



Review

Eingereicht: 25.3.2018
 Angenommen: 29.6.2018

DOI: 10.1111/ddg.13718
 English online version on Wiley Online Library

Systemische Therapien bei Pityriasis rubra pilaris: eine systematische Übersicht

Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review

Christian Kromer¹,
Robert Sabat^{2,3}, Daniel Celis⁴,
Rotraut Mössner¹

(1) Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie,
 Universitätsmedizin Göttingen,
 Göttingen, Deutschland

(2) Interdisziplinäre Gruppe für Molekulare Immunpathologie, Dermatologie/
 Medizinische Immunologie, Charité
 – Universitätsmedizin Berlin, Berlin,
 Deutschland

(3) Psoriasis Forschungs- und Behandlungszentrum, Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie und
 Institut für Medizinische Immunologie,
 Charité – Universitätsmedizin Berlin,
 Berlin, Deutschland

(4) Wirtschaftswissenschaftliche
 Fakultät, Universität Göttingen,
 Göttingen, Deutschland

Zusammenfassung

Pityriasis rubra pilaris (PRP) ist eine seltene papulosquamöse Erkrankung. Die Behandlung ist schwierig; das therapeutische Arsenal umfasst topische Corticosteroide, Phototherapie, klassische Systemtherapien wie Retinoide oder Immunsuppressiva sowie, seit Kurzem, Biologika. Die relative Wirksamkeit der Behandlungen ist jedoch unklar. Unser Ziel war die Durchsicht der Literatur zur systemischen Behandlung der PRP. In PubMed und der Cochrane Library wurde eine systematische Recherche bis zum 5. September 2017 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Studien, in denen systemische Behandlungen der PRP (ausgenommen historische Behandlungen) geprüft wurden. Insgesamt erfüllten 182 Studien die vorgegebenen Einschlusskriterien; sie enthielten Daten über 475 Patienten und 652 Behandlungszyklen. 42,0 % (225/514) aller mit Retinoiden behandelten Patienten sprachen hervorragend an (Isotretinoin: 61,1 % [102/167], Etretinat: 47 % [54/115] und Acitretin: 24,7 % [43/174]), verglichen mit einer hervorragenden Ansprechrate von 33,1 % (53/160) unter Methotrexat. Therapien mit Biologika waren bei 51,0 % der Patienten (71/133) erfolgreich (Ustekinumab: 62,5 % [10/16], Infliximab: 57,1 % [28/49], Etanercept: 53,3 % [16/30] und Adalimumab: 46,4 % [13/28]). In dieser Übersicht werden Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Erfahrungen und Arzneimittelkosten gegeneinander abgewogen und es wird ein Behandlungsregime mit Isotretinoin als Erstlinien-, Methotrexat als Zweitlinien- und Biologika als Drittlinienbehandlung vorgeschlagen.

Summary

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is a rare papulosquamous disorder. Treatment is challenging; the armamentarium consists of topical corticosteroids, phototherapy, classic systemic treatments such as retinoids or immunosuppressive drugs, and most recently biologicals. However, the relative effectiveness of therapies is unclear. Our objective was to review the published literature on systemic treatment of PRP. A systematic review was conducted on PubMed and the Cochrane Library up to 5 September 2017. Studies evaluating any systemic treatments of PRP (except for historical treatments) were included. Overall, 182 studies met the predefined inclusion criteria, and reported on 475 patients and 652 courses of treatment. 42.0 % (225/514) of all patients treated with retinoids achieved an excellent response (isotretinoin: 61.1 % [102/167], etretinate: 47 % [54/115], and acitretin: 24.7 % [43/174]) compared to an excellent response rate of 33.1 % (53/160) with methotrexate. Therapy with biologicals was successful in 51.0 % of patients (71/133) (ustekinumab: 62.5 % [10/16], infliximab: 57.1 % [28/49], etanercept: 53.3 % [16/30], and adalimumab: 46.4 % [13/28]). This review balances effectiveness, side effects, experience, and drug costs in order to suggest a treatment regimen starting with isotretinoin as first-line, methotrexate as second-line and biologicals as third-line treatment for this difficult-to-treat dermatosis.

Einführung

Pityriasis rubra pilaris (PRP) ist eine seltene chronische papulosquamöse Erkrankung mit einer Inzidenz von 1 pro 5000 dermatologischen Patienten in Großbritannien [1]. Die bevölkerungsbezogene Prävalenz ist unseres Wissens nach nicht bekannt. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen [1]. Pityriasis rubra pilaris ist klinisch durch follikuläre Papeln, orangerote Erytheme mit Bereichen nicht betroffener Haut (Nappes claires) und Palmoplantarkeratose gekennzeichnet [1]. Histopathologisch zeigen sich vertikal und horizontal alternierende Bereiche mit Ortho- und Parakeratose (Schachbrettmuster), Hypergranulose, dicke Suprapapillarplatten, breite Reteleisten, leichtes oberflächliches perivaskuläres Infiltrat und Follikelpfropfen [2]. Nach Griffiths kann die PRP in fünf Typen eingeteilt werden [1]. (1) Die klassische PRP der Erwachsenen betrifft 55 % aller Patienten, breitet sich nach kaudal aus und heilt in der Regel innerhalb von drei Jahren ab. (2) Der atypische Erwachsenentyp betrifft 5 % der Patienten und ist durch ichthyosiforme Schuppung und einen chronischen Verlauf gekennzeichnet. (3) Die klassische juvenile PRP tritt bei 10 % der Fälle auf, mit ähnlichen klinischen Merkmalen wie die PRP Typ 1. (4) Die umschriebene juvenile PRP ist durch lokalisierte Hyperkeratose an den Ellbogen und Knien gekennzeichnet und betrifft etwa 25 % der Patienten. (5) Die atypische juvenile PRP tritt bei 5 % der Patienten auf. Skleroseartige Läsionen an den Handflächen und Fußsohlen sowie ein chronischer Verlauf sind häufig. Darüber hinaus wurde ein sechster HIV-assoziiertes Typ vorgeschlagen [3].

Die Therapie der PRP ist schwierig, da die Krankheit oft therapierefraktär ist und keine Leitlinien vorliegen, die den Arzt bei seinen Behandlungsentscheidungen unterstützen könnten. Das Ziel ist die Kontrolle der Symptome und die Vermeidung von Komplikationen bis es – in der Hälfte der Fälle – zur spontanen Remission kommt [1]. Es sind jedoch auch chronische, nicht remittierende Krankheitsverläufe beschrieben worden [1, 4], was die Notwendigkeit einer wirksamen langfristigen Kontrolle bei den betroffenen Patienten unterstreicht. Es wurden mehrere unterschiedlich erfolgreiche Therapien beschrieben, darunter die lokale Anwendung von Corticosteroiden, Phototherapie, klassische Systemtherapien mit Retinoiden oder Immunsuppressiva und seit Kurzem Biologika [5, 6]. Größere methodisch hochwertige klinische Studien liegen jedoch wegen der Seltenheit der Krankheit nicht vor, sodass sich die Behandlung hauptsächlich auf empirische Daten stützt.

Die wissenschaftlichen Belege für die Wirksamkeit verschiedener Therapien wurden in verschiedenen Übersichtsarbeiten zusammengestellt [5–10]. Der Review-Prozess wurde jedoch meist auf nicht-systematische Weise und/oder ohne quantitative Analyse vorgenommen [5, 7, 8, 10]. Petrof und Kollegen erstellten einen systematischen Überblick über

die Behandlung der PRP Typ 1 mit Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Antagonisten [9] und fanden, dass diese Behandlungsmodalität von Nutzen sein kann. Insgesamt enthalten die Übersichtsarbeiten widersprüchliche Daten zur Wirksamkeit systemischer Behandlungen.

