosporine oogdruppels 0,05%. De 'Cornea/conjunctiva' score (0 tot 9, hoger is slechter) toonde een MD van -0,53 (95% BI -0,92 tot -0,14; $P = 0,007$) eveneens in het voordeel van ciclosporine oogdruppels 0,05%. Ook de Schirmer test (hoger is beter) was in het voordeel van ciclosporine oogdruppels 0,05% (MD 2,11, 95% BI 0,82 tot 3,40; $P = 0,001$) evenals de 'Tear Break-Up Time' (TBUT) (MD 2,32 seconden, 95% BI 0,81 tot 3,83; $P = 0,003$). Kwaliteit van bewijs was laag. Er werd één keer afgewaardeerd voor risico op bias (geen geblindeerde studie) en één keer voor onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten). Omdat er ook is afgewaardeerd voor risico op bias, is besloten niet twee keer af te waarderen voor onnauwkeurigheid.

Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Uitkomstmaat: Duur van remissie

Deze werd niet onderzocht in de studie.

Conclusies

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal) Ciclosporine oogdruppels 0,05% lijken in vergelijking met doxycycline (tweemaal daags 100 mg gedurende de eerste maand en daarna 100 mg per dag) de kwaliteit van leven te kunnen verbeteren. <i>Arman 2015, van Zuuren 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van rosacea volgens de patiënten aan het eind van de studie (cruciaal) Ciclosporine oogdruppels 0,05% lijken in vergelijking met doxycycline (tweemaal daags 100 mg gedurende de eerste maand en daarna 100 mg per dag) oculaire rosacea enigszins te kunnen verbeteren volgens de patiënten. <i>Arman 2015, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% in vergelijking met doxycycline (tweemaal daags 100 mg gedurende de eerste maand en daarna 100 mg per dag) op het aantal patiënten dat een bijwerking rapporteert. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Globale verbetering van ernst van de rosacea volgens de behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk) Ciclosporine oogdruppels 0,05% lijken in vergelijking met doxycycline (tweemaal daags 100 mg gedurende de eerste maand en daarna 100 mg per dag) oculaire rosacea enigszins te kunnen verbeteren volgens de behandelaars. <i>Arman 2015, van Zuuren 2019</i>
-	Uitkomstmaat: Beoordeling van erytheem en/of teleangiëctasieën aan het eind van de studie (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op erytheem en/of teleangiëctasieën. Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Reductie in aantal laesies (belangrijk) We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op reductie in aantal laesies. Er zijn geen data bekend.

	Uitkomstmaat: Benodigde tijd tot zichtbare verbetering (belangrijk)
-	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op benodigde tijd tot zichtbare verbetering. Er zijn geen data bekend.

	Uitkomstmaat: Duur van remissie (belangrijk)
-	We zijn onzeker over het effect van het gebruik van ciclosporine oogdruppels 0,05% op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

De 'overall' kwaliteit van bewijs van deze studie van ciclosporine 0,05% oogdruppels in vergelijking met 100 mg doxycycline voor de behandeling van oculaire rosacea was laag. Ciclosporine lijkt enigszins effectiever dan doxycycline 100 mg. De studie is van belang, omdat doxycycline 100 mg ook wordt toegepast bij cutane rosacea. De wetenschap dat doxycycline 100 mg ook oculaire rosacea verbetert, kan daarom een additionele overweging betekenen bij patiënten die zich presenteren met zowel cutane als oculaire manifestaties. Bij alleen oculaire rosacea valt de afweging in het voordeel uit van ciclosporine. De werkgroep is van mening dat het behandelen van ernstiger vormen van louter oculaire rosacea met ciclosporine-oogdruppels of doxycycline 100 mg is voorbehouden aan de oogarts.

Aanbevelingen

Overweeg ciclosporine oogdruppels bij ernstige klachten van oculaire rosacea, indien andere maatregelen en therapieën onvoldoende effect hebben. Daarna kan doxycycline 100 mg eenmaal daags overwogen worden, waarbij ook de gekozen therapie voor de cutane rosacea in ogenschouw moet worden genomen. Echter, behandeling van oculaire rosacea met lokale of systemische medicatie is voorbehouden aan de oogarts.

