

ASOCIEREA METRONIDAZOLULUI ÎN ROZACEEA MODERATĂ (PAPULO-PUSTULOASĂ)

METRONIDAZOLE ASSOCIATION IN MODERATE ROSACEA (PAPULOPUSTULAR)

AURA VLĂDUȚI*

Rezumat

În cele ce urmează prezentăm un studiu randomizat comparativ al eficacității și toleranței unui tratament topic antiinflamator, seboregulator și antibacterian local (conținând Acid azelaic gel 15%), asociat cu un antibiotic topic (Metronidazol 0,75%), în forme ușoare și moderate de rozacee.

Introducere: Rozaceea implică o afecțiune cronică caracterizată prin episoade inflamatorii eritemato-papulopustuloase și telangiectazice, pe zonele convexe ale feței, care poate evolua spre hiperplazie și hipertrofie zonală (rinofima, elefantiazis facial etc). Majoritatea pacienților prezintă asociat dermatită seboreică, dar niciun pacient nu prezintă comedoane.

Obiectiv: A fost evaluată comparativ eficacitatea și toleranța unui tratament topic cu Acid azelaic (antibacterian, antiinflamator, seboregulator) gel 15% (monoterapie), cu asocierea Acid azelaic gel 15% și Metronidazol gel 0,75%.

Metode: Studiul s-a realizat unicentric, randomizat, cu evaluare comparativă a două zone simetrice, pe 20 de pacienți cu rozacee cu forme ușoare și moderate (stadiul I și II), timp de 8 săptămâni.

10 pacienți au fost tratați pe jumătate de față cu Acid azelaic gel 15%, iar pe cealaltă jumătate de față cu o cremă neutră (placebo); ceilalți 10 pacienți au fost tratați pe jumătate de față cu asocierea topică Acid azelaic gel 15% plus Metronidazol gel 0,75%, iar pe cealaltă jumătate de față cu cremă neutră (placebo).

Summary

We hereby present a randomized comparative trial on the efficacy and tolerance of a topic antiinflammatory, seborrhea-regulating and antibacterian local treatment (containing Azelaic acid gel 15%), associated with a topical antibiotic (Metronidazole 0.75%), in mild and moderate forms of rosacea.

Introduction: Rosacea is a chronic disease characterized by the occurrence of erythematous-papulopustular inflammations and telangiectasias on the convex area of the face that may evolve towards local hyperplasia and hypertrophy (rhinophyma, facial elephantiasis, etc). In most patients it is associated with seborrheic dermatitis, although not with blackhead.

Objective: The study has aimed at assessing the efficacy and tolerance of a topical monotherapy with Azelaic acid gel 15 % (antibacterian, antiinflammatory and seborrhea-regulating) as compared to the association between Azelaic acid (gel 15%) and Metronidazole (gel 0.75%).

Methods: The study was unicentric, randomized and consisted in the comparative evaluation of two symmetrical areas on 20 patients with mild and moderate rosacea (stage I and II) for a period of 8 weeks.

10 patients have been treated on half face with Azelaic acid gel 15% and on the other half with a neutral cream (placebo); the other 10 patients have been treated on half face with a topical association of Azelaic acid gel 15% plus Metronidazole gel 0.75%, and on the other half with neutral cream (placebo).

* Serviciul de Dermatologie, Ambulatoriul de Specialitate al Spitalului Clinic "C.F. Witting", București / Department of dermatology, Ambulatory Care Center, "C.F. Witting" Clinical Hospital, Bucharest.

Rezultate: Cel mai bun răspuns s-a obținut prin utilizarea celor două topice asociate: Acid azelaic gel 15% plus Metronidazol gel 0,75% (70% dintre pacienți au avut rezultate clare după primele 4 săptămâni, 20% după 8 săptămâni, iar 10% după 12 săptămâni de tratament) față de cei tratați doar cu Acid azelaic gel 15% (20% dintre pacienți au avut rezultate după primele 4 săptămâni, 40% după 8 săptămâni și 40% după mai mult de 8 săptămâni de tratament).

Concluzii: Asocierea Metronidazolului oferă rezultate mai rapide în rozacee, pacientul devenind mai optimist, mai încrezător și mai răbdător în a duce totul la bun sfârșit.

Cuvinte cheie: Rozacee, Metronidazol, Acid azelaic, Demodexfolliculorum, radiații ultraviolete, H.Pylori.

Results: The association of the two topical antibiotics (Azelaic acid gel 15% plus Metronidazole gel 0.75%) has yielded the best results – 70 per cent of the patients showed definite improvement after the first 4 weeks, 20 per cent after 8 weeks, and 10 per cent after 12 weeks of treatment, as compared to patients treated solely with Azelaic acid gel 15%, where 20 per cent showed results after the first 4 weeks, 40 per cent after 8 weeks and 40 per cent after more than 8 weeks of treatment.

Conclusions: Metronidazole association yields more rapid results in rosacea and the patient becomes more optimistic, more trustful and keener to accomplish the treatment.

Key words: rosacea, Metronidazole, Azelaic acid, Demodexfolliculorum, UV-rays, H.Pylori.

Introducere

Rozaceea este o afecțiune cronică, o erupție acneiformă caracterizată prin episoade inflamatorii și apariția de eritem, telangiectazii (10, 11), papule și pustule, dispuse pe zonele convexe ale feței. Uneori se extinde și la nivelul ochilor, sub forma unor iritații, blefarite, conjunctivite (12). Este o afecțiune destul de frecventă, care apare adesea la indivizii cu pielea deschisă la culoare, fototip I și II (persoane care se ard ușor și nu se bronzează (4, 2, 3), având o incidență mult mai mică la negri. Femeile sunt mult mai afectate decât bărbații, dar rinofima este mai frecventă la bărbați (2, 3). Afectează predominant decadelor 3-4 de viață, dar se poate întâlni și la adolescenți (pacienții tineri cu rozacee prezintă frecvent istoric de acnee vulgară sau cele două afecțiuni pot coexista) sau vârstnici, înregistrând un vârf între 40 și 50 de ani. Rozaceea rămâne totuși o afecțiune a omului matur.

