

GAWĘDA, Agnieszka, BABIAK, Rafał, BAJAK, Karolina, CZUCHRYTA, Paulina, DOMAŃSKA, Anastazja, GRABEK, Agata, RUTKOWSKA, Julia, RZĘSA-TOKARCZYK, Żaneta, SKOREK, Klaudia and URBAŃCZYK, Agnieszka. Rosacea – a modern view of diagnostics and treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):258-272. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.018>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45375>
<https://zenodo.org/record/8284952>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 27.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Rosacea – a modern view on the diagnostics and treatment

Trądzik różowaty – nowe spojrzenie na diagnostykę i leczenie

Agnieszka Gawęda¹, Rafał Babiak¹, Karolina Bajak¹, Paulina Czuchryta¹, Anastazja Domańska¹, Agata Grabek¹, Julia Rutkowska², Żaneta Rzęsa-Tokarczyk³, Klaudia Skorek¹, Agnieszka Urbańczyk²

Agnieszka Gawęda - <https://orcid.org/0009-0000-6960-1531>, agniecha.gaweda@gmail.com

Rafał Babiak - <https://orcid.org/0009-0000-2602-1406>, r-babiak@wp.pl

Karolina Bajak - <https://orcid.org/0009-0006-2486-6388>, karolab370@gmail.com

Paulina Czuchryta - <https://orcid.org/0009-0003-2620-4300>,
paulinaczuchryta651@gmail.com

Anastazja Domańska - <https://orcid.org/0009-0001-8332-120X>, anastazja.domanska@wp.pl

Agata Grabek - <https://orcid.org/0009-0007-6855-7410>, agatag822@gmail.com

Julia Rutkowska - <https://orcid.org/0009-0001-8606-3680>, rutkowska.julia@icloud.com

Żaneta Rzęsa-Tokarczyk - <https://orcid.org/0009-0008-6161-5160>, zesazaneta@gmail.com

Klaudia Skorek - <https://orcid.org/0009-0002-9131-1017>, k.skorek27@gmail.com

Agnieszka Urbańczyk - <https://orcid.org/0009-0000-1964-1340>,
agnieszka_urbanczyk1@wp.pl

- 1) Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

- 2) Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, ul. Stanisława Staszica 16, 20-400 Lublin
- 3) Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Osiedle Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków

Corresponding author: Agnieszka Gawęda, <https://orcid.org/0009-0000-6960-1531>, agniecha.gaweda@gmail.com

Abstract

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory skin disease affecting central region of the face. Main symptoms consist of erythema, flushing, telangiectasia, phymatous changes and inflammatory papules and pustules. It can also affect eyes, causing blepharitis, conjunctivitis, keratitis or lid margin telangiectasia. Rosacea can negatively affect the quality of life, causing low self-esteem, avoidance of social interactions and mental health issues such as anxiety and depression. There are two classifications of rosacea, one from 2002 focusing on subtypes, and new phenotype-based classification. Phenotype-based approach allows individual management of each patient instead of categorizing by predefined subtype. Due to increased frequency of *Demodex* infestation in patients with rosacea, diagnosis and treatment of demodicosis can be helpful in management of rosacea. General treatment of rosacea consists of combination of oral and topical therapies, choosing adequate skincare cosmetics, laser therapies and avoidance of identified trigger factors specific for the patient.

The aim of the study: This study aims to gather current knowledge about classification, diagnostics, skincare and treatment of rosacea.

Materials and methods: This review was based on available data collected in the PubMed database, using the keywords: ‘rosacea’, ‘ocular rosacea’, ‘rosacea treatment’.

Conclusions: The treatment of rosacea requires selection of appropriate treatment depending on symptoms specific for the patient. Because of increased *Demodex* infestation present in some of the patients with rosacea, eradication can mitigate rosacea symptoms. Identification and avoidance of trigger factors and assortment of adequate skincare products are also substantial parts of management of rosacea and can alleviate rosacea symptoms.