Metronidazol 0,75% gel, doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte en overige systemische therapieën

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er was één gerandomiseerde gecontroleerde studie met een hoog risico op bias bij 13 patiënten met oculaire rosacea. [Barnhorst 1996] Hierbij werd ooglidhygiëne met warme kompressen alsmede metronidazol 0,75% gel tweemaal daags op de ooglidrand vergeleken binnen één patiënt met alleen ooglidhygiëne met warme kompressen tweemaal daags voor het andere oog. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 1, blz. 154-6, en voor resultaten 'Data and Analyses' 3.3 blz. 745-6. Op basis van deze incomplete en vrij minimale data kan niet geconcludeerd worden of deze behandeling al dan niet effectief is. Er werden geen bijwerkingen genoemd. [Barnhorst 1996, van Zuuren 2019]

Een studie met een onduidelijk risico op bias, die niet gepubliceerd werd, vergeleek doxycycline 40 mg met placebo in 70 patiënten met rosacea en blefaritis. [NCT00560703] Deze studie kwam al aan de orde in het hoofdstuk '[Systemische Therapie](#)' onder doxycycline 40 mg op blz. 78. Doxycycline 40 mg gaf geen verbetering van kwaliteit van leven ten opzichte van placebo (kwaliteit van bewijs is laag) en er waren wel enigszins meer bijwerkingen dan met placebo (kwaliteit van bewijs is redelijk).

Overige overwegingen

De Canadese richtlijn geeft voor doxycycline (40 en 100 mg) een zwakke aanbeveling (en lage kwaliteit van bewijs) op basis van twee open-label studies. [Asai 2016] Ook voor oraal tetracycline werd een zwakke aanbeveling gedaan (lage kwaliteit van bewijs) alhoewel dit niet door studies ondersteund werd. [Asai 2016] Doses van 500 tot 1000 mg voor tetracycline zijn gangbaar. In de review van Wladis *et al.* wordt gezegd dat er 'uitgebreid' onderzoek is gedaan met oraal doxycycline, minocycline en ook azitromycine met gunstige effecten op TBUT en traanproductie, verbetering van oogoppervlak en subjectieve klachten maar dat er methodologische beperkingen van deze studies waren en niet te vergeten bijwerkingen van de interventies. [Wladis 2018, Wladis 2016]

Aanbevelingen

Overweeg doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte eenmaal daags bij ernstige klachten van oculaire rosacea, indien andere maatregelen en therapieën onvoldoende effect hebben. Hierbij dient ook de gekozen therapie voor de cutane rosacea in ogenschouw te worden genomen. Echter behandeling van oculaire rosacea met lokale of systemische medicatie is voorbehouden aan de oogarts.

Verwijzing oogarts

Uitgangsvraag

Wanneer wordt naar de oogarts verwezen?

Inleiding

Alhoewel de klachten van oculaire rosacea mild kunnen zijn, kunnen ze ook zeer ernstig verlopen. Daarnaast hebben oculaire klachten ook een grote impact op kwaliteit van leven.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

De systematische review van Van Zuuren *et al.* beantwoordt deze vraag niet. [van Zuuren 2019] In Schaller *et al.* wordt gesuggereerd dat klachten van zeer milde oculaire rosacea die de patiënt niet echt hinderen niet verwezen hoeven te worden. [Schaller 2017] Echter bij ernstiger klachten die onvoldoende reageren op kunsttranen en ooglidhygiëne moet een verwijzing naar de oogarts overwogen worden. Er wordt gesteld dat een dermatoloog weliswaar blefaritis, wazig zien, zandkorrelgevoel, interpalpebrale roodheid, fotofobie, roodheid, tranen en teleangiëctasieën moet herkennen als kenmerken van oculaire rosacea, maar dat oogartsen hiervoor geen behandeling voorafgaande aan een verwijzing verwachten (uitgezonderd kunsttranen, ooglidhygiëne en eventueel advies van zonnebril). [Schaller 2017]

