

### Achtergrond

Rosacea is een frequent voorkomende chronische huidziekte van het gelaat. Ongeveer 10% van de volwassen populatie ouder dan 30 jaar wordt ermee geconfronteerd<sup>1</sup>. Kenmerkend zijn de periodiek terugkerende episodes van flushes, roodheid, papels, pustels en teleangiëctasieën (constant gedilateerde bloedvaten). Afhankelijk van de klinische presentatie onderscheidt men 4 subtypes: erythema-teuze teleangiëctatische rosacea, papulopustuleuze rosacea, rhinophyma (onregelmatige verdikking van de neus) en oculaire rosacea (blefaritis). Naast lichamelijke klachten gaat de aandoening vaak gepaard met psychologische symptomen, zoals angst en depressie<sup>2</sup>. Voor de verschillende subtypes van rosacea zijn tal van behandelingsopties voorhanden, maar het is niet duidelijk welke ervan effectief zijn.

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

### Samenvatting

### Duiding

Tom Poelman, vakgroep Huisartsge-neeskunde en Eerste-lijnsgezondheidszorg, UGent

### Referentie

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 4.

## Methodologie

Systematische review

### Ceraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Trials Specialised Register, CCRCT, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Latin American and Caribbean Health Science Information database, Science Citation Index, BIOSIS, www.controlled-trials.com, www.clinicaltrials.com, www.anzctr.org.au, www.who.int/trialsearch, www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials
- literatuurlijsten van gevonden artikels
- opsporen van niet-gepubliceerde artikels via onderzoekers en farmaceutische firma's
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 106 gerandomiseerde gecontroleerde studies met een studieduur van 2 tot 3 maanden (gemiddeld 9,7 weken) die het effect van een topische behandeling (zoals metronidazol, azelaïnezuur, ivermectine, brimonidine) of een systemische behandeling (zoals antibiotica, isotretinoïne), alleen of in combinatie met andere interventies, vergeleken met placebo, geen behandeling of een actieve behandeling; ook studies die het effect onderzochten van laser- of lichttherapie of van het vermijden van voedselsubstanties (zoals specerijen) of het gebruik van cosmetica en zonerende middelen kwamen in aanmerking.

### Bestudeerde populatie

- 13 631 patiënten (6 tot 1 299 per studie) met een gemiddelde leeftijd van 48,6 jaar, ongeveer dubbel zoveel vrouwen als mannen, met klinisch gediagnosticeerde matige tot ernstige rosacea; de meeste patiënten hadden papulopustuleuze rosacea (couperosehuid).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verandering in levenskwaliteit, door de patiënt geëvalueerde verandering in de ernst van rosacea, percentage patiënten die een ongewenst effect rapporteerden
- secundaire uitkomstmaten: door de arts geëvalueerde verandering in de ernst van rosacea (globale evaluatie van de ernst, evaluatie van erytheem en/of teleangiëctasieën), daling van het aantal letsels, tijd nodig tot verbetering van de huidletsels, duur van de remissie)
- meta-analyse volgens het **random effects model**.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ in 2 van de 11 studies die het effect op levenskwaliteit onderzochten, was er een statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen; na 16 weken had rosacea minder invloed op de levenskwaliteit met topisch ivermectine dan met metronidazol (n=962; RR 1,11 met 95% BI van 1,01 tot 1,21)