Etiopatogeneza rămâne necunoscută, fiind considerată în general o afecțiune multifactorială (13). Astfel, există factori care se presupune că induc boala sau care contribuie la intensificarea manifestărilor acesteia. Dintre aceștia enumerăm:

1. Prezența Demodexfolliculorum, parazit (acarian) întâlnit frecvent în toate formele de rozacee la nivelul foliculului pilosebaceu, a cărui prezență în număr mare (5, 6) cu siguranță agravează rozaceea (demodexidoza, adică foliculita cu demodexfolliculorum);

Introduction

Rosacea is a chronic disorder, an acneic eruption marked by inflammatory episodes and erythema, telangiectasas [10, 11], papules and pustules that affect the convex area of the face. It sometimes spreads in the eye zone, under the form of irritations, blepharites, conjunctivites [12]. It is a quite common disorder, mainly affecting light-skinned people, phototypes I and II (who get sunburnt and do not tan properly) [4, 2, 3], and more rarely the black population. Women are more affected than men, although rhinophyma is more frequently encountered in males [2, 3]. It typically appears in people during their 30s and 40s, although it may also affect teenagers (young rosacea patients often have a history of acne vulgaris or the two conditions may coexist) or elderly people, with an incidence peak situated between 40 and 50 years of age. Nevertheless, it remains a condition of adult age.

The etiopathogenesis is unknown, rosacea being generally considered a multifactorial disorder [13]. There are several factors that presumably induce or intensify this condition. Among them:

1. The presence of a particular parasite, the mite Demodexfolliculorum, often encountered in all forms of rosacea at the level of the pilosebaceous follicle, which when in big number definitely aggravates the condition [5, 6] – demodexcytosis, i.e. folliculitis with demodexfolliculorum;

2. Presupusa implicare a infecției gastrice cu *Helicobacter pylori*;
3. Factori alimentari: flush-urile induse de dietă par să fie determinate mai mult de temperaturile ridicate ale alimentelor (ceai, cafea), decât de conținutul acestora în substanțe „excitante” precum cofeina (1);
4. Factori climatici: expunerea la condiții climatice extreme produce un grad de afectare vasculară, cu rol în declanșarea rozaceei. Studii recente au arătat că procesul inițial constă în degenerarea elastică a dermului, urmată de vaso dilatație și inflamație (15);
5. Factori imunologici: existența unor depozite de imunoglobuline și complement la joncțiunea dermo-epidermică, dar care s-ar datora de fapt unui răspuns imunologic anormal față de alterarea fotoindusă a colagenului tip IV (1);
6. Factori vasculari: unii autori susțin că ar exista un deficit de reglare a circulației venoase cutanate faciale, această ipoteză fiind susținută de topografia rozaceei, care se suprapune cu ariile de drenaj ale venei faciale și ale afluenților săi (1, 14);
7. Alți factori posibili: stresul emoțional, ereditatea, căldura, expunerea la razele ultraviolete (7, 8, 3), care au în mod sigur o contribuție la apariția rozaceei; factori psihologici (în realitate, depresia este rezultatul și nu cauza rozaceei); factori farmacologici (substanța P, histamina, serotonina, prostaglandine, bradikinina); factori microbieni (17); anormalități pilosebacee (16).

Probabil că subtipurile diferite de rozacee reprezintă răspunsuri eterogene la o combinație a acestor factori presupuși a fi implicați (18, 19)

Din punct de vedere clinic, rozaceea are patru stadii posibile. În primul stadiu apare eritemul tranzitor (flush), pe ariile centrale ale feței, produs de stimuli nespecifici (alimentari: cafea, alcool, condimente; climatici: soare, vânt etc.). Se poate asocia cu hiperemie conjunctivală și lacrimație, iar bolnavii au comportament termofobic. În al doilea stadiu apare eritemul persistent și telangiectazic (telangiectazii venulare) în zona obrazilor și nazolabial. În

2. The supposed implication of the gastric infection with *Helicobacter pylori*;
3. Food factors: diet-induced flushes seem however to be determined rather by the high temperature at which some aliments (tea, coffe) are consumed than by their contents of "rousing" substances, such as caffeine [1];
4. Weather factors: exposure to extreme climatic conditions leads to an over-reaction of the facial blood vessels, which plays a certain role in triggering rosacea. Recent studies have shown that the process initially manifests as an elastotic degeneration of the skin, followed by vasodilatation and inflammation [15];
5. Immunological factors: the existence of deposits of immunoglobulines and complement in the dermo-epidermal junction area, which in fact may be due to an abnormal immunological response to the photoinduced alteration of the collagen type IV [1];
6. Vascular factors: some authors point to a deficit in the regulation of the facial cutaneous venous circulation, a hypothesis sustained by rosacea topography, which overlaps drainage areas of the facial vein and its affluents [1, 14];
7. Other possible factors: emotional stress, heredity, heat, UV-rays exposure [7, 8, 3] definitely contribute to rosacea occurrence; psychological factors (depression is actually the result, not the cause of rosacea); pharmacological factors (substance P, histamine, serotonin, prostaglandin, bradykinin); microbial agents [17]; pilosebaceous abnormalities [16].

It is likely that various rosacea subtypes represent heterogeneous responses to the factors presumably implied [18, 19].

Clinically, rosacea has four stages. Stage I is typically characterized by transitory erythemas (flushes) on the central areas of the face, induced by non-specific factors (food: coffee, alcohol, spices; climatic agents: sun, wind, etc.). Flushes may be associated with conjunctival hyperemia and tear secretion and patients display thermophobic behaviour. In stage II, persistent and telangiectatic erythemas develop on the cheeks

stadiul al treilea, pe fondul eritemato-telangiectazic, apar papulo-pustule foliculare, inflamatorii, sterile sau conținând bacterii din flora rezidentă a foliculilor piloși. Apar pori faciali dilatați, lipsesc comedoanele, leziunile se pot extinde și în alte regiuni, depășind tegumentul feței, iar vindecarea se face cu sau fără cicatrici superficiale. În stadiul al patrulea ajunge un număr foarte mic de pacienți. Apar plăci hiperplazice (elefantiazis facial), mai ales în regiunea obrazilor și a nasului (rinofima).