Overige overwegingen

In een eerdere versie van de richtlijn werd reeds gesteld dat 1) bij persisterende oculaire klachten, ondanks ooglidhygiëne en kunsttranen, 2) bij vermoeden op betrokkenheid van de cornea en 3) bij plotselinge pijn en/of visusdaling, verwezen dient te worden naar een oogspecialist. Een spoedafpraak is geïndiceerd indien er sprake is van plotselinge pijn en/of visusdaling. Bij kinderen waarbij de diagnose rosacea wordt vermoed is een gericht oogheelkundig onderzoek wenselijk, vanwege het feit dat oculaire rosacea bij deze groep frequenter voorkomt en vaak ernstiger vormen aanneemt en soms weinig symptomen geeft. Naar de mening van de werkgroep zijn er geen redenen om in de verwijzingscriteria aanpassingen te maken. Vanuit patiënten perspectief is daar nog iets aan toe te voegen. Cutane rosacea kan zoals gemeld (zie [Hoofdstuk Kwaliteit van Leven](#)) enorme impact op kwaliteit van leven geven. Echter, niet goed werkende ogen kunnen een enorm additioneel effect hierop hebben. Om in ernstiger gevallen mogelijke schade te voorkomen, en om

patiënten in staat te stellen om maatschappelijk te kunnen functioneren, is 'last hebben van de ogen' bij rosacea een serieus te nemen probleem.

Aanbevelingen

We bevelen aan te verwijzen naar een oogarts bij:

- Persisterende oculaire klachten, ondanks ooglidhygiëne en kunsttranen;
- Vermoeden op betrokkenheid van de cornea;
- Plotselinge pijn en/of visusdaling (dan met spoed).

Bij kinderen dienen deze criteria laagdrempeliger worden toegepast, omdat oculaire rosacea bij deze groep frequenter voorkomt, dan vaak ernstiger vormen aanneemt en ook nog eens weinig symptomen kan geven.

Literatuur

- Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane® Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2365–72.
- Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol* 2015;8:544-9.
- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg* 2016;20:432-45.
- Barnhorst DA, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1996;103:1880-3.
- Benelli U. Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol* 2011;5:783–90.
- Bhargava R, Chandra M, Bansal U, et al. A randomized controlled trial of omega 3 fatty acids in rosacea patients with dry eye symptoms. *Curr Eye Res* 2016;41(10):1274-80.
- Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids--a review. *Curr Eye Res* 2008;5:405-20.
- Craig JP, Nelson JD, Azar DT et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017;4:802-12.
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:148-55.
- Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;9:647-61.
- Geerling G, Baudouin C, Aragona P et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2017;2:179-92.
- Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, et al. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1428-31.
- Michel JL, Cabibel F. [Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(Pt 1):20-4.
- NCT00560703. Efficacy and safety of COL-101 for the treatment of blepharitis in patients with facial rosacea. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560703 (accessed 7-12-2018).
- Nencheva Y, Ramasubramanian A, Eftimov P, Yokoi N, Borchman D, Georgiev GA. Effects of Lipid Saturation on the Surface Properties of Human Meibum Films. *Int J Mol Sci* 2018;8:2209.
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). Patiëntenfolder Blefaritis (ooglidrandontsteking) en Meibomklierdysfunctie 2013. Online beschikbaar op: https://www.oogheekunde.org/sites/www.oogheekunde.org/files/patientenvoorlichting/2013-BvD_JO-blefaritis.pdf. Laatst geraadpleegd op 23-04-2019.
- Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797–1803.
- Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosacea - S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:768-90.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017;176:465-71.
- Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 2009;26:651-9.

- Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1713–22.
- Tear Film And Ocular Surface Society, Dry Eyes Work Shop II (TFOS DEWSII). www.tearfilm.org.
- van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med* 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.
- Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(Suppl 1):S36-41.
- Webster G, Schaller M. Ocular rosacea: a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(Suppl 1):S42-3.
- Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, et al. Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2016;123:492-6.
- Wladis EJ, Adam AP. Treatment of ocular rosacea. *Surv Ophtalmol* 2018;63:340-6.

Therapeutische opties bij zwangeren

Uitgangsvraag

Welke therapeutische opties kunnen veilig gegeven worden tijdens zwangerschap?