Keywords: Rosacea, Classification, Treatment, Skincare

Abstrakt

Wprowadzenie: Trądzik różowaty to przewlekła choroba zapalna skóry dotykająca centralnej części twarzy. Objawia się rumieniem, zaczerwienieniem, teleangiektazjami, zmianami guzkowymi oraz zapalnymi grudkami i krostami. Dotyka również oczu, powodując zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki oraz teleangiektazje brzegów powiek. Trądzik różowaty może negatywnie wpływać na jakość życia chorych, powodując obniżenie samooceny, unikanie kontaktów społecznych oraz rozwój zaburzeń lękowych oraz depresyjnych. Istnieją dwie klasyfikacje trądziku różowatego. Pierwsza klasyfikacja, opublikowana w 2002 roku skupia się na podtypach. Nowa klasyfikacja skupia się na podejściu fenotypowym, co pozwala na indywidualne postępowanie z każdym pacjentem, zamiast kategoryzowania i leczenia chorych ze względu na podtyp trądziku różowatego. W związku z zwiększoną częstością występowania zakażenia pasożytem z gatunku *Demodex* u chorych na trądzik różowaty, diagnostyka i leczenie nużycy mogą ułatwić terapię. Leczenie trądziku różowatego polega na stosowaniu leków doustnych oraz miejscowych, doborze odpowiednich kosmetyków pielęgnacyjnych, wykorzystaniu zabiegów laserem oraz unikaniu przez pacjenta czynników zaostrzających objawy choroby.

Cel pracy: Praca ma na celu zebranie aktualnej wiedzy o klasyfikacji, diagnostyce, pielęgnacji skóry i leczeniu trądziku różowatego.

Material i metoda: Przegląd oparto na dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed, z wykorzystaniem słów kluczowych: ‘rosacea’, ‘ocular rosacea’, ‘rosacea treatment’.

Wnioski: Leczenie trądziku różowatego wymaga doboru odpowiedniej terapii, w zależności od objawów występujących u danego chorego. W związku ze zwiększoną częstością zakażenia pasożytem *Demodex* u części pacjentów z trądzikiem różowatym, eradykacja zakażenia może zmniejszyć objawy choroby. Identyfikacja, a następnie unikanie czynników zaostrzających objawy oraz dobór odpowiednich kosmetyków do pielęgnacji skóry twarzy są również istotnymi elementami leczenia oraz mogą złagodzić objawy trądziku różowatego.

Słowa kluczowe: Trądzik różowaty, Klasyfikacja, Leczenie.

Wprowadzenie

Trądzik różowaty (rosacea) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry twarzy [1]. Charakteryzuje się występowaniem rumienia, zaczerwienienia skóry, poszerzenia naczyń krwionośnych oraz wykwitów - grudek i krost [5]. Zmiany występują centralnie, obejmując symetrycznie skórę policzków, brody, czoła i nosa oraz oczy [1].

Częstość występowania trądziku różowatego jest niepewna i zależy od metod diagnostycznych wykorzystanych w badaniach epidemiologicznych, osiągając wyższe wartości w badaniach ankietowych, wypełnianych samodzielnie przez ankietowanych, w porównaniu do liczby pacjentów z oficjalną diagnozą trądziku różowatego [3]. W Stanach Zjednoczonych na trądzik różowaty choruje ponad 16 milionów osób [2]. Rozpowszechnienie trądziku różowatego na świecie oszacowano na około 5,5% w populacji dorosłych. Kobiety chorują nieznacznie częściej niż mężczyźni - zachorowalność u kobiet wynosi 5,41 na 100, a u mężczyzn 3,90 na 100 [3]. Trądzik różowaty może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowania przypada na 3-5 dekadę życia [6]. Ciężkość objawów ma związek z wiekiem. Wczesne zachorowanie na trądzik różowaty wiąże się często z cięższym przebiegiem i większym zaostrzeniem objawów choroby, co mogłoby sugerować, że cięższe postaci trądziku różowatego ujawniają się w młodszym wieku [7]. Trądzik różowaty występuje najczęściej u pacjentów rasy białej, choć występowanie wśród populacji Azji i Afryki może być niedoszacowane, ze względu na trudność w ocenie objawów, takich jak rumień i teleangiektazje, słabiej widocznych na skórze o ciemniejszej karnacji [4].

Przyczyny oraz patogenezę powstawania trądziku różowatego nie są w pełni znane. Poszukuje się związku z występowaniem czynników genetycznych oraz środowiskowych, które mogą zaburzać funkcję układu odpornościowego, co w konsekwencji wywołuje rozwój trądziku różowatego oraz jest przyczyną zaostrzenia objawów [2].