Tabloul histopatologic în rozacee nu este foarte caracteristic (9) și variază în funcție de stadiul de evoluție. În stadiul I se observă ectazii venulare și limfatice discret edem, infiltrat limfatic perivascular și elastoză moderată. În stadiul II se observă infiltrat limfocitar perivascular și perifolicular crescut, cu neutrofile aglomerate intrafolicular, dilatații și îngroșări vasculare, elastoză avansată. În stadiul III se constată hipertrofie difuză a țesutului conjunctiv, hiperplazia foliculilor sebaceei, infiltrat inflamator și elastoză masivă.

Tratamentul este sistemic (Tetracilină, Metronidazol, Isotretinoinet) sau local (Eritromicină, Metronidazol-gel sau mixtură, Ketoconazol 2%, loțiuni sau mixturi cu sulf sau ihtiol, creme (ecran solar), sau asociat, în funcție de stadiul evolutiv. Profilactic, este utilă evitarea factorilor care produc flush-urile și eritemul.

Pacienți și metode

Studiul a fost unicentric, randomizat, de tip simplu orb, realizat pe o perioadă de 8 săptămâni și a inclus 20 de voluntari caucazieni. Fiecare pacient a fost evaluat prin examen clinic, biochimic, hematologic, serologic pentru detectarea anticorpilor împotriva H. Pylori, examen parazitologic pentru evidențierea acarianului *Demodex folliculorum*. Pentru clasificarea clinică s-au utilizat sistemul de clasificare standard al rozaceei, adică: stadiul 1 - eritemato-telangiectazic, stadiul 2 - papulopustulos, stadiul 3 - fimos (hiperplazii foliculare, noduli inflamatori, rinofima etc.).

Au fost recrutați pacienții care nu aveau antecedente medicale recente (sub 30 zile), chirurgicale, anestezice sau de orice natură să afecteze zonele tegumentare sau structurile subiacente acestora, necesare a fi studiate, și care

and nose (venular telangiectasia). In stage III, on this erythematous-telangiectatic background, there appear inflamed papules and pustules that can be either sterile or contain bacteria from the pilous follicle resident flora. Facial pores dilate, while blackheads are missing, lesions can also spread to other body areas than the facial tegument, and healing may be accompanied or not by superficial scars. A very small group of patients reach stage IV, with hyperplastic plaques (facial elephantiasis) developed especially on the cheeks and nose (rhinophyma).

The histopathological aspect is not very specific in rosacea [9] and varies depending on the evolutive stage. In stage I, one can observe venular and lymphatic ectasias, discreet edema, perivascular lymphatic infiltrate and moderate elastosis. In stage II, manifestations include increased perivascular and perifollicular lymphohistiocytic infiltrate, with intrafollicularly agglomerated neutrophils, vascular dilatations and thickenings, advanced elastosis. Stage III is characterized by diffuse hypertrophy of the conjunctival tissue, sebaceous follicle hyperplasia, inflammatory infiltrate and massive elastosis.

Treatment can be either systemic (tetracycline, metronidazole, isotretinoin, etc.), or local – erythromycine, metronidazole gel or mixture, ketoconazol 2% lotion or mixtures with sulphur or ihtyol, sunscren lotions, or in associations, depending on the stage of the condition. Prophylactically, it is recommended to avoid exposure to flush- and erythema-inducing factors.

Patients and methods

We have conducted an unicentric, randomized, simple blind trial for a period of 8 weeks on 20 Caucasian volunteers. Each patient was clinically, biochemically and hematologically evaluated, serological examination was performed for the detection of antibodies against H.Pylori and parasitological examination for mite *Demodex folliculorum*. For clinical classification, we have used the standard classification system for rosacea, i.e. stage I: erythematotelangiectatic; stage II: papulopustular; stage III: phymatous (fissular hyperplasia, inflammatory nodules, rhinophyma, etc.).

We have recruited patients with no recent (under 30 days) medical history, be it surgical,

îndeplineau următoarele criterii de includere: sex masculin/feminin; vârsta peste 18 ani; diagnosticați cu stadiul 1 și 2, din clasificarea standard; având consințământul liber exprimat, semnat în clar și indescifrabil după informarea scrisă și verbală a acestora asupra scopului studiului, precum și a modalității acestuia de desfășurare dar și asupra drepturilor acestora, excluși din alte studii în desfășurare.

S-au exclus persoanele care: sunt însărcinate/alăptează, prezintă orice altă dermatoză/maladie acută sau cronică suprapusă diagnosticului primar de includere în studiu, care ar putea interfera tratamentul sau l-ar putea afecta în sensul apariției efectelor adverse sau nedorite, precum și subiecți având un tratament în derulare, topic sau sistemic sau chiar întrerupt, dacă acesta a fost efectuat la mai puțin de 4 săptămâni de la data începerii studiului,

Pacienții prezentau o rozacee de gradul 1 sau 2, cu fototipuri ale pielii: I, II, III, caucazieni, și au fost împărțiți în două grupe tratate diferit. Secvența de alocare a fost generată folosind RandomAllocation Software, v1.0.0. Tuturor pacienților li s-a făcut o evaluare comparativă a două zone simetrice (cei doi obraji). Întrucât pacienții din grup nu prezintă leziuni severe nodulare, macrofotografia folosită de noi în studiu (față/profil, dreapta/stânga) reflectă corect tipul și gradul leziunilor de acnee (pentru că trebuie ținut cont de faptul că din punct de vedere fotografic leziunile nodulare au aspectul unor papule).

Criteriul principal de analiză (evaluare) folosit a fost reprezentat de scorul clinic al eficacității globale efectuat de către investigator în cadrul vizitelor din vizita inițială și săptămâna 4 și 8, după o scară de la 1 la 6:

- 0 neschimbat
- 1 efect slab, difuz
- 2 efect slab, dar omogen
- 3 efect moderat, difuz
- 4 efect moderat, dar omogen
- 5 efect cvasitotal, dar care nu interesează întreaga zonă atinsă
- 6 efect total

Criterii secundare de evaluare au fost: cotația clinică (severitatea leziunilor) evaluată după scara standard, precum și scorul de toleranță a produselor testate. Folosirea macrofotografiei ca

anesthetic or of other nature liable to affect the tegumentary areas or their subjacent zones that needed to be investigated. Patients had to meet the following requirements: sex male/female; age over 18; diagnosed with rosacea in stage I and II, according to standard classification system; having expressed their accord in writing, after having been informed, both orally and in writing, as to the objective of the study and the means to accomplish it, as well as to their rights. Patients were not included at that moment in another trial.