- ~ 52 studies onderzochten de door de patiënt geëvalueerde verandering in ernst van rosacea:
  - ~ na 3 maanden was voor de patiënten topisch azelaïnezuur effectiever dan placebo (N=4; n=1 079; RR 1,46 met 95% BI van 1,30 tot 1,63 na pooling; I<sup>2</sup>=0%) en topisch ivermectine effectiever dan placebo (N=2; n=1 371; RR 1,78 met 95% BI van 1,50 tot 2,11 in één studie en RR 1,92 met 95% BI van 1,59 tot 2,32 in een andere studie) voor de behandeling van papulopustulaire rosacea
  - ~ 3 uur na toediening was topisch brimonidine effectiever dan placebo voor het verminderen van erytheem (N=2; n=553; RR 2,21 met 95% BI van 1,52 tot 3,22 in 1 studie en RR 2,00 met 95% BI van 1,33 tot 3,01 in een andere studie)
  - ~ patiënten ervaarden geen statistisch significant verschil in verbetering tussen oraal tetracycline en topisch metronidazol (N=4)
  - ~ na 3 maanden ervaarden statistisch significant meer patiënten een verbetering met 0,3mg/kg oraal isotretinoïne dan met 100mg oraal doxycycline (N=1; n=261; RR=1,23 met 95% BI van 1,05 tot 1,43)
- ~ de meeste studies onderzochten de incidentie van ongewenste effecten die meestal mild en tijdelijk waren en statistisch niet-significant verschilden tussen de interventie- en de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ de door de arts beoordeelde ernst van papulopustulaire rosacea verminderde na 2 maanden meer met topisch metronidazol dan met placebo (N=3; n=334; RR 1,98 met 95% BI van 1,29 tot 3,02; I<sup>2</sup>=44%)
  - ~ na 4 maanden waren meer patiënten (bijna) genezen (ICA≤1) met dagelijkse inname van 40mg oraal doxycycline dan met placebo (N=2; n=537; RR 1,59 met 95% BI van 1,02 tot 2,47 en RR 2,37 met 95% BI van 1,12 tot 4,99).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bewijs van hoge kwaliteit bestaat voor de doeltreffendheid van topisch azelaïnezuur, ivermectine en brimonidine en van oraal doxycycline en isotretinoïne voor de behandeling van rosacea. Bewijs van matige kwaliteit was er voor topisch metronidazol en oraal tetracycline en van lage kwaliteit voor een lage dosis minocycline, laserbehandeling en intens gepulseerde lichttherapie alsook voor ciclosporine oog-emulsie in geval van oculaire rosacea. De tijd die nodig is om een effect te bekomen en de duurzaamheid van het effect moeten nog meer onderzocht worden. Ook de rapportering van ongewenste effecten moet nauwkeuriger gebeuren. De behandeling van oculaire rosacea moet verder onderzocht worden.

## Methodologische beschouwingen

Deze derde update van een Cochrane Systematische Review<sup>3,4</sup> maakt gebruik van de meest recente methodologische richtlijnen<sup>5</sup>. De selectie van studies, het bepalen van het risico op bias en de extractie van studiegegevens gebeurde in consensus door 2 onafhankelijke onderzoekers. Men poogde gemiste gegevens van studies jonger dan 10 jaar bij de onderzoekers of sponsors op te vragen. Door het geringe aantal studies per interventie was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen en kon men geen subgroepanalyses of **sensitiviteitsanalyses** uitvoeren. Slechts wanneer de klinische heterogeniteit het toeliet, poolde men de resultaten van 3 of meer studies met een bepaalde interventie volgens het random effects model.

Slechts 12 studies hadden een laag risico op bias. 57 studies hadden een onduidelijk risico en 37 studies een hoog risico op bias, waardoor de resultaten van deze studies respectievelijk gedeeltelijk of zeer sterk in twijfel getrokken kunnen worden. In slechts 33 studies gebeurde de randomisatie op een geblindeerde manier via centrale toewijzing, via apothekers of ondoorzichtige briefomslagen. De helft van de studies verliep dubbel blind door gebruik te maken van identieke tubes, capsules of tabletten. Geblindeerde effectmeting gebeurde in 50 studies. Behandelingen die niet langer gebruikt worden of onderzocht zijn in studies met een hoog risico op bias, zijn niet in de resultatentabellen opgenomen.

## Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met de vorige update<sup>4</sup> is er een toename (van 2 naar 11) van het aantal studies dat de primaire uitkomstmaat 'verandering in levenskwaliteit' evalueert. Dat kunnen we beschouwen als een positieve evolutie aangezien meer en meer duidelijk wordt dat objectieve klinische parameters van huidaanandoeningen (zoals roodheid en aantal letsels) vaak slecht correleren met levens-

kwaliteit<sup>6</sup>. De invloed op levenskwaliteit is nog niet geëvalueerd voor de meeste topische producten die voor de behandeling van rosacea in België beschikbaar zijn. De klinische betekenis van het vastgestelde verschil in effect op levenskwaliteit tussen ivermectine en metronidazol is onduidelijk.