Trądzik różowaty negatywnie wpływa na jakość życia chorych, prowadząc m.in. do obniżenia samooceny, ograniczenia kontaktów międzyludzkich oraz zwiększonej częstości występowania zaburzeń lękowych i depresyjnych [10].

Klasyfikacja

Istnieją dwa rodzaje klasyfikacji trądziku różowatego. Na podstawie klasyfikacji dokonanej w 2002 roku przez ekspertów NRS (National Rosacea Society) wyróżniono 4 podtypy oraz

jedną odmianę trądziku różowatego (Tabela 1.)[8]. Nowa klasyfikacja, po raz pierwszy opublikowana w 2016 roku przez panel ekspertów ROSCO ((ROSAcea COnsensus), skupia się na objawach występujących u pacjentów, zamiast wcześniej wyróżnionych podtypów trądziku różowatego [1, 2, 11]. Wyróżniono w niej objawy diagnostyczne, objawy pierwszorzędowe, objawy drugorzędowe oraz objawy ocznej postaci trądziku różowatego (Tabela 2.)[1,8,11].

Tabela 1. Klasyfikacja trądziku różowatego [8]

Podtyp	Nazwa
1	Postać teleangiektyczno-rumieniowata (<i>erythematotelangiectatic rosacea</i>)
2	Postać grudkowo-krostkowa (<i>papulopustular rosacea</i>)
3	Postać z dominacją zmian przerostowych (<i>phymatous rosacea</i>)
4	Postać oczna (<i>ocular rosacea</i>)
-	Ziarniniakowy trądzik różowaty (<i>granulomatous rosacea</i>)



Rycina 1. Postaci trądziku różowatego. **A:** postać teleangiektyczno-rumieniowa. **B:** postać grudkowo-krostkowa. **C:** guzowatość nosa - postać z dominacją zmian przerostowych. **D:** Postać oczna. [17]

Objawy i diagnostyka

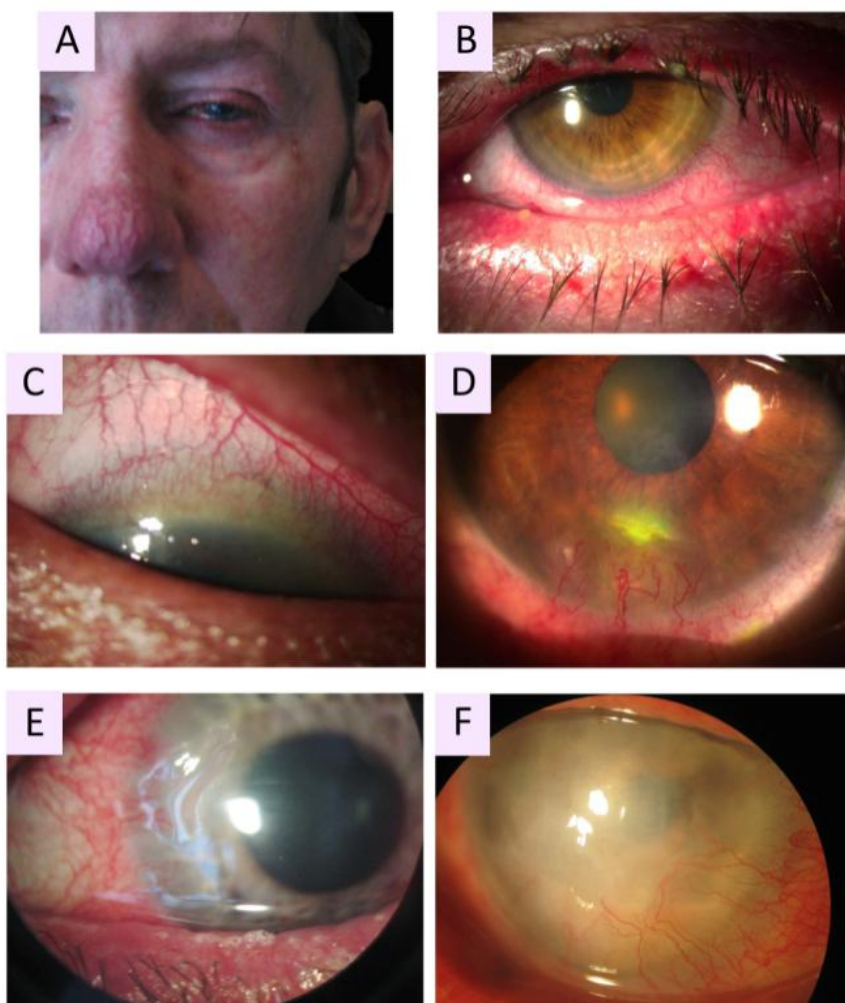
Trądzik różowaty objawia się występowaniem zaczerwienienia skóry, rumienia, teleangiektazji oraz zmian zapalnych – grudek i krost. Najczęściej zajęta jest skóra policzków, brody, nosa i czoła [5]. Zdarzają się również zmiany guzkowe, obejmujące głównie nos. Guzowatość nosa (rhinophyma) częściej występuje u mężczyzn [9]. Zmiany oczne w trądziku różowatym mogą manifestować się uczuciem pieczenia, suchości, nadwrażliwością na światło, wrażeniem ciała obcego w oku, zapaleniem spojówek, zapaleniem powiek oraz zapaleniem rogówki [9]. Oprócz zmian skórnych, chorzy na trądzik różowaty zgłaszają uczucie klucia, bolesności, pieczenia lub swędzenia skóry twarzy [2].