Diese Arbeit fasst die Literatur zur systemischen Behandlung der PRP systematisch zusammen und bewertet die methodische Qualität der publizierten Studien kritisch.

Patienten und Methoden

Literaturrecherche

Das Vorgehen bei der systematischen Durchsicht orientierte sich am Leitfaden „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (PRISMA) (Tabelle S1, Online-Supplement) [11]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in PubMed sowie den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt, die den Zeitraum von deren Gründung bis zum 5. September 2017 umfasste. Zur Identifizierung relevanter Artikel wurde das Suchwort „pityriasis rubra pilaris“ verwendet. Einschränkungen in Bezug auf die Sprache oder das Publikationsdatum wurden nicht vorgenommen. Weitere Artikel zur Ergänzung dieser Daten wurden anhand der Referenzliste publizierter Übersichtsartikel identifiziert.

Identifizierung der Studien

Es wurden ausschließlich Studien an Patienten mit der Diagnose PRP, die systemisch behandelt worden waren, als geeignet angesehen. Die diagnostische Sicherheit wurde eingestuft als Grad 1: typisches klinisches Erscheinungsbild, photographischer Nachweis und histopathologische Befunde, oder Grad 2: zwei dieser drei Kriterien erfüllt. Einige historische Therapien (Retinol, Antibiotika, Tuberkulostatika, Nikotinamid und Stanazolol) wurden ausgeschlossen. Das interessierende Ergebnis war der Behandlungserfolg, entweder fotografisch dokumentiert und/oder in der Publikation beschrieben. Ein hervorragendes Ansprechen (*excellent response*, ER) wurde angenommen, wenn der Schweregrad der Erkrankung um $\geq 75\%$ abnahm oder wenn die folgenden Begriffe in der Beschreibung verwendet wurden: „complete“ (vollständiges) oder „marked“ (deutliches) Ansprechen, „remission“ (Remission), „dramatic improvement“ (dramatische Verbesserung) oder „complete clearance“ (vollständiges Abheilen). Als teilweises Ansprechen (*partial response*, PR) wurde eine Verbesserung um 25–75 % oder die Verwendung einer entsprechenden Formulierung (wie „leichte Verbesserung“) betrachtet. Eine Verbesserung um weniger als 25 % oder eine Verschlimmerung der Erkrankung wurde als Nichtansprechen (*non-response*, NR) angesehen. Wurden vorausgegangene Therapien ohne weitere Erläuterung genannt, wurde von einem Abbruch

wegen Unwirksamkeit ausgegangen. Von zwei der Autoren (CK und RM) wurde eine Durchsicht auf zwei Ebenen vorgenommen: (a) Titel und Abstracts und (b) Volltextartikel. Unterschiedliche Auffassungen zwischen den beiden Autoren wurden diskutiert, bis Übereinstimmung erzielt war.

Beurteilung des Verzerrungsrisikos

Die Methodik der eingeschlossenen Studien wurde anhand des von Moga und Kollegen entwickelten Instruments zur Qualitätsbewertung von Fallstudien beurteilt [12]. Dieses validierte Instrument besteht aus einer Prüfliste mit 18 Punkten, die sich auf Studienziel, Teilnehmerpopulation, Intervention, Messgrößen, statistische Analyse, Ergebnisse und Schlussfolgerungen sowie Interessenkonflikte beziehen (Tabelle 2, Online-Supplement).

Datenextraktion und statistische Analyse

Daten zu folgenden Charakteristika wurden extrahiert: Geschlecht, Alter, Nationalität, Typ der PRP, diagnostische Sicherheit, Krankheitsdauer und klinisches Bild (Einzelheiten in Tabelle S3, Online-Supplement) sowie zu den Charakteristika der Behandlung: Therapie, Dosis, Begleittherapie, frühere Therapie, primäres therapeutisches Ansprechen (erste deutliche klinische Verbesserung nach Einleitung der systemischen Therapie), Zeit bis zum therapeutischen Ansprechen, finales Ansprechen (klinisches Ansprechen bei

Absetzen des Medikaments oder zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung), Therapieadhärenz (*Drug Survival*), Nebenwirkungen und Grund für einen Abbruch (Einzelheiten in Tabelle 4, Online-Supplement). Erhielt der Patient dasselbe Medikament zweimal, wurde dies als zwei separate Behandlungszyklen gewertet.

Die statistische Analyse und die Erstellung von Abbildungen erfolgte mithilfe einer kommerziell erhältlichen Software (Stata – Data Analysis and Statistical Software®, Version 14.1). Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Therapien im Vergleich zu Acitretin (in der Regel als Erstlinien-Therapie angewendet [13]) wurden anhand des Chi²-Tests nach Pearson statistisch überprüft. Zur Beurteilung des Einflusses von Alter, Geschlecht, PRP-Typ, vorangegangenen Behandlungen und Dosis auf die Wirksamkeit wurde eine multivariate Regressionsanalyse (OLS-Methode) durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 743 Publikationen identifiziert, von denen 182 Studien [3–5,8,13–190] für die Analyse geeignet waren (Abbildung 1).

Beurteilung des Verzerrungsrisikos

In siebenzig Prozent der Fallberichte war das Studienziel angegeben [3, 4, 8, 13–18, 20–22, 26, 29–34, 36–39, 41, 43, 44, 47–50, 52–59, 61, 63–66, 68–72, 74–76, 79, 80, 82–84,

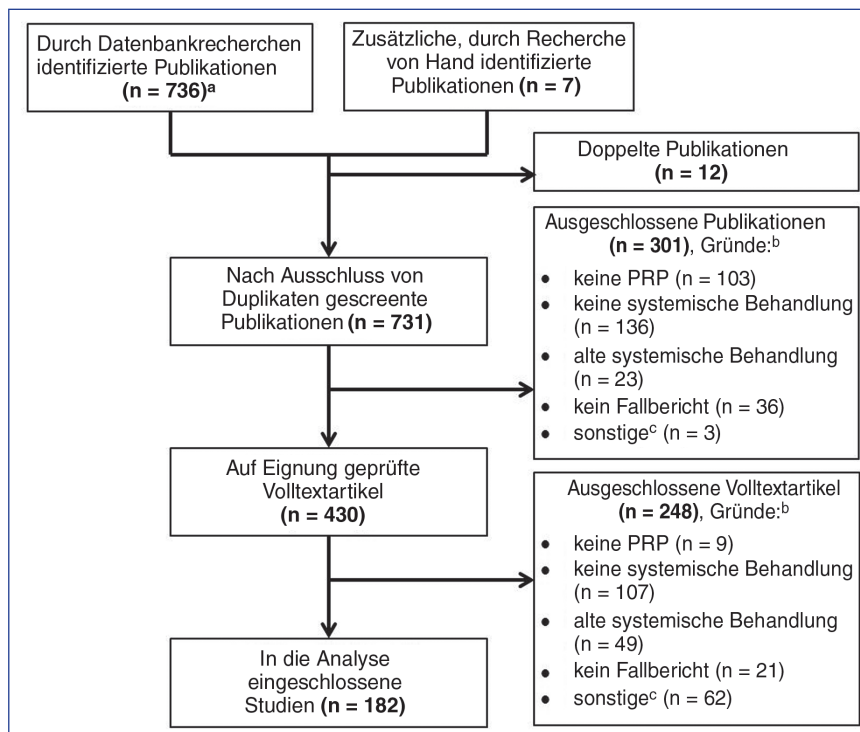


Abbildung 1 PRISMA-Flussdiagramm.

^aPubMed (n = 727), Cochrane (n = 9).

^bTraf mehr als ein Ausschlusskriterium zu, wurde der Datensatz der ersten zutreffenden Kategorie nach der in der Abbildung dargestellten Reihenfolge zugeordnet. ^cEin weiterer Ausschlussgrund waren mangelnde Informationen über die Behandlung oder das Ergebnis.