Inleiding

Veel therapeutische opties voor rosacea zijn ongeschikt voor zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. [van Zuuren 2017] Er wordt weinig gepubliceerd over therapeutische opties tijdens zwangerschap of lactatie. Er worden geen trials verricht bij zwangere vrouwen.

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

In de systematische review worden geen gerandomiseerde studies beschreven die deze uitgangsvraag beantwoorden. Wel gaven twee referenties die geciteerd werden in de review enigszins antwoord op de uitgangsvraag. [Reinholz 2013, van Zuuren 2017]

Alhoewel 'Intense Pulsed Light' en laserbehandelingen veilig geacht worden voor behandeling van erytheem en vooral van teleangiëctasieën, worden deze behandelingen vaak uitgesteld tot na de zwangerschap omdat deze pijnlijk en stressvol kunnen zijn. [van Zuuren 2017] Lokaal brimonidine valt in FDA categorie B, hetgeen wil zeggen er geen risico voor de foetus is op basis van proefdieronderzoek maar dat er geen gecontroleerde studies zijn verricht bij zwangere vrouwen. [Bechstein 2017]

Voor de behandeling van inflammatoire laesies zijn lokaal metronidazol en azelaïnezuur veilig tijdens zwangerschap en lactatie. [Bechstein 2017, Tyler 2015] Wat betreft systemische therapie kunnen erythromycine, claritromycine en azitromycine overwogen worden. [Bechstein 2017, Reinholz 2013, Tyler 2015] Tetracyclines en isotretinoïne zijn absoluut gecontra-indiceerd in de zwangerschap en ook tijdens lactatie. [Bechstein 2017, Reinholz 2013, Tyler 2015, van Zuuren 2017] Voor oculaire rosacea kan naast kunsttranen en ooglidhygiëne eventueel fusidinezuur ooggel voorgeschreven worden alhoewel de effectiviteit bij rosacea niet ondersteund wordt door gerandomiseerde studies. [van Zuuren 2017]

Overige overwegingen

Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing is de werkgroep van mening dat totdat er meer data beschikbaar komen, bovenstaande suggesties overwogen en gevolgd kunnen worden. Hoewel in de praktijk bij zwangere vrouwen lokaal en oraal erythromycine en clindamycine worden voorgeschreven zijn deze niet (bewezen) effectief. De werkgroep heeft qua systemische therapie een voorkeur voor azitromycine (effectiever). Erythromycine is naar de ervaring van de werkgroep weinig tot niet effectief bij rosacea en geeft frequent gastro-intestinale klachten.

Aanbevelingen

Overweeg behandeling met lokaal metronidazol, azelaïnezuur en zo nodig azitromycine bij zwangerschap of lactatie. Bij oculaire rosacea kan naast kunsttranen en ooglidhygiëne fusidinezuur ooggel overwogen worden. Ciclosporine oogdruppels kunnen eventueel door de oogarts voorgeschreven worden.

Literatuur

- Bechstein SK, Ochsendorf F. [Acne and rosacea in pregnancy]. Hautarzt 2017;68:11-9.
- Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosacea - S1 guideline. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11:768-90.
- Tyler KH. Dermatologic therapy in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2015;58:112-8.
- van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med 2017;377:1754-64.

Therapeutische opties bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke therapeutische opties kunnen veilig gegeven worden aan kinderen?

Inleiding

Rosacea komt weinig voor bij kinderen. [Chamaillard 2008, Gonser 2017, Kroshinsky 2006] Phyma komt helemaal niet voor bij kinderen. [Chamaillard 2008, Kroshinsky 2006] Oculaire klachten en verschijnselen staan vaak op de voorgrond, soms met ernstige vormen. [, Chamaillard 2008, Gonser 2017, Hong 2009] Mogelijk wordt de diagnose vaak miskend. [Chamaillard 2008, Gonser 2017, Kroshinsky 2006]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er bestaan geen gerandomiseerde studies over de behandeling van rosacea bij kinderen. Lokaal metronidazol is volgens de registratie niet toegestaan bij kinderen, echter in desbetreffende artikelen worden lokaal metronidazol en azelaïnezuur vanaf 12 jaar toegepast. [Chamaillard 2008, Kellen 2016, Kroshinsky 2006] Lokaal ivermectine is alleen toegestaan bij volwassenen.