W 2019 roku panel ekspertów ROSCO (ROSacea COnsensus) składający się z 19 dermatologów i 2 okulistów sformułował nowe zalecenia dotyczące kryteriów diagnostycznych oraz metod leczenia trądziku różowatego. Celem jest odejście od podziału trądziku różowatego na podtypy oraz wdrożenie metod diagnostycznych i leczniczych skupiających się na konkretnych objawach występujących u danego pacjenta [1, 2]. Wyróżniono objawy diagnostyczne, pierwszorzędowe oraz drugorzędowe trądziku różowatego oraz cechy diagnostyczne postaci ocznej trądziku różowatego (Tabela 2.) [1, 8, 11].

Tabela 2. Diagnostyczne, pierwszorzędowe i drugorzędowe objawy trądziku różowatego oraz objawy postaci ocznej trądziku różowatego [1, 8, 11].

Objawy diagnostyczne	Objawy pierwszorzędowe	Objawy drugorzędowe	Objawy postaci ocznej trądziku różowatego
- Utrzymujący się rumień w centralnej części twarzy - Zmiany guzkowe	- Zaczerwienienie, rumień centralnej części twarzy - Zapalne grudki/krosty - Teleangiektazje	- Uczucie palenia skóry - Uczucie pieczenia skóry - Uczucie suchości skóry Obrzęk	- Zapalenie powiek - Zapalenie rogówki - Zapalenie spojówek - Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka - Teleangiektazje brzegu powieki

Diagnostyka trądziku różowatego opiera się na obrazie klinicznym [8]. Do zdiagnozowania trądziku różowatego konieczna jest obecność objawów diagnostycznych: utrzymującego się rumienia w centralnej części twarzy lub zmian guzkowych. Pojedynczo występujący objaw pierwszorzędowy (rumień, teleangiektazje, zapalne grudki i krosty) nie stanowi podstawy rozpoznania trądziku różowatego, chyba, że równocześnie występuje kilka z wymienionych objawów. Subiektywne objawy odczuwane przez pacjenta, takie jak uczucie palenia, pieczenia i suchości twarzy oraz obrzęk stanowią drugorzędowe objawy trądziku różowatego [2, 8]. W postaci ocznej trądziku różowatego ocenia się obecność zapalenia powiek, zapalenia rogówki, zapalenia spojówek, zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka oraz teleangiektazji brzegów powiek [11, 12, 16].



Rycina 2. Objawy postaci ocznej trądziku różowatego. **A)** pacjent z postacią guzkową trądziku różowatego, ze zmianami przerostowymi nosa i powiek, rumieniem i teleangiektazjami skóry twarzy i nosa. **B)** zmiany przerostowe powiek z pogrubieniem i teleangiektazjami brzegów powiek i dysfunkcją gruczołów Meiboma. **C)** neowaskularyzacja rogówki. **D)** nieżytowe zapalenie rogówki. **E)** wrzodziejące zapalenie rogówki. **F)** Zaawansowana postać ocznego trądziku różowatego [16].