86–89, 92, 93, 95, 96, 98–103, 105–108, 110–113, 115–117, 119, 122–124, 126, 128–133, 136, 140, 142–144, 148, 149, 151–156, 158–160, 163–166, 168, 169, 174–182, 184, 185, 187–190]. Einzelheiten zu den Teilnehmern enthielten fast alle Publikationen. Über multizentrische Studien wurde nur in wenigen Publikationen berichtet [4, 59, 76, 185]. In vier von fünf Studien wurde die Behandlungsmodalität klar beschrieben [3–5, 8, 13–20, 22, 24, 25, 28–31, 33, 34, 36–39, 41, 42, 44–60, 62, 63, 65, 67–69, 71, 73–81, 83, 84, 86, 87, 89, 92–101, 104–109, 112, 113, 115–118, 120, 122–130, 132–139, 141–143, 145, 146, 148, 149, 151–165, 167–190], dagegen wurde nur bei 15 % ein eindeutig definiertes Ergebnismaß angewendet [4, 15–17, 34, 41, 56, 59, 63, 68, 69, 75, 76, 83, 93, 95, 105, 108, 112, 123, 128, 149, 153, 168, 177, 185, 188, 189]. Eine statistische Analyse wurde nur selten durchgeführt [17, 76, 83, 188]. Mehr als zwei Drittel aller Studien lieferten ausreichend Informationen über die Nachbeobachtung [3, 5, 8, 14–16, 18, 19, 22, 24–26, 28, 29, 33, 34, 36–38, 40, 41, 45–47, 49–51, 53, 54, 58–62, 65, 67–71, 73–79, 83, 84, 86–89, 91, 92, 94–101, 105, 107–111, 113, 115, 116, 118, 123–131, 135, 137, 138, 141–143, 145, 146, 148, 151–158, 160–170, 172, 174, 175, 177, 179–181, 183–186, 188, 189]. Klare Angaben zu Nebenwirkungen (oder deren Ausbleiben) wurden in einem Drittel aller Arbeiten gemacht [3, 13, 15, 17, 18, 24, 26, 31, 33–36, 44, 46, 47, 49–51, 53, 57, 61, 65, 68–70, 72, 74, 84, 90–92, 95, 99, 104, 105, 110, 111, 115–117, 121, 125, 128, 132–134, 136–138, 141, 142, 146, 153–158, 161–165, 167, 175, 186, 187, 190].

Mehr als die Hälfte der Studien enthielt Informationen zu einem bis zwei Dritteln der Punkte auf der Prüfliste [3–5, 8, 13–19, 22, 24, 26, 29, 31, 33, 34, 36–38, 41, 46–49, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 63, 65, 68, 69, 72–76, 79, 80, 83, 84, 86, 89, 92, 93, 95, 98–100, 105, 108, 113, 115–118, 123–126, 128, 129, 132, 133, 136, 137, 141–143, 146, 151–156, 158, 161, 163, 165, 167–169, 174, 175, 177, 179–181, 184–190], was auf eine allgemein mäßige Qualität hinweist (Einzelheiten in den Tabellen S2 und S5 im Online-Supplement).

Charakteristika der Patienten

Insgesamt wurden 475 PRP-Patienten (55,6 % männlich, 28,6 % weiblich, Geschlecht nicht angegeben bei 15,8 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 45,3 Jahren identifiziert (Tabelle 1). Die Altersverteilung zeigte jeweils einen Gipfel im Bereich um 10 und um 60 Jahre und einen weiteren scharfen Gipfel bei einem Alter von 40 Jahren (Abbildung 2). Die meisten Patienten stammten aus Nordamerika (55,2 %), gefolgt von Europa (29,3 %) und Asien (8,8 %). Am häufigsten wurde über Patienten mit PRP Typ I (72,7 %) berichtet, gefolgt von Typ III (9,8 %), V (6,3 %), II (4,6 %), VI (3,8 %) und IV (2,7 %). 83,5 % der Patienten stellten sich mit Erythrodermie oder Suberythrodermie vor, Palmoplantarkerato-

se wurde bei 75 % und Nappes claires wurden bei 63,5 % beschrieben. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 55,3 Monate mit einem Median von 6 Monaten (Interquartilsabstand: 2–48 Monate; Abbildung 3) Die Patienten erhielten im Durchschnitt 2,1 Behandlungen gegen PRP.

Charakteristika der Behandlungen

Am häufigsten wurden Retinoidtherapien beschrieben (Isotretinoin 21,5 % der Behandlungszyklen, Etretinat 14,4 %, Acitretin 13,8 %, Alitretinoin 1,5 %, andere Retinoide 7,2 %), gefolgt von Methotrexat (MTX; 15, 8 %, Tabelle 2). Was die Behandlung mit Biologika betrifft, so wurde in den meisten Studien über den Einsatz von Infliximab (5,8 % der Behandlungszyklen), gefolgt von Etanercept (3,2 %), Adalimumab (2,8 %) und Ustekinumab (2,2 %) berichtet. Retinoide wurden mit einer mittleren Dosis von 0,42 (Alitretinoin) beziehungsweise 1,55 (Isotretinoin) mg/kg Körpergewicht/Tag angewendet. Biologika wurden meistens nach dem Standardbehandlungsregime für Psoriasis verabreicht (Tabelle 2). Behandlungen wurden häufig mit anderen systemischen Therapien (insbesondere Acitretin, MTX oder Prednisolon) oder einer Phototherapie (37,0 % bei Retinoiden und 44,4 % bei Biologika) kombiniert. Die Anzahl vorangegangener systemischer Therapien oder Phototherapien war bei Patienten, die Biologika erhielten, höher als bei denen, die Retinoide erhielten (1,9 vs. 0,3).

Behandlungsergebnisse

Primäres therapeutisches Ansprechen wurde nach 28,4 % der Behandlungszyklen berichtet (Tabelle 3). Insgesamt wurde ein therapeutisches Ansprechen (partiell oder hervorragend) nach 7,2 Wochen beobachtet (8,1 Wochen bei Retinoid- und 4,6 Wochen bei Biologika-Behandlung). Der schnellste Wirkungseintritt wurde bei Patienten gesehen, die mit Adalimumab behandelt wurden (3,5 Wochen), gefolgt von Cyclosporin (3,7 Wochen) und Infliximab (3,8 Wochen), während es bei Etretinat 19,6 Wochen dauerte, bis die Wirkung einsetzte.

Bei 42,0 % (225/514) der Patienten, die ein Retinoid erhielten, wurde ein hervorragendes Ansprechen erzielt. Innerhalb dieser Gruppe war Alitretinoin am wirksamsten (72,7 % hervorragendes Ansprechen (8/11), Abbildung 4a), gefolgt von Isotretinoin (61,1 %, 102/167), Etretinat (47 %, 54/115), anderen Retinoiden (38,3 %, 18/47) und Acitretin (24,7 %, 43/174). Die Behandlung mit Biologika führte bei 51,0 % zu hervorragendem Ansprechen (71/133; $p = 0,05$ vs. Retinoidbehandlung). Alle Patienten, die Secukinumab erhielten (3/3), sprachen hervorragend an (Abbildung 4b), gefolgt von Ustekinumab (63,5 %, 10/16), Infliximab (57,1 %, 28/49), Etanercept (53,3 %, 16/30) und Adalimumab (46,4 %). Am

Tabelle 1 Charakteristika der Patienten.