In de publicaties van Kellen *et al.* en Kroshinsky *et al.* stellen de auteurs dat ook bij kinderen het vermijden van triggers belangrijk is en ze adviseren net als bij volwassenen bescherming tegen UV-licht middels zonnebrandcrèmes met titaniumdioxide of zinkoxide. Er zijn geen studies waarin lokale middelen beschreven zijn in kinderen maar het advies van onder andere lokaal metronidazol en azelaïnezuur wordt gebaseerd op basis van resultaten bij volwassenen. Case-reports worden aangehaald voor systemische therapie met tetracycline 2dd 500 mg afbouwend naar 2dd 250 mg, minocycline 2dd 50-100 mg, doxycycline 2-4 dd 50-100 mg, erythromycine 30-50 mg/kg per dag en claritromycine 2dd 15 mg/kg en azitromycine 5-10 mg/kg per dag. Tetracyclines worden niet geadviseerd bij kinderen onder de acht/tegen jaar. [Kellen 2016, Kroshinsky 2006, Farmacotherapeutisch Kompas 2019]

In de studie van Chamaillard *et al.* wordt eveneens lokaal metronidazol of azelaïnezuur voorgeschreven voor inflammatoire laesies bij kinderen tussen de 1 en 15 jaar [Chamaillard 2008] Wat betreft orale therapie stellen ze in deze studie tetracyclines (waaronder doxycycline) voor, echter niet bij kinderen onder de 12 jaar. Bij kinderen onder de 12 jaar beschrijven ze succes van oraal metronidazol ten minste 20 mg/kg/dag voor 1-6 maanden. Ze vermelden dat verschillende onderzoeken weliswaar een gunstig effect van oraal erythromycine laten zien maar dat bij hun patiënten slechts gedeeltelijke respons werd gezien. De effectiviteit van oraal metronidazol 20-30 mg/kg/dag voor zowel oculaire als cutane rosacea werd onderschreven in 20 kinderen (1-15 jaar) in een Franse retrospectieve studie. [Léoni 2011]

Ten aanzien van oculaire rosacea bij kinderen suggereren Çetinkaya *et al.* kunsttranen en ooglidhygiëne alsmede oraal erythromycine 300-500 mg dag, doxycycline 200 mg dag en/of diverse topische middelen (antibacterieel, maar ook corticosteroïden). [Çetinkaya 2006] In de studie van Gonser *et al.* werden goede resultaten beschreven in kinderen met oculaire rosacea (al dan niet met rosacea van de huid) van erythromycine tot 2dd 300 mg, doxycycline 2dd 50 mg en minocycline 2dd 50 mg (één kind). Daarnaast werd bij enkele kinderen lokaal ivermectine, metronidazol of brimonidine gegeven voor rosacea van de huid

en de ogen, bij enkelen aangevuld met lokaal ciclosporine of dexamethason druppels. [Gonser 2017]

In de studie van Hong *et al.* werden bij drie jonge kinderen met oculaire rosacea (1-3 jaar) ook goede resultaten beschreven van erythromycine 30-50 mg/kg/dag. [Hong 2009]

Overige overwegingen

Hoewel lokaal metronidazol en azelaïnezuur niet geregistreerd zijn voor kinderen, wordt effectiviteit van deze middelen in verschillende case-reports gemeld. Voor metronidazol geldt dat systemische toepassing ervan voor kinderen vanaf nul jaar wel een registratie kent (15 mg/kg/dag; >8 weken tot 12 jaar: 20-30 mg/kg/dag). [SmPC] De werkgroep is dan ook van mening dat, mede gezien de cutane dosering, lokale toepassing van metronidazol overwogen kan worden bij kinderen met rosacea.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk onderbouwing is voor het geven van systemische antibiotica bij kinderen, maar kan zich vinden in het voorschrijven van tetracyclines of metronidazol per os indien lokale behandeling onvoldoende effectief is. Omdat bij kinderen oculaire rosacea frequenter en met een ernstig beloop kan optreden moet laagdrempelig verwezen worden naar de oogarts.