The following categories have been excluded: pregnant/nursing women, people with any other dermatosis/acute or chronic disorder superposed over the primary diagnosis that led to their eligibility and which might have interfered with the treatment or affect it, in the sense of occurrence of adverse or unwanted effects, as well as subjects under therapy – topical or systemic, and even interrupted less than 4 weeks before the trial began.

Patients presented rosacea in stage I or II, were Caucasians with phototypes I, II, III. They were divided into two differently treated groups. The selection was made using the Random Allocation Software, v1.0.0. All patients were subjected to comparative evaluation of two symmetrical areas (the two cheeks). Since the patients did not present severe nodular lesions, the macrophotography used during the trial (face/profile, left/right side) accurately reflects the type and degree of acne lesions (it should be taken into account that, photographically, nodular lesions have the aspect of papules).

The main analysis (evaluation) criterion was the clinical score of the global efficacy, registered by the investigator during the first visit and in the visits performed after 4 and 8 weeks, respectively, on a scale from 0 to 6:

- 0 unchanged
- 1 weak, diffuse effect
- 2 weak but homogenous effect
- 3 moderate, diffuse effect
- 4 moderate but homogenous effect
- 5 quasitotal effect that does not however involve the whole affected area
- 6 total effect

The secondary evaluation criteria were: clinical datum (the severity of the lesions), evaluated by standard scale, as well the tolerance

metodă standardizată, cu ocazia fiecărei vizite, a permis urmărirea evoluției în timp a leziunilor.

Toleranța a fost cotate pe o scară de la 0 la 4 (0 – absența oricărui efect; 1 – efect advers nesemnificativ; 2 – efect advers moderat; 3 - efect advers important – necesită întrerupere temporară a administrării produselor test; 4 – efect advers sever – necesită încheierea prematură a studiului și tratament de specialitate al patologiei nou apărute). Suplimentar s-a realizat o autoevaluare a fiecărui pacient folosind un chestionar ce include o evaluare a scorului clinic similară celei realizate de către investigator, precum și un set de 8 întrebări prin care sunt apreciate calitățile cosmetice ale fiecărui produs primit.

Formulele concepute pentru topice conferă o absorbție maximă a produselor testate. Acestea au fost supuse testărilor reglementate prin normativele Consiliului European cu privire la tolerabilitatea cutanată și oculară, a proprietăților hidratante cât și a potențialului sensibilizant.

Aplicațiile cutanate locale s-au făcut de 2 ori pe zi.

Nu au fost permise alte asocieri de tratamente în afara celor stabilite, cu excepția celor care au prezentat *Helicobacter Pylori* și care au efectuat schema standard de tratament general sistemic.

10 pacienți au fost tratați pe un obraz cu Metronidazol gel 0,75%, iar pe celălalt obraz cu o cremă neutră având aceleași caracteristici din punct de vedere al texturii și culorii. Ceilalți 10 pacienți au fost tratați pe un obraz cu asocierea Metronidazol gel 0,75% și Acid azelaic gel 15%, iar pe celălalt obraz cu aceeași cremă neutră ca și la primul grup.

Analiză statistică

Toate analizele statistice au fost procesate folosind programul SPSS 19.0 for Windows. Pentru toate testele, o valoare $p < 0,05$ a fost considerată ca fiind semnificativă statistic.

Rezultate

Dintre cei 10 pacienți tratați cu asocierea Acid azelaic gel 15% plus Metroruboril gel 0,75%, în urma evaluării făcute de către investigator, rezultă:

score of the tested products. The use of macrophotography as standardized method in each visit, made it possible to follow up the evolution of lesions.

Tolerance was evaluated on a scale from 0 to 4 (0 – absence of any effect; 1 – insignificant adverse effect; 2 – moderate adverse effect; 3 – important adverse effect; requires temporary interruption of administration of test products; 4 – severe adverse reaction; requires premature interruption of the study and treatment of specialty of the new pathology). Furthermore, an autoevaluation of each patient has been conducted by means of a questionnaire that included the evaluation of the clinical score similar to that accomplished by the investigator, as well as a set of 8 questions related to the cosmetic qualities of each administered product.

The formulas conceived for the topical agents confer maximum absorption of tested products. They were subjected to tests regulated by the norms issued by the European Council with regard to cutaneous and ocular tolerability, hydrating properties and sensitizing potential.

The products were locally applied on the skin 2 times a day.

No other associations of treatments were allowed except for the assessed ones, with the exception of patients with *Helicobacter Pylori*, who underwent the systemic general treatment scheme.

10 patients were treated on one cheek with Metronidazole gel 0.75% and on the other cheek with neutral cream with similar texture and colour. The other 10 patients were treated on one cheek with Metronidazole gel 0.75% associated with Azelaic acid gel 15%, and on the other cheek with the same cream as the first group.

Statistic analysis

All statistic analyses were processed by means of the SPSS 19.0 for Windows. In all tests, a value of $p < 0.05$ has been considered as statistically significant.

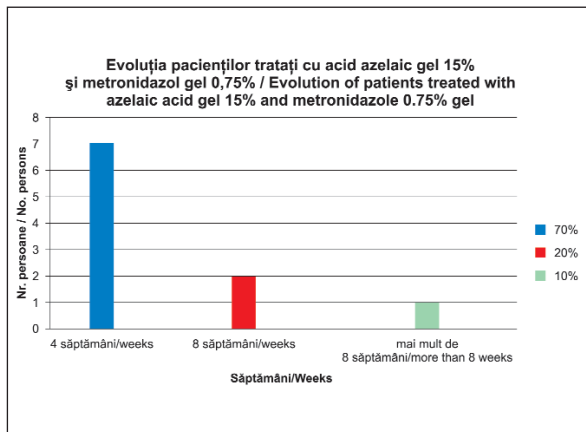
Results

Out of the 10 patients treated with Azelaic acid gel 15% associated with Metroruboril gel 0.75%, the investigators concluded after evaluation that:

- 7 pacienți (70%) au înregistrat un efect total cu dispariția simptomelor după 4 săptămâni
- 2 pacienți (20%) au obținut remisie totală după 8 săptămâni
- 1 pacient (10%) a avut nevoie de mai mult de 8 săptămâni de tratament.