Merkmal	n (%)
Alle Patienten	475 (100)
<i>Geschlecht</i>	
Weiblich	136 (28,6)
Männlich	264 (55,6)
N. d.	75 (15,8)
<i>Nationalität</i>	
<i>Nordamerika</i>	
USA	260 (54,7)
Kanada	2 (0,4)
<i>Europa</i>	
Deutschland	49 (10,3)
Italien	15 (3,2)
GB	15 (3,2)
Frankreich	14 (2,9)
Spanien	10 (2,1)
Finnland	6 (1,3)
Niederlande	5 (1,1)
Türkei	4 (0,8)
Dänemark	3 (0,6)
Griechenland	3 (0,6)
Schweiz	3 (0,6)
Belgien	2 (0,4)
Irland	2 (0,4)
Polen	2 (0,4)
Portugal	2 (0,4)
Serbien	2 (0,4)
Österreich	1 (0,2)
Bulgarien	1 (0,2)
<i>Asien</i>	
China	9 (1,9)
Japan	8 (1,7)
Taiwan	8 (1,7)
Südkorea	7 (1,5)
Indien	6 (1,3)
Malaysia	3 (0,6)
Singapur	1 (0,2)
<i>Ozeanien</i>	
Australien	10 (2,1)
Neuseeland	1 (0,2)

Sonstige	21 (4,4)
Libanon	14 (2,9)
Israel	2 (0,4)
Dom. Republik	1 (0,2)
Iran	1 (0,2)
Mexiko	1 (0,2)
Marokko	1 (0,2)
Peru	1 (0,2)
<i>Typ der PRP^a</i>	
I	266 (72,7)
II	17 (4,6)
III	36 (9,8)
IV	10 (2,7)
V	23 (6,3)
VI	14 (3,8)
<i>Betroffene Hautareale^b</i>	
Erythrodermie	119 (59,5)
Suberythrodermie	48 (24,0)
Palmoplantarkeratose	150 (75,0)
Nappes claires	127 (63,5)
Nagelbefall	45 (22,5)
Kopfhaut	68 (34,0)
Gesicht	98 (49,0)
Arme	125 (62,5)
Beine	120 (60,0)
<i>Diagnostische Sicherheit</i>	
1	375 (78,9)
2	100 (21,1)
<i>Mittelwert (SD; Min. – Max.)</i>	
Alter (Jahre)	45,3 (20,9; 1–88)
Krankheitsdauer (Monate)	55,3 (97,9; 0,25–696)
Gesamtzahl Behandlungszyklen pro Patient	1,4 (0,7; 1–6)
Gesamtzahl früherer Therapien pro Patient	0,7 (1,3; 0–8)
^a Im angegebenen Prozentsatz sind Teilnehmer ohne dokumentierten PRP-Typ nicht eingeschlossen (n = 109). ^b Im angegebenen Prozentsatz sind Teilnehmer ohne einen dokumentierten Körperbefall nicht eingeschlossen (n = 275). <i>Abk.:</i> n: Anzahl der Studien; %, Prozentsatz; Dom. Republik: Dominikanische Republik; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum.	

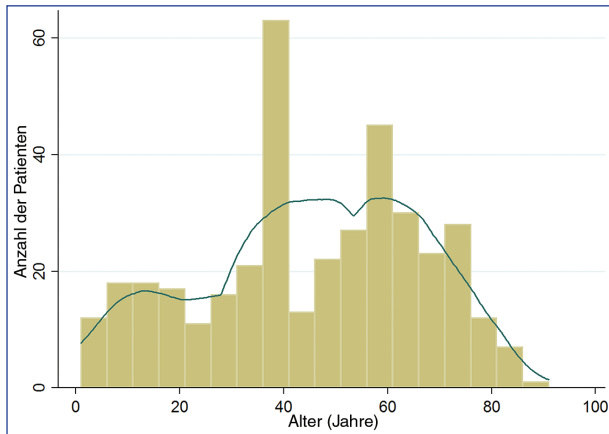


Abbildung 2 Altersverteilung. Die Altersverteilung zeigt jeweils einen Gipfel im Bereich um 10 und um 60 Jahre und einen weiteren scharfen Gipfel bei einem Alter von 40 Jahren (Abbildung 2).

wenigsten wirksam waren Efalizumab (33,3 %), Alefacept (0 %, 0/3) und p55-TNF-Rezeptor-Immunnadhasin (0 %, 0/1). Die Wirksamkeit einer Behandlung mit TNF α -Inhibitoren war bei Patienten, die nicht mit TNF α -Inhibitoren vorbehandelt waren, tendenziell höher als bei Patienten, die bereits TNF α -Inhibitoren erhalten hatten (68,2 %, 61/92 vs. 42,9 %, 3/7; $p = 0,17$). Klassische immunsuppressive Therapien waren in 33,1 % (MTX) sowie 11,8 % (Cyclosporin) der Fälle erfolgreich (Abbildung 4c). Im Vergleich zu Acitretin, das im Allgemeinen als Erstlinien-Therapie betrachtet wird, wurde unter Etretnat ($p < 0,001$), Isotretinoin ($p < 0,001$), Alitretinoin ($p = 0,001$), Adalimumab ($p = 0,02$), Etanercept

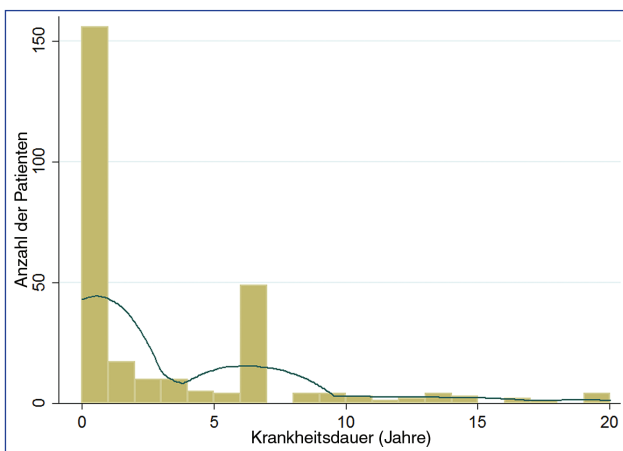


Abbildung 3 Krankheitsdauer. Die durchschnittliche Krankheitsdauer (Zeitraum vom Ausbruch bis zum Beginn der angegebenen Behandlung) betrug 4,6 Jahre (Median: 6 Monate). Bei 58,7 % (206/351) der Patienten betrug die Krankheitsdauer ein Jahr oder weniger.

($p = 0,001$), Infliximab ($p < 0,001$), Ustekinumab ($p = 0,001$) und Secukinumab ($p = 0,003$) wesentlich häufiger ein exzellentes Ansprechen beobachtet, wohingegen Cyclosporin ($p = 0,03$) und Prednisolon ($p < 0,001$) signifikant weniger wirksam waren. Die hervorragenden Ansprechraten von MTX und Acitretin unterschieden sich nicht signifikant (Abbildung 4). Die Therapieadhärenz (*Drug Survival*, Zeitraum zwischen Einleitung und Ende einer Behandlung) betrug im Durchschnitt 28,3 Wochen (Tabelle 3).

Nur ein kleiner Teil der Patienten (16,4 %) erhielt zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch ein Medikament. Nebenwirkungen wurden von insgesamt 8,6 % der Patienten (8,3 % bei Retinoiden und 6,5 % bei Biologika) als Grund für den Abbruch der Behandlung angegeben. 21,5 % der Behandlungen wurden wegen Unwirksamkeit abgebrochen (15,1 % bei Retinoiden und 18,5 % bei Biologika). Der Hauptgrund für das Absetzen eines Arzneimittels war Remission der Erkrankung (insgesamt 33,6 %; 34,8 % bei Retinoiden und 33,7 % bei Biologika). In 33,6 % der Fälle (38,5 % bei Retinoiden und 21,7 % bei Biologika) wurde der Grund für den Behandlungsabbruch nicht angegeben.