W diagnostyce trądziku różowatego zastosowanie ma badanie zeszkrobiny skóry oraz próbek pobranych z okolicy oczu i rzęs na obecność nużeńca ludzkiego (*Demodex folliculorum*) oraz nużeńca krótkiego (*Demodex brevis*)[13]. Pomimo, że nużeniec występuje w skórze około 50% populacji dorosłych i często nie daje żadnych objawów [14], u pacjentów z trądzikiem różowatym zauważono zwiększone zagęszczenie tego pasożyta na skórze twarzy, w stosunku do osób z bezobjawową nużycą [15]. Stwierdzenie obecności nużeńca może być pomocą w doborze odpowiedniego leczenia chorego na trądzik różowaty [14].



Rycina 3. Larwa nużeńca obecna w zeszkrobinach skóry, barwienie metodą Grama [14].

Objawy trądziku różowatego mogą być wyzwalane lub ulegać zaostrzeniu przez wiele różnych czynników endogennych i egzogennych, takich jak narażenie na działanie wysokiej lub niskiej temperatury, promieniowanie ultrafioletowe (UV), alkohol oraz pikantne produkty spożywcze zawierające kapsaicynę lub olej musztardowy. Dzięki identyfikacji tych czynników u danego pacjenta można zastosować odpowiednie leczenie oraz, eliminując dany czynnik wyzwalający, zmniejszyć występowanie objawów [2].

Pielęgnacja skóry i leczenie

Leczenie trądziku różowatego składa się z właściwej pielęgnacji skóry, stosowania ochrony przeciwsłonecznej oraz leczenia miejscowego i doustnego [18]. Należy edukować pacjentów, że odpowiednio dobrana pielęgnacja skóry twarzy oraz ochrona przeciwsłoneczna są integralną częścią leczenia trądziku różowatego. Ponieważ pacjenci z trądzikiem różowatym często mają uszkodzoną barierę hydrolipidową skóry twarzy, produkty do mycia powinny zawierać delikatne detergenty, aby nie pogarszać objawów choroby. Podczas okresów zaostrzeń trądziku różowatego chorzy często doświadczają uczucia suchości i pieczenia skóry twarzy, więc istotny jest dobór produktu pielęgnacyjnego, który zawiera składniki nawilżające, wspierające odbudowę bariery hydrolipidowej oraz emulgatory, które nie drażnią naskórka. Istotne jest również, aby w kosmetykach pielęgnacyjnych unikać składników potencjalnie drażniących skórę, takich jak alkohol denaturowany, alkohol

benzylowy, donory formaldehydu, glikol propylenowy, α -hydroksykwas, mentol, etoksyłowany laurylosiarczan sodu (SLS) oraz substancje zapachowe [25].

Dobór leków zależy jest od objawów występujących u danego pacjenta. W leczeniu rumienia zastosowanie ma brimonidyna [19, 24] oraz krem z 1% chlorowodoru oksymetazoliny [20, 24] stosowane miejscowo. W leczeniu teleangiektazji i rumienia mają zastosowanie zabiegi wykorzystujące pulsacyjny laser barwnikowy (PDL), laser neodymowo-yagowy (Nd:YAG) oraz laser IPL (Intense Pulsed Light) [24]. W leczeniu grudek i krost dużą skuteczność odnotowano przy stosowaniu miejscowym 1% iwermektyny, 1% metronidazolu, kwasu azelainowego w stężeniu 15-20% oraz sulfacetamidu sodu z siarką. Równie dobre efekty leczenia może dać miejscowe stosowanie 2% erytromycyny, izotretynoiny, klindamycyny, permetryny, doksycykliny oraz minocykliny. Terapia przy użyciu kilku z wymienionych substancji czynnych może wydłużyć bezobjawowy okres choroby. W przypadku ciężkich lub opornych na leczenie objawów zastosowanie ma leczenie doustne metronidazolem, klarytromycyną i azytromycyną. U pacjentów z współistniejącą nużycą skuteczna jest iwermektyna stosowana równocześnie doustnie oraz miejscowo w formie maści [2, 18, 21, 24]. Izotretynoina, która ma działanie przeciwzapalne oraz zmniejszające liczbę i proliferację gruczołów łojowych w skórze, stosowana doustnie w niskich dawkach, ma zastosowanie w leczeniu zmian guzkowych o małym lub średnim nasileniu. W przypadku zmian guzkowych o dużym nasileniu stosuje się zabiegi z użyciem lasera ablacyjnego i zabiegi chirurgiczne [2, 22]. Oczna postać trądziku różowatego powinna być leczona we współpracy dermatologa oraz okulisty. Zalecane jest oczyszczanie brzegów powiek, stosowanie ciepłych kompresów oraz nawilżających kropli do oczu. W niwelowaniu uczucia suchości zaleca się stosowanie sztucznych łez. Skuteczność wykazuje również iwermektyna stosowana miejscowo [23]. W przypadku ciężkich objawów postaci ocznej trądziku różowatego można zastosować cyklosporynę w postaci kropli do oczu oraz tetracyklinę doustnie [11].