Dintre cei 10 pacienți tratați cu Acid azelaic gel 15% în monoterapie, în urma evaluării rezultă:

- 2 pacienți (20%) au prezentat remisie totală după 4 săptămâni de tratament;
- 4 pacienți (40%) au înregistrat dipariția completă a leziunilor papulo-pustuloase după 8 săptămâni de tratament;
- 4 pacienți (40%) au obținut o remisie totală după mai mult de 8 săptămâni (Fig. 1).



- 7 patients (70%) have registered a total effect, with symptoms remission after 4 weeks
- 2 patients (20%) have obtained total remission after 8 weeks of treatment
- 1 patient (10%) required more than 8 weeks of treatment.

In the 10 patients treated with Azelaic acid gel 15% in monotherapy, the evaluation yielded the following results:

- 2 patients (20%) showed total remission after 4 weeks of treatment;
- 4 patients (40%) displayed total disappearance of papulopustular lesions after 8 weeks of treatment;
- 4 patients (40%) required more than 8 weeks of treatment for total remission (Fig. 1).

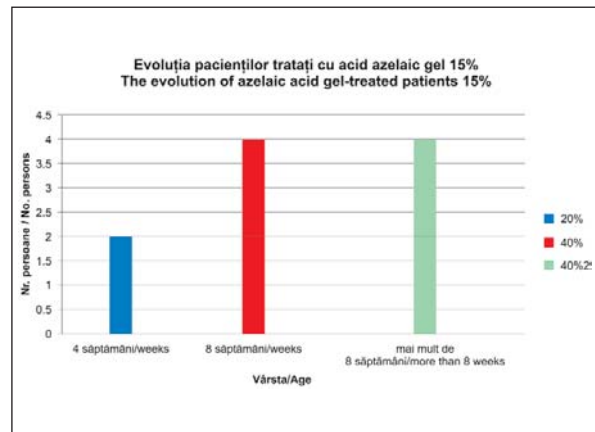


Figura 1. Remisia în timp a leziunilor pe cele două grupuri de pacienți
Figure 1. Lesion remission in time in the two groups of patients

Pacienții care nu au obținut efect total după 8 săptămâni au preferat să rămână sub tratament și sub observație, întrucât evoluția lor era lentă, dar favorabilă, iar cei tratați cu monoterapie au continuat cu tratamentul asociat după împlinirea celor 8 săptămâni de studiu.

Menționăm faptul că printr-o remisie completă înțelegem dispariția totală a leziunilor papulo-pustuloase, urmând ca tratamentul telangectaziilor să rămână subiectul unui al studiu de laserterapie curativă telangiectazică.

Din punct de vedere al toleranței, 3 pacienți au înregistrat efecte secundare la Acid azelaic, 2 dintre ei au prezentat eritem tranzitor la începutul tratamentului, după care acesta a

Patients who did not obtain total remission after 8 weeks preferred to stay under treatment and observation, since their evolution was slow but favourable, while those treated with monotherapy have continued the associate treatment after 8 weeks.

Noteworthy, in our conception total remission consists of the complete disappearance of the papulopustular lesions, while telangectasias treatment rests as subject to another study of curative telangiectatic lasertherapy.

From the point of view of tolerance, 3 patients have shown secondary reactions to Azelaic acid, out of whom 2 presented transitory erythema at

diminuat până la dispariție, iar un pacient a prezentat eritem important cu descumare, care a impus utilizarea de Acid azelaic doar într-o singură aplicare, dar nu a necesitat întreruperea tratamentului.

Restul pacienților nu au înregistrat efecte secundare de nici un fel.

Discuții

Studiul evidențiază faptul că rozaceea este frecventă la persoanele adulte, mai ales la femei – din totalul pacienților, 13 au fost femei (65% femei, 35% bărbați).

Din anamneza efectuată pacienților, s-a constatat că 6 dintre ei (30%) au prezentat acnee vulgară în adolescență.

14 pacienți (un procent mare, respectiv 70%), au prezentat o agravare a simptomelor de rozaceea după expunerea la soare (Fig. 2). Alți factori care au exacerbat agravarea au inclus: consumul de alcool 25% (5 pacienți), căldura 10% (2 pacienți), băuturile calde 30% (6 pacienți), stresul 10% (2 pacienți), alimentele condimentate 5% (1 pacient), fumatul 5% (1 pacient), schimbările bruște de temperatură 20% (4 pacienți).

Dintre cei 20 de pacienți, 5 au prezentat demodicoză (*Demodex folliculorum*).

7 pacienți (35%), au prezentat *H. Pylori* pozitiv și restul de 13 pacienți (65%) au prezentat *H. Pylori* negativ. Trebuie să menționăm aici

the beginning of treatment, after which it diminished up to disappearance, while one patient presented important desquamation erythema, which required one single application of Azelaic acid, but not the interruption of treatment.

The rest of the patients did not register any secondary effects.

Discussions

The study emphasizes the fact that rosacea is more common in adults, especially in women – 13 of the patients were females (65% females, 35% males).

The anamnesis showed that 6 patients (30%) presented acne vulgaris in adolescence.

14 patients (a high percentage of 70%) presented aggravated rosacea symptoms after sun exposure (Fig. 2). Other factors that have contributed to the severity of the disorder were: alcohol consumption 25 % (5 patients), heat 10% (2 patients), hot drinks 30% (6 patients), stress 10% (2 patients), spicy food 5% (1 patient), smoking 5% (1 patient), sudden changes in temperature 20% (4 patients).

Of the 20 patients, 5 presented demodicosis (*Demodex folliculorum*).