Nebenwirkungen wurden bei 26,4 % aller beschriebenen Behandlungszyklen beobachtet, die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens war jedoch bei Retinoiden höher (34,1 %) als bei MTX (16,5 %) und Biologika (8,8 %). Mit Retinoiden behandelte Patienten klagten hauptsächlich über Trockenheit der Haut und/oder der Schleimhäute (23,1 % aller mit Retinoiden behandelte Patienten) oder wiesen erhöhte Leberwerte (2,6 %) oder Dyslipidämie (2,1 %) auf. Bei Behandlungen mit Biologika waren Nebenwirkungen unter Infliximab am häufigsten (18,4 %, darunter Infektionen und allergische Reaktionen).

Die Ergebnisse einer um Alter, Geschlecht, PRP-Typ, Anzahl früherer Behandlungen und Dosis korrigierten multivariaten Regressionsanalyse zeigten ein hervorragendes Ansprechen, das vom Alter der Patienten unabhängig war (Tabelle 4). Die Behandlung mit Adalimumab war bei Männern wirksamer als bei Frauen ($p = 0,041$). Retinoidbehandlungen waren bei PRP Typ II (Isotretinoin, $p = 0,37$), Typ V (Acitretin, $p = 0,12$) und Typ VI (Isotretinoin, $p < 0,001$) weniger erfolgreich als bei PRP Typ I. Die Dosis und die Anzahl früherer Behandlungen hatten bei den einzelnen Medikationen keinen signifikanten Einfluss auf die Rate des hervorragenden Ansprechens.

Diskussion

Unseres Wissens fasst diese systematische Übersicht erstmals alle systemischen Behandlungen gegen PRP zusammen.

Die Altersverteilung der Patienten stimmte mit der in der Literatur publizierten überein [1]. Es wird allgemein angenommen, dass Pityriasis rubra pilaris beide Geschlechter

Tabelle 2 Charakteristika der Behandlungen.

Behandlung	n (%) ^a	Dosis ^b	Begleittherapie					Mittlere Anzahl früherer Behandlungen (SD; Min. – Max.)
			Alle, n (%) ^c	Acitretin, n (%) ^c	MTX, n (%) ^c	Prednisolon, n (%) ^c	Phototherapie ^d , n (%) ^c	
Etretinat	94 (14,4)	0,76 mg/kg/T. (0,25)	30 (31,2)	0 (0)	13 (13,9)	1 (1,1)	8 (8,6)	0,4 (0,7; 0–4)
Acitretin	90 (13,8)	0,56 mg/kg/T. (0,21)	35 (38,9)	N. a.	2 (2,2)	10 (11,1)	17 (18,9)	0,3 (0,5; 0–2)
Isotretinoin	140 (21,5)	1,55 mg/kg/T. (0,72)	7 (5)	0 (0)	2 (1,4)	2 (1,4)	1 (0,7)	0,1 (0,4; 0–2)
Alitretinoin	10 (1,5)	0,42 mg/kg/T. (0,12)	4 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,1 (1,4; 1–5)
Andere Retinoide (z. B. RO 10–9359)	47 (7,2)	1,25 mg/kg/T. (0,45)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	1 (2,1)	0,1 (0,3; 0–1)
Adalimumab	18 (2,8)	16 (88,9 %)	7 (38,9)	2 (11,1)	3 (16,7)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5; 0–5)
Etanercept	21 (3,2)	12 (57,1 %)	14 (66,7)	8 (38,1)	4 (19)	1 (4,8)	1 (4,8)	2,6 (1,7; 0–7)
Infliximab	38 (5,8)	24 (63,2 %)	19 (50)	10 (26,3)	7 (18,4)	0 (0)	1 (2,6)	1,7 (1,2; 0–4)
p55-Rezeptor-Immunadhäsion	1 (0,2)	2 Infusionen (16 mg und 48 mg)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	8 (0; 8–8)
TNF α -Inhibitoren ^e	14 (2,2)	N. d.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0; 0–0)
Alefacept	2 (0,3)	2 (100 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0; 2–2)
Efalizumab	2 (0,3)	2 (100 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,5 (0,7; 4–5)
Ustekinumab	14 (2,2)	12 (85,7 %)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,9 (1,9; 0–6)
Secukinumab	3 (0,5)	3 (100 %)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	4 (3,0; 1–7)
Methotrexat	103 (15,8)	4,02 mg/T. (1,31) 18,42 mg/W. (9,45)	14 (13,6)	7 (6,8)	N. a.	3 (2,9)	0 (0)	0,6 (1,0; 0–5)
Cyclosporin	25 (3,8)	4,38 mg/kg/T. (1,91)	4 (16)	1 (4)	0 (0)	2 (8)	1 (4)	1,7 (2,3; 0–7)
Azathioprin	6 (0,9)	2,17 mg/kg/T. (0,75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,6 (0,9; 0–2)
Fumarsäureester	3 (0,5)	3,5 Tabletten/T. (2,1)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0; 2–2)
Prednisolon	13 (2,0)	36,43 mg/T. (29,54)	2 (15,4)	0 (0)	1 (7,7)	N. a.	1 (7,7)	0 (0; 0–0)
Apremilast	2 (0,3)	2 (100 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0; 4–4)
Intravenöse Immunglobuline	1 (0,2)	3(d) x 2 g/kg/4 w	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0; 4–4)

Fortsetzung

Tabelle 2 Fortsetzung.

Behandlung	n (%) ^a	Dosis ^b	Begleittherapie				Mittlere Anzahl früherer Behandlungen (SD; Min. – Max.)
			Alle, n (%) ^c	Acitretin, n (%) ^c	MTX, n (%) ^c	Prednisolon, n (%) ^c	
Mycophenolat-Mofetil	1 (0,2)	2 g/T.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0; 0–0)
Antiretrovirale Therapie ^e	4 (0,6)	N. a.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,3 (0,6; 0–1)

^aAnzahl und Prozentsatz aller Behandlungszyklen. ^bDie Dosis von Etretinat, Acitretin, Isotretinoin, Alitretinoin, sonstigen Retinoiden, Azathioprin und Cyclosporin ist in mg/kg Körpergewicht/Tag mit der Standardabweichung in Klammern angegeben. Im Fall von Biologika und Apremilast wurde die Erhaltungsdosis des Standardbehandlungsregimes für Psoriasis als Standarddosis betrachtet (z. B. Adalimumab: 40 mg/2 Wochen, Etanercept: 50 mg/Woche, Efalizumab: 1 mg/kg/Woche und Apremilast 60 mg/Tag, ggf. nach Dosiserhöhung) und die Anzahl der Patienten, die diese Dosis erhielten, ist angegeben. ^cAnzahl der Patienten mit der jeweiligen Begleittherapie und Prozentsatz der Patienten, die die „Hauptbehandlung“ erhielten. Die „Hauptbehandlung“ war definiert als die im jeweiligen Artikel beschriebene interessierende Behandlung. Wurde eine Behandlung mit Unterbrechung angewendet, wurde sie als Begleittherapie kategorisiert. ^dPhototherapie umfasst UVA1, UVB, PUVA und „nicht näher bezeichnete Phototherapie“. ^eBehandlung mit einem beliebigen TNF- α -Inhibitor, nicht näher bezeichnet. ^fAntiretrovirale Therapie wurde nur bei Patienten mit PRP Typ VI (HIV-assoziiert) angewendet. Abk.: N. a.: nicht anwendbar; N. d.: nicht dokumentiert

gleich häufig betrifft [1]. Wir beobachteten jedoch ein Geschlechterverhältnis von fast 2: 1 (männlich: weiblich), wobei für 15,8 % der Patienten kein Geschlecht angegeben war. Die Verteilung der verschiedenen PRP-Typen entsprach der von Griffiths und Kollegen publizierten [1], ausgenommen der von uns beobachtete niedrigere Anteil der PRP Typ IV. Der Grund dafür könnte sein, dass die vergleichsweise leichten Manifestationen (begrenzte Areale an Ellbogen und Knien) bei Patienten mit PRP Typ IV selten eine systemische Therapie erfordern [191].