Disclosure

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych lub niefinansowych, które mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania ani treść niniejszego manuskryptu. Praca ta została przeprowadzona niezależnie, bez zewnętrznego finansowania ani wsparcia.

Wkład autorski

Konceptualizacja: Agnieszka Gawęda

Metodologia: Karolina Bajak

Oprogramowanie: Rafał Babiak

Sprawdzenie: Agnieszka Gawęda, Agata Grabek, Anastazja Domańska

Analiza formalna: Klaudia Skorek

Dochodzenie: Paulina Czuchryta

Zasoby: Julia Rutkowska

Przechowywanie danych: Agnieszka Gawęda

Pisanie – przygotowanie zgrubne: Żaneta Rzęsa-Tokarczyk,

Pisanie – recenzja i redakcja: Agnieszka Urbańczyk

Wizualizacja: Karolina Bajak

Nadzór: Klaudia Skorek

Administracja projektu: Agnieszka Gawęda

Otrzymanie finansowania: Nie dotyczy

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

The authors declare that there are no conflicts of interest or financial disclosures associated with this scientific work

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nasza praca nie obejmowała bezpośrednich badań na ludziach ani uzyskiwania ich zgody na udział w badaniu

Oświadczenie o dostępności danych

Jako praca przeglądowa nasza praca nie zawiera nowych danych ani analiz. W związku z tym nie ma określonych zestawów danych ani dostępności danych do raportowania. Informacje i ustalenia przedstawione w tym przeglądzie opierają się na wcześniej opublikowanych badaniach, do których można uzyskać dostęp za pośrednictwem odpowiednich źródeł cytowanych w sekcji referencyjnej.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy oświadczają, że nie występują istotne konflikty interesów związane z niniejszą pracą badawczą.

Materiały dodatkowe:

1. **Rycina 1** Postaci trądziku różowatego - Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinen A, Bjerring P, Huldt-Nystrøm T. Rosacea: a Clinical Review. *Dermatol Reports*. 2016 Jun 23;8(1):6387. doi: 10.4081/dr.2016.6387. PMID: 27942368; PMCID: PMC5134688.
2. **Rycina 2** Objawy postaci ocznej trądziku różowatego - Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis*. 2021 May 13;27:323-353. PMID: 34035646; PMCID: PMC8131178
3. **Rycina 3** Larwa nużeńca obecna w zeszkrobinach skóry, barwienie metodą Grama - Paichitrojjana A. *Demodex*: The worst enemies are the ones that used to be friends. *Dermatol Reports*. 2022 Mar 23;14(3):9339. doi: 10.4081/dr.2022.9339. PMID: 36199896; PMCID: PMC9527693.
4. **Tabela 1** Klasyfikacja trądziku różowatego
5. **Tabela 2** Diagnostyczne, pierwszorzędowe i drugorzędowe objawy trądziku różowatego oraz objawy postaci ocznej trądziku różowatego

Bibliografia

[1] Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, Gallo RL, Granstein RD, Kautz G, Mannis MJ, Micali G, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Tanghetti E, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Zierhut M, van Zuuren EJ, Tan J. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1269-1276. doi: 10.1111/bjd.18420. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31392722; PMCID: PMC7317217.