7 patients (35%) showed positive *H. Pylori*, while the other 13 had negative *H. Pylori*. Mention should be made that the 7 patients with

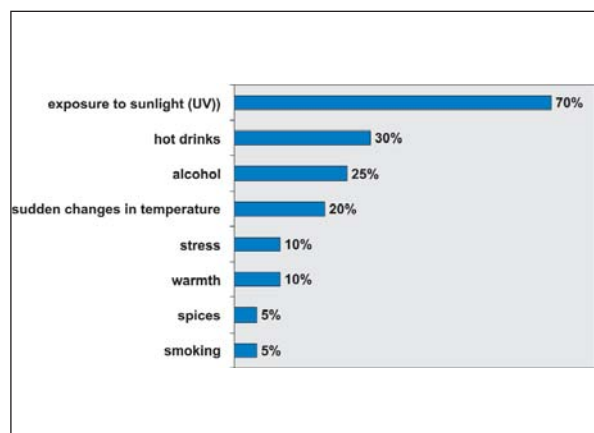
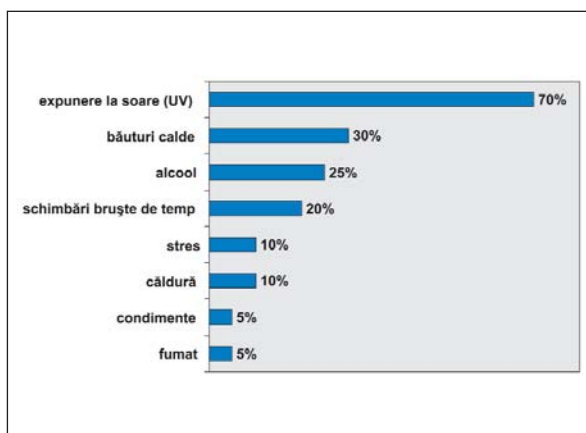


Figura. 2. Principali factori favorizanți implicați în cazurile de rozaceea investigate precum și ponderea acestora
Figure. 2. The main contributing factors involved in cases of rosacea investigated as well as their share

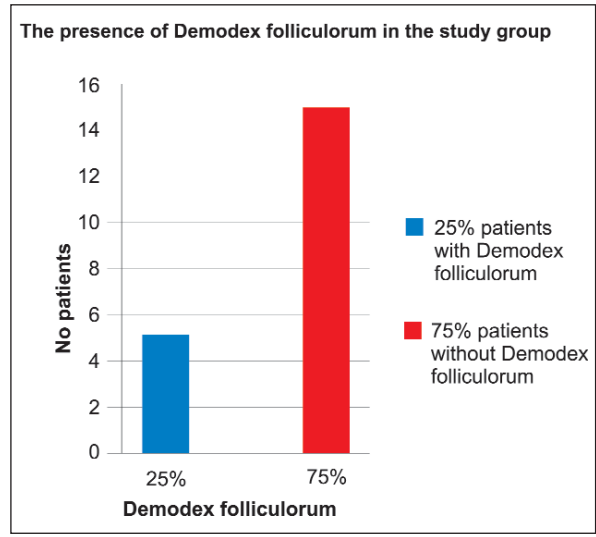
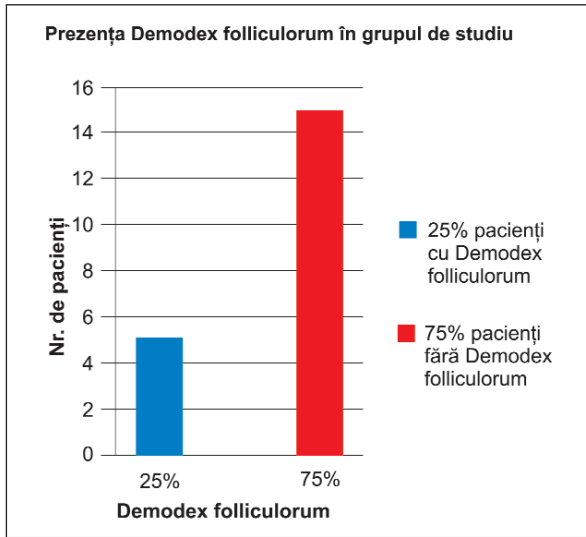


Figura 3 / Figure 3

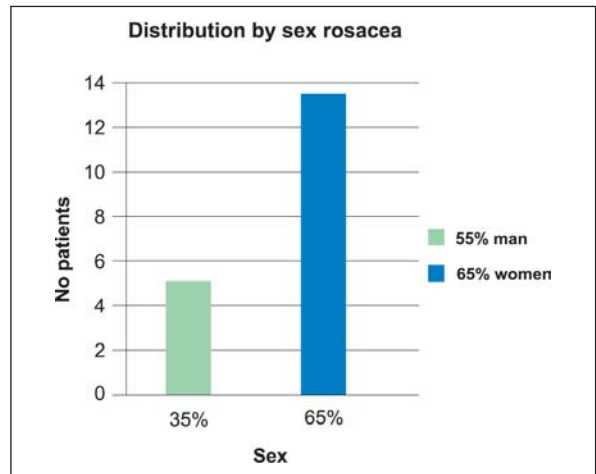
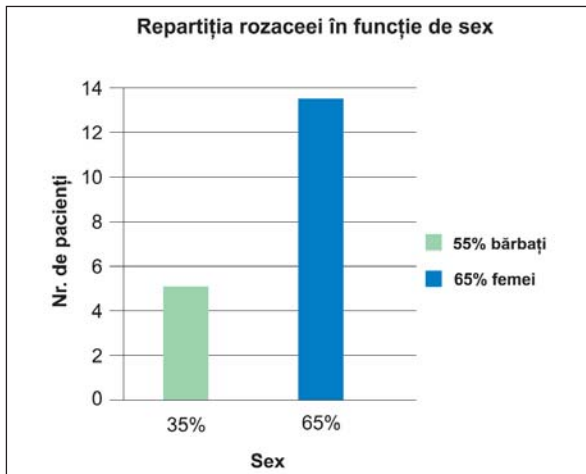