In den meisten Publikationen wurde über Behandlungen mit Retinoiden berichtet, was ihren allgemein akzeptierten Status als Erstlinien-Behandlung widerspiegelt [13]. Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen PRP und Psoriasis wird jedoch zunehmend über Biologikatherapien berichtet [192]. Mit Retinoiden behandelte Patienten leiden häufig an Nebenwirkungen (insbesondere Trockenheit der Haut und/oder der Schleimhäute). Diese Nebenwirkungen können jedoch durch Anpassung der Dosis und eine topische hydratisierende Behandlung begrenzt werden. Folglich wurde selten über den Abbruch von Retinoidtherapien infolge von Nebenwirkungen berichtet.

Die Erfolgsrate der Retinoidtherapien betrug 42,0 %. Interessanterweise ist Acitretin den Berichten zufolge Alitretinoin, Isotretinoin, Etretinat und anderen Retinoiden gegenüber unterlegen, obwohl es häufig als Erstlinien-Therapie angewendet wird. [13]. Jedoch könnten unterschiedliche mittleren Dosen (Acitretin: 0,56 mg/kg Körpergewicht/Tag, Isotretinoin: 1,55 mg/kg Körpergewicht/Tag) Einfluss auf die Wirksamkeit haben. Die bei Hautkrankheiten empfohlene Acitretin-Dosis beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag [193], während die Isotretinoin-Dosis meist bei 0,5–1 mg/kg Körpergewicht/Tag liegt [194]. Die relativ hohe Isotretinoin-Dosis bei den in dieser Übersichtsarbeit beschriebenen PRP-Patienten könnte zu der beobachteten Wirksamkeit beigetragen haben. Die signifikant kürzere Auswaschphase bei Isotretinoin und Alitretinoin (laut Verschreibungsinformation 5 Wochen für beide) im Vergleich zu Acitretin (3 Jahre) sollte in der klinischen Routine ebenfalls beachtet werden, insbesondere, wenn diese Retinoide gebärfähigen Frauen verschrieben werden. Darüber hinaus muss die Wirksamkeit von Alitretinoin aufgrund der kleinen Anzahl publizierter Fälle mit Vorsicht interpretiert werden. Der multivariaten Regressionsanalyse nach war der Behandlungserfolg bei PRP Typ I höher als bei PRP Typ II (atypischer Erwachsenentyp), Typ V (atypischer juveniler Typ) oder Typ VI (HIV-bedingt), was die Therapieresistenz dieser Subtypen unterstreicht.

In Übereinstimmung mit früher publizierten Übersichtsarbeiten wurde die Behandlung mit anderen Immunsuppressiva (MTX oder Cyclosporin) bei PRP als mäßig wirksam beschrieben [8, 10]. Eine kürzlich publizierte Übersicht betonte jedoch wegen des positiven Ansprechens bei zwei Dritteln

Tabelle 3 Behandlungsergebnisse.

Behandlung	Primäres Ansprechen auf die Therapie			Finales Ansprechen			Grund für den Abbruch (%) ^d					
	n/n (%) ^a	Wochen (SD) ^b	Wochen (SD) ^b	NR (%) ^c	PR (%) ^c	ER (%) ^c	Drug Survival in Wochen (SD)	Nebenwirkungen (%)	Behandlung abgebrochen (%)	Nebenwirkungen	Keine Wirkung	Remission
Etretinat	15/94 (16,0)	19,6 (48,2)	19,6 (48,2)	33,9	19,1	47,0	45,1 (84,0)	42,6	83,0	17,9	7,7	53,8
Acitretin	16/90 (17,8)	8,4 (13,0)	8,4 (13,0)	63,2	12,1	24,7	26,0 (53,8)	17,8	77,8	10,0	38,6	30,0
Isotretinoin	44/140 (31,4)	6,7 (6,5)	6,7 (6,5)	29,3	9,6	61,1	19,9 (12,2)	44,3	92,1	3,9	11,6	34,1
Alitretinoin	9/10 (90,0)	4,7 (1,4)	4,7 (1,4)	18,2	9,1	72,7	16,5 (9,0)	30,0	40,0	0,0	25,0	75,0
Andere Retinoide (z. B. RO 10-9359)	2/47 (4,3)	6 (0)	6 (0)	36,2	25,5	38,3	19,9 (31,0)	19,1	93,6	2,3	0,0	6,8
Adalimumab	10/18 (55,6)	3,5 (1,4)	3,5 (1,4)	50,0	3,6	46,4	23,8 (22,0)	5,6	72,2	15,4	30,8	46,2
Etanercept	14/21 (66,7)	7,1 (2,6)	7,1 (2,6)	36,7	10,0	53,3	26,8 (18,6)	0,0	71,4	0,0	26,7	53,3
Infliximab	28/38 (73,7)	3,8 (4,0)	3,8 (4,0)	32,7	10,2	57,1	24,6 (28,3)	18,4	84,2	12,5	21,9	53,1
p55-Rezeptor-Immunitäshäsin	0/1 (0,0)	N. a.	N. a.	100	0,0	0,0	3,0 (0,0)	0,0	100	0,0	100	0,0
TNFα-Inhibitoren ^e	0/14 (0,0)	N. a.	N. a.	71,4	0,0	28,6	N. d.	0,0	100	0,0	0,0	0,0
Alefacept	0/2 (0,0)	N. a.	N. a.	100	0,0	0,0	12,0 (0,0)	0,0	100	0,0	0,0	0,0
Efalizumab	1/2 (50,0)	1	1	66,7	0,0	33,3	24,0 (17,0)	0,0	50,0	0,0	100	0,0
Ustekinumab	9/14 (64,3)	6,2 (3,5)	6,2 (3,5)	31,3	6,2	62,5	35,8 (35,5)	7,1	28,6	25,0	25,0	25,0
Secukinumab	3/3 (100)	5,3 (2,3)	5,3 (2,3)	0,0	0,0	100	24,0 (0,0)	33,3	0,0	N. a.	N. a.	N. a.
Methotrexat	21/103 (20,4)	10,3 (10,3)	10,3 (10,3)	57,5	9,4	33,1	31,0 (45,6)	16,5	90,3	7,5	22,6	32,3
Cyclosporin	7/25 (28,0)	3,7 (2,4)	3,7 (2,4)	82,4	5,9	11,8	29,3 (52,3)	32,0	88,0	13,6	59,1	13,6
Azathioprin	1/6 (16,7)	8	8	25,0	25,0	50,0	46,2 (40,9)	33,3	83,3	40,0	20,0	60,0
Fumarsäureester	1/3 (33,3)	5	5	60,0	0,0	40,0	42,7 (46,9)	33,3	100	0,0	33,3	66,7
Prednisolon	0/13 (0,0)	N. a.	N. a.	97,1	2,9	0,0	5,5 (3,9)	23,1	100	7,7	100	0,0
Apremilast	1/2 (50,0)	4	4	66,7	0,0	33,3	28,0 (28,3)	50,0	50,0	0,0	100	0,0
Intravenöse Immunglobuline	0/1 (0,0)	N. a.	N. a.	66,7	33,3	0,0	107,0 (0,0)	0,0	0,0	N. a.	N. a.	N. a.

Fortsetzung

Tabelle 3 Fortsetzung.

Behandlung	Primäres Ansprechen auf die Therapie		Finales Ansprechen			Grund für den Abbruch (%) ^d					
	n/n (%) ^a	Wochen (SD) ^b	NR (%) ^c	PR (%) ^c	ER (%) ^c	Drug Survival in Wochen (SD)	Nebenwirkungen (%)	Behandlung abgebrochen (%)	Nebenwirkungen	Keine Wirkung	Remission
Mycophenolat-Mofetil	0/1 (0,0)	N. a.	75,0	0,0	25,0	N. d.	0,0	100	0,0	0,0	0,0
Antiretrovirale Therapie ^f	3/4 (75,0)	19,3 (25,0)	40,0	0,0	60,0	28,7 (37,9)	0,0	0,0	N. a.	N. a.	N. a.