- [2] Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018 Dec 3;7:F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1. PMID: 30631431; PMCID: PMC6281021.
- [3] Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Aug;179(2):282-289. doi: 10.1111/bjd.16481. Epub 2018 May 31. PMID: 29478264.
- [4] Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1722-1729.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30240779.
- [5] Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):13-24. doi: 10.1007/s13555-020-00461-0. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170491; PMCID: PMC7858727.
- [6] Barakji YA, Rønnstad ATM, Christensen MO, Zachariae C, Wienholtz NKF, Halling AS, Maul JT, Thomsen SF, Egeberg A, Thyssen JP. Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 Jun 1;158(6):617-625. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0526. PMID: 35385049; PMCID: PMC8988027.
- [7] Alinia H, Tuchayi SM, James SM, Cardwell LA, Nanda S, Bahrami N, Awosika O, Richardson I, Huang KE, Feldman SR. Measurement of Disease Severity in a Population of Rosacea Patients. *Dermatol Clin*. 2018 Apr;36(2):97-102. doi: 10.1016/j.det.2017.11.004. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29499805.
- [8] Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr;46(4):584-7. doi: 10.1067/mjd.2002.120625. PMID: 11907512.
- [9] van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):457-465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33759078; PMCID: PMC8200341.

- [10] Baldwin HE, Harper J, Baradaran S, Patel V. Erythema of Rosacea Affects Health-Related Quality of Life: Results of a Survey Conducted in Collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):725-734. doi: 10.1007/s13555-019-00322-5. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31512178; PMCID: PMC6828914.
- [11] Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Wu Y, van Zuuren EJ, Schaller M. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017 Feb;176(2):431-438. doi: 10.1111/bjd.15122. Epub 2017 Jan 23. PMID: 27718519.
- [12] Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea*. 2003 Apr;22(3):230-3. doi: 10.1097/00003226-200304000-00009. PMID: 12658088.
- [13] Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020 Mar-Apr;95(2):187-193. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.023. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32113677; PMCID: PMC7175027.
- [14] Paichitrojjana A. *Demodex*: The worst enemies are the ones that used to be friends. *Dermatol Reports*. 2022 Mar 23;14(3):9339. doi: 10.4081/dr.2022.9339. PMID: 36199896; PMCID: PMC9527693.
- [15] Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*. 1993 Jun;128(6):650-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00261.x. PMID: 8338749.
- [16] Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis*. 2021 May 13;27:323-353. PMID: 34035646; PMCID: PMC8131178.
- [17] Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinen A, Bjerring P, Huldt-Nystrøm T. Rosacea: a Clinical Review. *Dermatol Reports*. 2016 Jun 23;8(1):6387. doi: 10.4081/dr.2016.6387. PMID: 27942368; PMCID: PMC5134688.
- [18] Schaller M, Schöfer H, Homey B, Hofmann M, Gieler U, Lehmann P, Luger TA, Ruzicka T, Steinhoff M. Rosacea Management: Update on general measures and topical

treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Dec;14 Suppl 6:17-27. doi: 10.1111/ddg.13143. PMID: 27869379.

[19] Jackson JM, Fowler J, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, Steinhoff M, Rudisill D, Leoni M; Brimonidine Phase III Study Group. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jun;13(6):699-704. PMID: 24918560.

[20] Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA, Baumann L, Grekin SK, Robinson DM, Kempers SE, Alvandi N, Weng E, Berk DR, Ahluwalia G. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jun;78(6):1156-1163. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29409914.

[21] Schaller M, Schöfer H, Homey B, Gieler U, Lehmann P, Luger TA, Ruzicka T, Steinhoff M. State of the art: systemic rosacea management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Dec;14 Suppl 6:29-37. doi: 10.1111/ddg.13141. PMID: 27869374.

[22] Fink C, Lackey J, Grande DJ. Rhinophyma: A Treatment Review. *Dermatol Surg.* 2018 Feb;44(2):275-282. doi: 10.1097/DSS.0000000000001406. PMID: 29140869.

[23] Schaller M, Pietschke K. Successful therapy of ocular rosacea with topical ivermectin. *Br J Dermatol.* 2018 Aug;179(2):520-521. doi: 10.1111/bjd.16534. Epub 2018 May 30. PMID: 29527668.

[24] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, Charland L. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2019 Jul;181(1):65-79. doi: 10.1111/bjd.17590. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30585305; PMCID: PMC6850438.

[25] Levin J, Miller R. A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011 Aug;4(8):31-49. PMID: 21909456; PMCID: PMC3168246.