Figura 4 / Figure 4

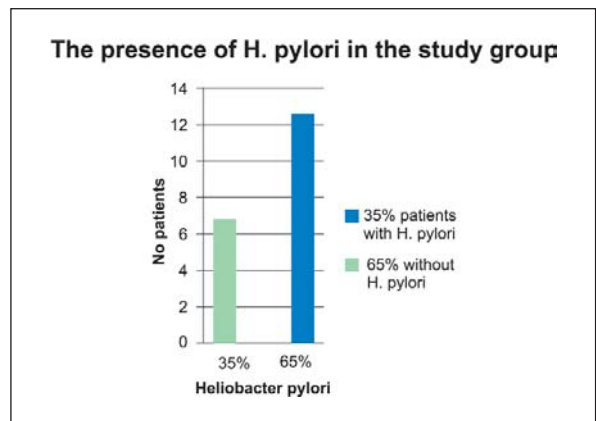
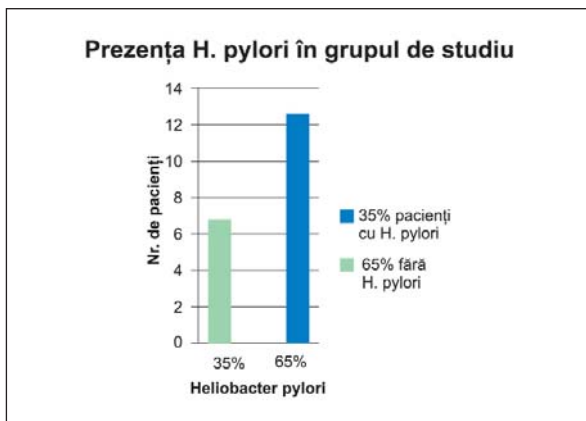


Figura 5 / Figure 5

faptul că cei 7 pacienți cu analiza pozitivă au beneficiat de schema standard de tratament (Azithromicină tablete 500 mg, una pe zi timp de 7 zile, Amoxicilină tablete 1 g, două pe zi timp de 7 zile, Omeprazol tablete 40 mg, una pe zi timp de 7 zile, apoi Omeprazol tablete 20 mg încă 23 de zile) cu o lună înainte de începerea studiului. În urma acestui tratament pacienții au înregistrat o ameliorare destul de evidentă a simptomatologiei, dar care nu s-a menținut prea mult timp. Analiza de control efectuată pentru antigenul H. Pylori din materii fecale a fost negativă pentru toți cei 7 pacienți investigați.

Unii dintre pacienți (9, adică 45%) au prezentat și o altă boală dermatologică coexistentă: 1 pacient cu cheilită actinică (5%), 3 pacienți (15%) cu onicomicoză, 2 pacienți (10%) cu papiloame multiple, 2 pacienți (10%) cu multiple stelute vasculare, și 1 pacient (5%) cu epiteliom bazocelular.

Bolile sistemice concomitente includeau: hipertensiunea arterială 30% (6 pacienți), gastrită 20% (4 pacienți), diabet tip II 10% (2 pacienți), hiperlipidemie 35% (7 pacienți).

Pentru decada 30-40 ani am studiul a cuprins 2 pacienți (un bărbat și o femeie), pentru 40-50 ani au fost 4 pacienți (un bărbat și trei femei), pentru decada 50-60 au fost incluși 9 pacienți (trei bărbați și 6 femei) iar pentru decada 60-70 au fost investigați 5 pacienți (doi bărbați și trei femei).

positive H.Pylori have benefited, one month prior to the beginning of treatment, from the standard treatment scheme (Azithromycin tablets 300 mg, one/day for 7 days, Amocillin tablets 1 g, two/day for 7 days, Omeprazole tablets 40 mg, one/day for 7 days, followed by Omeprazole tablets 20 mg for 23 more days). As a result of this therapy, patients have shown a quite obvious amelioration of symptoms which unfortunately did not last for a long time. The control analysis for antigen H.Pylori in feces was negative for all the 7 patients under investigation.

Some of the patients (9, i.e. 45%) presented another coexisting dermatological condition: 1 patient (5%) had actinic cheilitis, 3 patients (15%) had onychomycosis, 2 patients (10%) had multiple papilomas, 2 patients (10%) had spider-like veins, and 1 patient (5%) had basal cell epithelioma.

Concurrent systemic diseases included: arterial hypertension 30% (6 patients), gastritis 20% (4 patients), diabetes type II 10% (2 patients), hyperlipidemia 35% (7 patients).

2 of the patients (one male and one female) investigated were 30-40 years old, 4 patients (one male and three females) were 40-50 years old, 9 patients (three males and six females) were 50-60 years old and 5 patients (two males and three females) were 60-70 years old.

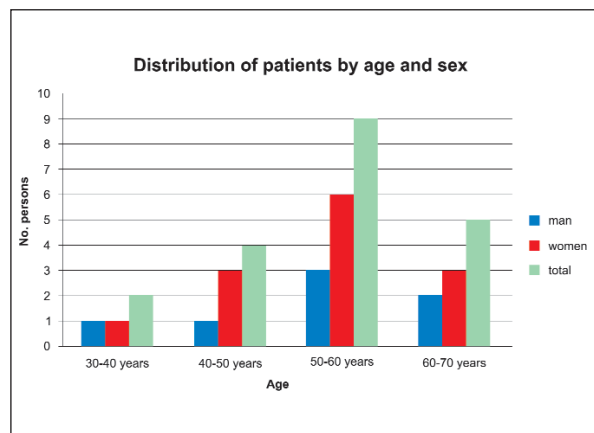
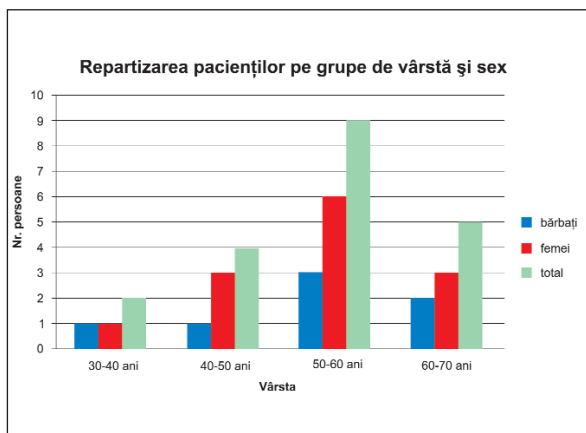


Figura 6 / Figure 6



Figura 7. Pacientă, 58 ani, rozacee stadiul 2, evoluție după 4 săptămâni cu acid azelaic
Figure 7. Patient, 58 years, stage 2 rosacea, evolution after 4 weeks with azelaic acid



Figura 8. Pacient, 62 ani, rozacee stadiul 3, evoluție după 4 săptămâni cu acid azelaic și metronidazol
Figure 8. Patient, 62 years, rosacea stage 3, development 4 weeks with azelaic acid and metronidazole

Evoluție

Cei 10 pacienți tratați doar cu Acid azelaic gel 15% au avut o evoluție mai lentă, comparativ cu ceilalți, necesitând un interval mai mare de timp ca tratament, în vederea obținerii unei remisii.