Ongeveer de helft van de 106 geïncludeerde studies evalueerde de verandering in ernst door de patiënt. Omwille van klinische heterogeniteit kon men alleen poolen voor enkele uitkomstmaten van de studies die het effect van topisch metronidazol en van azeläinezuur evalueerden. Ze bleken allebei effectiever te zijn dan placebo wanneer de verandering in ernst respectievelijk na 2 maanden door de arts (secundaire uitkomstmaat) en na 3 maanden door de patiënt (primaire uitkomstmaat) geëvalueerd werd. Het is dus niet duidelijk in hoeverre beide producten tot een remissie op lange termijn kunnen leiden. Globaal bedroeg voor 32 van de 106 studies de studieduur trouwens minder dan 8 weken. Voor een chronische aan-doening als rosacea is er daarom nood aan meer studies die de effectiviteit op lange termijn evalueren.

Brimonidine, een lokaal alfa-sympathicomimeticum, bleek in 2 studies effectiever dan placebo om erytheem te verminderen. Het ging hier waarschijnlijk vooral om patiënten met erythemateuze teleangiëctatische rosacea omdat patiënten met meer dan 3 inflammatoire letsels uitgesloten waren.

De meeste studies rapporteerden ongewenste effecten maar de gegevens waren vaak te beperkt en onvolledig om er bruikbare conclusies uit te trekken. Voor de in België beschikbare topische producten brimonidine, metronidazol, azeläinezuur en ivermectine zijn vooral lokale reacties zoals roodheid, jeuk, huidirritatie en allergische reacties beschreven. Brimonidine kan ook warmte-opwellingen uitlokken<sup>7,8</sup>. Tot slot vond men geen studies die het effect van voedingsaanpassingen en beschermende maatregelen tegen de zon onderzochten.

## Referenties

1. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
2. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Subjective disease perception and symptoms of depression in relation to health-care-seeking behaviour in patients with rosacea. *Acta Derm Venereol* 2009;89:488-91.
3. van Zuuren EJ, Craber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
4. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
5. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
6. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, et al. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:213-21.
7. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Brimonidine. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, november 2015.
8. Goed om weten. Acridinium, exenatide met vertraagde vrijstelling, Vitex agnus castus, nalmefeen, bosutinib, brimonidine, penfluridol. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, april 2014.
9. Rosacea. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 24.09.2013.

## Productnamen

- brimonidine: Mirvaso®
- metronidazol lokaal: Rosex®, Rosaced®, Nidazea®
- azeläinezuur: Skinoren®
- ivermectine: Soolantra®

Financiering van de studie de studie is niet gesponsord.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs vermelden geen belangenvermenging.

## Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat het effect van zowel topische als systemische middelen voor de behandeling van rosacea nog onvoldoende onderzocht is. Voor de topische behandelingen brimonidine, metronidazol, azeläinezuur en ivermectine en voor het oraal gebruik van doxycycline is het effect op de ernst van rosacea aangetoond. Er is nood aan meer gecontroleerde gerandomiseerde studies van goede methodologische kwaliteit met klinisch relevante uitkomstmaten (zoals levenskwaliteit) op lange termijn om de plaats van de verschillende topische en systemische behandelingen beter te kunnen bepalen.

## Voor de praktijk

Voor de behandeling van erythemateuze teleangiëctatische rosacea wordt aanbevolen om dagelijks brimonidine-gel, een lokaal werkend  $\alpha$ -sympathicomimeticum, op het gezicht aan te brengen<sup>8</sup>. Slechts op korte termijn is een effect van deze behandeling aangetoond (evidentie van hoge kwaliteit). Milde gevallen van papulopustuleuze rosacea kunnen worden behandeld met topisch metronidazol, azeläinezuur of permethrine (buiten indicatie!)<sup>9</sup>. Het effect van topisch metronidazol, azeläinezuur en ivermectine op de ernst van rosacea is aangetoond in studies van matige tot hoge kwaliteit. Momenteel is het echter onduidelijk of deze winst zich vertaalt in een betere levenskwaliteit. In ernstige gevallen wordt aangeraden om gedurende 6 tot 12 weken systemische antibiotica (doxycycline, lymecycline, tetracycline, erythromycine of metronidazol) aan de topische behandeling toe te voegen<sup>9</sup>. Alleen voor het effect van doxycycline bestaat er evidentie van hoge kwaliteit.