Aanbevelingen

Overweeg bij kinderen met rosacea metronidazolcrème/-gel tweemaal daags of azelaïnezuurcrème tweemaal daags. Indien dit onvoldoende effect heeft, kan systemische behandeling met tetracyclines of metronidazol overwogen worden.

Literatuur

- Çetinkaya A, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2006;142:816-21.
- Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008;144:167-71.
- Farmacotherapeutisch Kompas, Geneesmiddelen tekst Doxycycline. Geraadpleegd op 18-02-2019 via www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Gonser LI, Gonser CE, Deuter C, et al. Systemic therapy of ocular and cutaneous rosacea in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1732-8.
- Hong E, Fischer G. Childhood ocular rosacea: considerations for diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 2009;50:272-5.
- Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. *Cutis* 2016;98:49-53.
- Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther* 2006;19:196-201.
- Léoni S, Mesplé N, Aitali F, et al. [Metronidazole: alternative treatment for ocular and cutaneous rosacea in the pediatric population] *J Fr Ophtalmol* 2011;34:703-10.

Onderhoudsbehandeling

Uitgangsvraag

Wat is effectiviteit en veiligheid van onderhoudsbehandelingen?

Inleiding

Veel patiënten ervaren dat na het behandelen van rosacea de klachten en verschijnselen steeds weer terugkeren, en zij zien het chronische en recidiverende karakter als het meest bezwaarlijke aspect van de ziekte. Het zo lang mogelijk handhaven van remissie is daarom van groot belang. Er is weinig bekend over de remissieduur na effectieve behandeling van rosacea. [van Zuuren 2017, van Zuuren 2019]

Methoden (zoeken, selecteren en beoordelen van de literatuur)

Zie hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

In het algemeen wordt een onderhoudstherapie met lokale middelen zoals metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine aanbevolen. [Schaller 2017, van Zuuren 2017, van Zuuren 2019] Slechts enkele gerandomiseerde studies onderzochten onderhoudstherapieën voor rosacea.

In één gerandomiseerde onderzoeker-geblindeerde studie (88 patiënten) waarin 0,75% metronidazol tweemaal daags gedurende zes maanden werd vergeleken met vehikel, was het terugval percentage in de vehikelgroep bijna twee keer zo hoog als in de metronidazolgroep. In de groep die behandeld werd met lokaal metronidazol hadden 9/44 (20,5%) patiënten een terugval vergeleken met 18/44 (40,9%) in de vehikelgroep gedurende de zes maanden dat de patiënten gevolgd werden (RR 0,50, 95% BI 0,25 tot 0,99; P = 0,05; NNT = 5). [Dahl 1998, van Zuuren 2019] In twee andere studies met in totaal 1371 patiënten waarin 1% ivermectine crème éénmaal daags werd vergeleken met 15% azelaïnezuur crème tweemaal daags gedurende 40 weken bleken bijwerkingen door ivermectine 1% minder vaak voor te komen dan bij gebruik van 15% azelaïnezuur, terwijl van ivermectine tevens een toegenomen werkzaamheid in de tijd werd gerapporteerd. [Stein Gold 2014, van Zuuren 2019]

In een open studie bleek de werkzaamheid van brimonidine tegen erytheem gedurende 12 maanden aan te houden. [Moore 2014, van Zuuren 2017]

Er zijn geen studies naar een onderhoudsbehandeling bij oculaire rosacea; hiervoor worden ooglidhygiëne en gebruik van kunsttranen aanbevolen. [Asai 2016, Schaller 2017, van Zuuren 2017]

Overige overwegingen

Hoewel er slechts enkele studies zijn verricht naar het effect en de veiligheid van onderhoudstherapieën op duur van de remissie, wordt in het algemeen onderhoudstherapie met lokale middelen zoals metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine aanbevolen. Er zijn nooit bijwerkingen gerapporteerd die toe te schrijven waren aan langdurig gebruik van deze lokale middelen, dit in tegenstelling tot systemische medicatie met mogelijke bijwerkingen en andere bezwaren (risico op ontwikkelen van resistentie van bacteriën). De kwaliteit van bewijs voor bovenstaande studies is niet vastgesteld maar zou waarschijnlijk op laag tot zeer laag eindigen. Omdat rosacea een chronische aandoening is, is het belangrijk om remissie zo lang mogelijk te handhaven.