Menționăm un lucru foarte important, și anume faptul că am ales forme ușoare și moderate de rozacee (stadiile I și II), pentru a putea obține dispariția leziunilor papulopustuloase (deci a oricăror forme inflamatorii), nu doar ameliorări, întrucât scopul a fost să nu apelăm la alte scheme mai complexe de tratament, cum ar fi cele necesare pentru o formă mai severă de rozacee.

Precizăm că pacienții care au făcut anterior studiului diferite tratamente sistemice, cum ar fi cele cu antibiotic orale (la cei cu exudatefaringene, nazale, ASLO pozitiv, H.Pylori pozitiv etc.) sau alte tratamente, au intrat în studiul nostru după cel puțin o lună de pauză.

Concluzii

Așa cum se poate observa din acest studiu, o parte dintre pacienți au mai încercat anterior diferite terapii (cu rezultate satisfăcătoare), dar greșeala tuturor a fost una singură și anume: după obținerea unor ameliorări importante sau chiar a unei remisii, pacienții au oprit tratamentul sau au apelat la diferite creme cosmetice de întreținere, care nu se adresau tipului lor de ten mixt-seboreic, reactiv, telangiectazic, această conduită fiind biletul lor sigur către recidivă. De aceea pacienții trebuie informați de la început că după dispariția leziunilor, tratamentul se simplifică gradat dar nu se oprește, în vederea obținerii unui succes de durată. Menționăm că în afara tratamentului de întreținere se poate trece concomitent și la o altă treaptă de tratament, și anume laserterapia telangiectazică.

Din studiu reiese clar faptul că un tratament topic mai complex duce la rezultate mult mai rapide, în acest fel pacientul devenind mult mai optimist, mai încrezător și mai răbdător în a duce totul la bun sfârșit.

Intrat în redacție: 15.11.2011

Evolution

The 10 patients treated solely with Azelaic acid gel 15% evolved more slowly than the others and required longer treatment to obtain remission.

We stress again a very important element, namely that we selected mild and moderate rosacea forms (stages I and II) in order to achieve disappearance of papulopustular lesions (and therefore of all inflammatory forms), not only ameliorations of the conditions, since our objective was not to resort to other, more complex treatment schemes such as the ones required in more severe rosacea stages.

We also mention that patients who had undergone, prior to our trial, various systemic treatments – for instance, therapies based on oral antibiotics (patients with pharyngeal exudate, positive ASLO, positive H. Pylori, etc.) – were included in the study after at least one-month break.

Conclusions

As we have shown, some of the patients included in our study had previously tried other therapies (with satisfactory results), but they have all made one single mistake: after achieving significant amelioration, or even remission, they interrupted the treatment or resorted to various maintenance cosmetic creams which were not meant for their mixed-seborrheic, reactive, telangiectatic type of complexion, which inevitably led to relapses. This is why patients should be informed from the very beginning that after remission of lesions, the treatment gets gradually simpler but does not stop if a long-term success is what they want. They should also keep in mind that, besides maintenance therapy, they can also pass to another treatment stage, that of telangiectatic lasertherapy.

Our study clearly shows that a more complex topical treatment yields much faster results and the patient becomes more optimistic, more trustful and keener to accomplish the treatment.

Received: 15.11.2011

Bibliografie / Bibliography

1. Dan Forsea, Raluca Popescu, Cătălin Mihai Popescu. Compendiu de dermatologie și venerologie, Ed. Tehnică, 1996, București, pg.282-285.
2. Irvine C., Marks R. (1989). Prognosis and prognostic factors in rosacea, in Marks R., Plewing G. (eds), Acne and related disorders, Dunitz, London, p 331-333.
3. Rolleston J. P. (1933). A note on the early history of rosacea, *Proc R Soc Lond* 26:327-329.
4. Erdogan F. G., Yurtsever P., Aksoy D., Eskioglu F. (1998). Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea, *Arch Dermatol* 134: 884-885.
5. Aylesworth R., Vance J. C. (1982). Demodex-folliculorum and Demodexbrevis in cutaneous biopsies, *J Am Acad Dermatol* 7: 583-589.
6. Purcell S. M., Hayes T. J., Dixon S. L. (1986). Pustular folliculitis associated with Demodex-folliculorum, *J Am Acad Dermatol* 15: 1159-1162.
7. Jones M. P., Knable A. Y., White M. J. (1998). Helicobacterpylori in rosacea: lack of an association", *Arch Dermatol* 134: 511.
8. Kolibasova K., Tothova I., Filo V. (1996). Eradication of Helicobacterpylori as the only successful treatment in rosacea, *Arch Dermatol* 132: 1393.
9. Ramelet A. A., Perroulaz G. (1988). Rosacee: etude histopathologique de 75 cas, *Ann Dermatol Venereol* 115: 801-806.
10. Buechner S. A., Rosacea: an update, *Dermatology* 2005; 210: 100-108.
11. Powell F. C., Rosacea, *N Engl J Med* 2005; 352: 793-803.
12. Kligman A., Ocular rosacea. Current concepts and therapy, *Arch Dermatol* 1997; 133: 89-90.
13. Marks R., The enigma of rosacea, *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 326-328.
14. Zamperetti R. M. R., Giovannini A., Chiregato C., Girolomoni G., Video-capillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 100-104.
15. Goma A. H., Yaar M., Eyada M. M., Bhawan J., Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea, *J Cutan Pathol* 2007; 34: 748-753.
16. Powell F. C., Rosacea and the pilosebaceous follicle, *Cutis* 2004; 7:9-12.
17. Crawford G., PelleMy James W., Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification, *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327-341.
18. Powell F. C., What's going on in rosacea? *J Eur Acad DermatolVenereol* 2001; 14: 351-355.
19. Del Rosso J. Q, Update on rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents, *Cutis* 2006; 78: 97-100.

Adresă de corespondență: Aura Vlăduți
Corresponding address: Serviciul de Dermatologie- Ambulatoriul de Specialitate al Sp. Clinic "C.F. Witting"
 București, Tel.: 0723235601
 E-mail: doctor.derma@yahoo.com