^aAnzahl und Prozentsatz der Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Erreichens eines primären therapeutischen Ansprechens dokumentiert wurde (d. h. die erste deutliche klinische Verbesserung (partielles oder hervorragendes Ansprechen) nach Beginn der systemischen Therapie). ^bZeitraum bis zum Erreichen eines primären therapeutischen Ansprechens in Wochen. ^cAnzahl der Patienten mit dem erwähnten Anspruchsgrad, angegeben als Prozentsatz aller Patienten, die diese Medikation erhielten. Wenn ein Patient eine frühere Behandlung erhielt, ohne dass nähere Einzelheiten erwähnt wurden, wurde Nichtansprechen angenommen. ^dProzentsatz der Patienten, die die Behandlung abbrachen. ^eBehandlung mit einem nicht näher bezeichneten TNF α -Inhibitor. ^fAntiretrovirale Therapie wurde nur bei Patienten mit PRP Typ VI (HIV-assoziiert) angewendet. Abk.: NR: Nichtansprechen; PR: teilweises Ansprechen; ER: hervorragendes Ansprechen; N. a.: nicht anwendbar; N. d.: nicht dokumentiert.

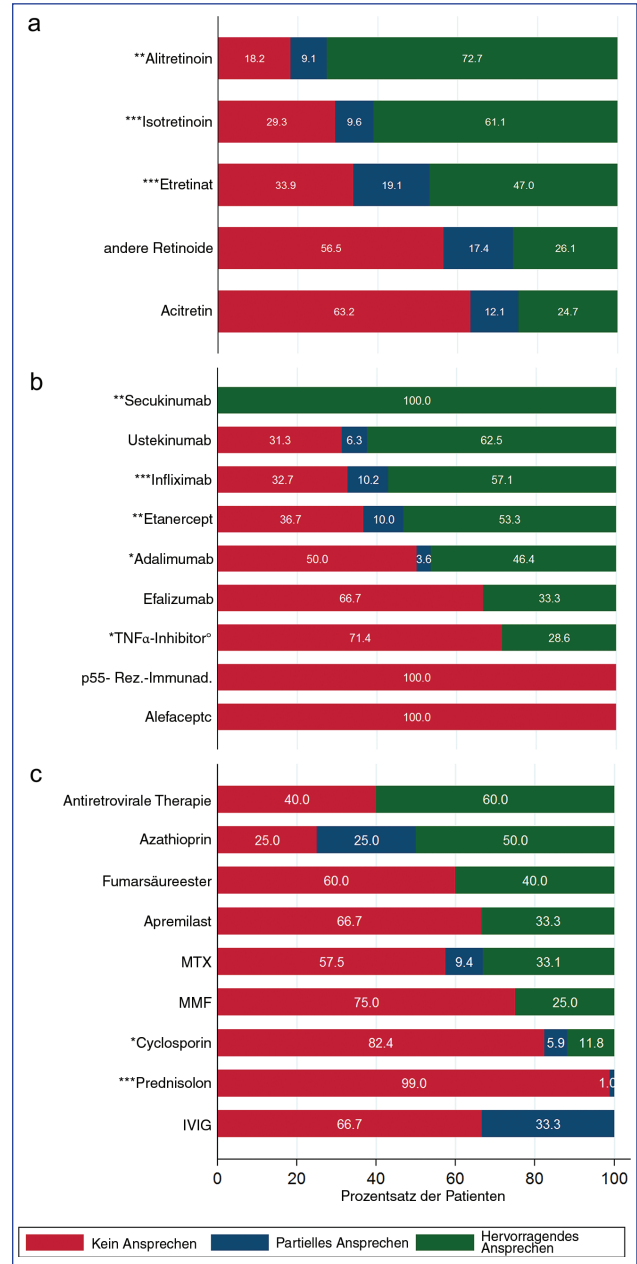


Abbildung 4 Wirksamkeit systemischer Behandlungen. In der Abbildung ist der Prozentsatz der Patienten mit hervorragendem Ansprechen, partiellem Ansprechen und Nichtansprechen auf eine Retinoidtherapie (a), eine Biologikatherapie (b) und alle anderen systemischen Therapien (c) dargestellt. Unterschiede in Bezug auf hervorragendes Ansprechen auf die einzelnen Therapien im Vergleich zu Acitretin, auf Signifikanz geprüft anhand des Chi²-Tests. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. ^oBehandlung mit einem nicht näher bezeichneten TNF α -Inhibitor. Abk.: p55-Rez.-Immunad.: p55-Rezeptor-Immunadhäsion; MMF: Mycophenolat-Mofetil; IVIGs: intravenöse Immunglobuline.

Tabelle 4 Multivariates Regressionsmodell.

Kategorie	Etretinat	Acitretin	Isotretinoin	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab	Methotrexat	Cyclosporin
Alter	0,004 (0,494)	-0,008 (0,079)	-0,008 (0,052)	-0,010 (0,172)	0,004 (0,691)	-0,004 (0,497)	0,007 (0,672)	-0,000 (0,994)	-0,003 (0,732)
Geschlecht (männlich) ^a	0,181 (0,428)	-0,042 (0,766)	0,169 (0,370)	0,614 (0,041)	0,075 (0,748)	-0,151 (0,461)	-0,586 (0,485)	0,123 (0,472)	-0,247 (0,520)
PRP Typ II ^b	-0,490 (0,066)	-0,335 (0,212)	-0,759 (0,037)	0,146 (0,929)	0,011 (0,961)	0,478 (0,461)	N. a.	-0,071 (0,805)	0,104 (0,886)
PRP Typ III ^b	0,589 (0,117)	0,472 (0,060)	-0,087 (0,671)	N. a.	0,380 (0,421)	0,377 (0,607)	N. a.	0,406 (0,362)	0,329 (0,619)
PRP Typ IV ^b	0,821 (0,011)	-0,209 (0,629)	N. a.	-10,515 (0,524)	-0,918 (0,126)	-0,545 (0,497)	-3,102 (0,385)	-0,175 (0,648)	-0,594 (0,357)
PRP Typ V ^b	0,514 (0,347)	-0,591 (0,012)	0,360 (0,216)	-0,734 (0,585)	-0,357 (0,600)	N. a.	1,037 (0,560)	0,196 (0,645)	N. a.
PRP Typ VI ^b	-0,218 (0,367)	N. a.	-0,803 (< 0,001)	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.	N. a.
Anzahl früherer Behandlungen	0,058 (0,595)	-0,038 (0,751)	0,146 (0,267)	-0,047 (0,550)	-0,022 (0,849)	-0,025 (0,802)	0,826 (0,519)	0,013 (0,847)	-0,020 (0,869)
Dosis ^c	-0,490 (0,143)	-0,713 (0,052)	-0,222 (0,081)	0,446 (0,063)	0,248 (0,471)	0,012 (0,957)	2,152 (0,477)	0,014 (0,184)	-0,114 (0,229)
Konstant	0,436 (0,385)	1,266 (0,002)	1,119 (< 0,001)	0,595 (0,150)	0,548 (0,329)	1,098 (< 0,001)	-2,740 (0,616)	0,106 (0,830)	10,276 (0,142)
Gesamtzahl der Patienten	43	56	47	16	21	32	9	43	19
R ²	0,286	0,221	0,396	0,862	0,495	0,174	0,852	0,149	0,277