Aanbevelingen

Overweeg onderhoudsbehandeling met lokale middelen zoals metronidazol, azelaïnezuur en ivermectine om remissie zo lang mogelijk te handhaven.

Literatuur

- Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. J Cutan Med Surg 2016;20:432-45.
- Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Arch Dermatol 1998;134:679-83.
- Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. J Drugs Dermatol 2014; 13: 56-61.
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol 2017;176:465-71.
- Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al. 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;13:1380-6.
- van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med 2017;377:1754-64.
- van 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; 181:65-79.

Kennislacunes Rosacea 2019

Aan de hand van beoordeling van het huidige wetenschappelijk bewijs, signaleert de werkgroep een aantal kennislacunes over de behandeling van Rosacea.

In het algemeen zouden meetinstrumenten zoals gebruikt in de klinische studies gestandaardiseerd moeten worden. Dit zal de kwaliteit van de gerapporteerde resultaten van studies verbeteren. Tevens kunnen dan resultaten uit verschillende studies beter gecombineerd worden in een meta-analyse. In de review van Van Zuuren *et al.*, waarop deze richtlijn gebaseerd is, konden veel studieresultaten niet gecombineerd worden door het gebruik van verschillende meetinstrumenten. Meetinstrumenten moeten gericht zijn op het meten van patiënt gerapporteerde effectiviteit van een interventie en moeten gericht zijn op kwaliteit van leven. Zoals beschreven in de richtlijn is er tot op heden geen geschikte vragenlijst voor het vaststellen van kwaliteit van leven bij patiënten met rosacea in de dagelijkse praktijk. Om het effect van interventies op de verschillende fenotypes van rosacea te kunnen beoordelen, zouden meetinstrumenten toegespitst moeten zijn op de verschillende fenotypes.

Verder is er onvoldoende bewijs voor:

1. Non-therapeutische interventies, zoals dieetmaatregelen, vermijden van triggers, patiëntvoorlichting en zelfzorg inclusief het gebruik van zonnebrandcrème.
2. Bijwerkingen, tijd tot respons en duur van respons van interventies en de effectiviteit en veiligheid van onderhoudsbehandeling.
3. Combinatiebehandelingen voor meerdere fenotypes van rosacea tegelijkertijd.
4. Effectieve behandeling voor phymas.
5. Therapeutische opties bij kinderen.
6. Impact van beschikbare behandeling voor oculaire rosacea.

Ad 2. Slechts enkele gerandomiseerde studies onderzochten onderhoudstherapieën voor rosacea. Omdat rosacea een chronische aandoening is, is het belangrijk om remissie zo lang mogelijk te handhaven.

Ad 3. Verschillende fenotypische kenmerken bij één patiënt dienen zoveel mogelijk tegelijk behandeld te worden. Alhoewel in de dagelijks praktijk frequent combinatiebehandelingen worden ingezet is hier maar weinig wetenschappelijk onderbouwing voor. Nader onderzoek is wenselijk.

Ad 4. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies die behandelingen voor phymas evalueren. Huidige adviezen zijn gebaseerd op enkele observationele studies.

Ad 5. Rosacea komt weinig voor bij kinderen en de diagnose wordt mogelijk vaak miskend. Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde studies over de behandeling van rosacea bij kinderen.

Ad 6. Er zijn weinig gerandomiseerde gecontroleerde studies over oculaire rosacea. De beschikbare studies zijn vaak bij een klein aantal patiënten verricht. Gedegen onderzoek naar lipiden-bevattende oogdruppels (o.a. emulsies, liposomen) voor de behandeling van droge ogen, ook bij oculaire rosacea, is gewenst.

Overzicht bijlagen

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

Bijlage 1: Van 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;181:65-79.

Bijlage 2: Behandelalgoritme Rosacea 2019