Als abhängige Variable wurde der Anteil der Patienten gewählt, der mit einer angegebenen systemischen Behandlung ein hervorragendes Ansprechen erzielte. Behandlungen mit Alitretinoin, Alefacept, antiretroviraler Therapie, Apremilast, Azathioprin, Fumarsäureestern, intravenösen Immunglobulinen, Mycophenolat-Mofetil, Secukinumab und p55-Rezeptor-Immuhäsin wurden wegen einer zu geringen Anzahl behandelter Patienten weggelassen. Die unabhängigen Variablen waren Alter, Geschlecht, PRP-Typ, Anzahl früherer Behandlungen und Dosis. Die entsprechenden p-Werte sind in Klammern nach oder unter dem Regressionskoeffizienten angegeben und, falls signifikant, fett gedruckt ($p \leq 0,05$). ^aDie Referenzkategorie zu männlich war weiblich. ^bDie Referenzkategorie zu PRP Typ II–IV war Typ I. ^cDie Dosis wurde für Etretinat, Acitretin, Isotretinoin, Cyclosporin und MTX als kontinuierliche Variable eingeschlossen; bei MTX wurden nur wöchentliche Anwendungen berücksichtigt; bei Biologika wurde die Dosis als diskrete Variable eingeschlossen (Psoriasis-Standardregime vs. andere Dosierung, für die in dieser Regression das Standardregime die Referenz ist). N. a.: nicht anwendbar (keine Daten in dieser Kategorie).

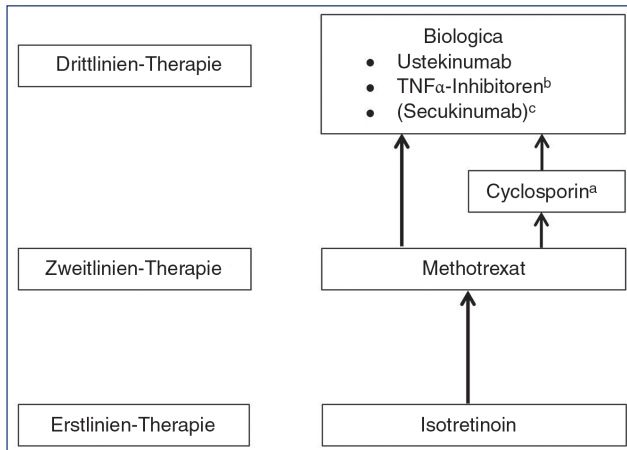


Abbildung 5 Algorithmus für die systemische Arzneimittelbehandlung. Vorschlag zur systemischen Behandlung der Pityriasis rubra pilaris: Isotretinoin wird als Erstlinien-Therapie empfohlen, gefolgt von Methotrexat als Zweitlinien- und Biologika als Drittlinien-Therapie. Die für Alitretinoin angegebene Ansprechrate war zwar hervorragend, die Anzahl der publizierten Fälle war jedoch begrenzt (n = 10). Phototherapie kann gleichzeitig mit jeder anderen systemischen Therapie angewendet werden, mit Ausnahme von Cyclosporin. Verschiedene systemische Behandlungen können kombiniert werden, vorausgesetzt, pharmakologische Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln werden berücksichtigt. ^aCyclosporin kann wegen des raschen Einsetzens seiner Wirkung in Betracht gezogen werden; seine geringe Wirksamkeit und sein ungünstiges Sicherheitsprofil sollten jedoch bedacht werden. ^bWas TNF α -Inhibitoren betrifft, wurde am häufigsten über Behandlungen mit Infliximab, Etanercept und Adalimumab berichtet. ^cSecukinumab wurde nur in drei Fällen angewendet, aber jedes Mal mit hervorragendem Erfolg.

der 116 Patienten und der guten Verträglichkeit den Nutzen von MTX zur Behandlung der PRP und zog den Schluss, das Medikament als Erstlinien-Behandlung in Betracht zu ziehen [195]. Darüber hinaus schienen die Patienten aus einer umfangreicheren Fallserie die Therapie mit MTX als ebenso hilfreich einzustufen wie eine Therapie mit Retinoiden [4].

Die Behandlung mit Biologika wurde als wirksamer beschrieben als die mit Retinoiden (51,0 % vs. 42,0 % hervorragendes Ansprechen, $p = 0,05$) und wies zudem ein günstiges Risikoprofil auf (8,8 % Nebenwirkungen). Die zunehmende Bedeutung der Therapie mit Biologika zur Behandlung der PRP wird auch in anderen Übersichtsartikeln übereinstimmend hervorgehoben [8, 9]. In einer neueren Übersichtsarbeit wird ein Behandlungsalgorithmus empfohlen, der mit Retinoiden (vorzugsweise Isotretinoin) als Erstlinien-Therapie beginnt, woran sich Immunsuppressiva (wie MTX) als Zweitlinien-Therapie und Biologika (oder Apremilast im Fall begleitender Malignome) als Drittlinien-Therapie anschließen

[6]. Bei unserer systematischen Übersichtsarbeit sprachen nicht mit TNF α -Antagonisten vorbehandelte Patienten besser auf TNF-Inhibitoren an als Patienten, die bereits einen TNF α -Antagonisten erhalten hatten. Ein ähnliches Phänomen wurde auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis [196] und Psoriasisarthritis beobachtet [197]. Daher könnte es sich lohnen, im Fall eines Therapieversagens die Umstellung von einem TNF α -Inhibitor auf ein Biologikum mit einem anderen Wirkmechanismus in Erwägung zu ziehen.

Die Ergebnisse dieser systematischen Übersicht sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Erstens könnten die Angaben zur Wirksamkeit aufgrund selektiver Berichte und einseitiger Publikation positiver Ergebnisse verzerrt sein. Zweitens wurden nur Fallberichte und Serien von Fallberichten identifiziert und in diese Übersicht einbezogen (wie unter Beurteilung des Verzerrungsrisikos angeführt), weshalb die methodische Qualität begrenzt ist. Insbesondere liegen keine placebokontrollierten oder doppelt verblindeten direkten Vergleichsstudien vor. Des Weiteren wurde nur bei sehr wenigen Patienten über Behandlungen mit bestimmten Arzneimitteln wie Alitretinoin, Alefacept, Efalizumab, Secukinumab, Azathioprin, Fumarsäureestern und Apremilast berichtet. Angaben zur Wirksamkeit könnten daher verzerrt sein. Darüber hinaus heilt die PRP Typ I der Literatur zufolge innerhalb von drei Jahren spontan ab [1]. Daher ist unklar, ob die Verbesserung der Symptome dieser Erkrankung der Wirksamkeit der Behandlung oder ihrem natürlichen Verlauf zuzuschreiben ist.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass die Behandlung mit Retinoiden sehr wirksam ist. Innerhalb der Gruppe der Retinoide schien Isotretinoin wirksamer als Acitretin zu sein. Außerdem hat es eine kürzere pharmakologische Halbwertszeit. Angesichts der begrenzten Daten über die Behandlung mit Alitretinoin schlagen wir daher Isotretinoin zur Erstlinien-Therapie der PRP vor (Abbildung 5). Eine klassische immunsuppressive Behandlung der PRP mit MTX weist ein gut bekanntes und vertretbares Risikoprofil sowie eine überzeugende (wenn auch möglicherweise) geringere Wirksamkeit auf, die seine Anwendung als Zweitlinien-Therapie rechtfertigt. Cyclosporin kann aufgrund des raschen Einsetzens seiner Wirkung als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Geringe Behandlungszahlen, niedrigere Wirksamkeit sowie ein ungünstiges Sicherheitsprofil, insbesondere bei älteren Patienten, schränken jedoch seinen Einsatz bei PRP ein [198]. Diese Übersicht belegt, dass die Wirksamkeit von Biologika mit der von Isotretinoin vergleichbar ist. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass sich die Charakteristika der Patientengruppen unterscheiden, da Patienten, die Biologika erhielten, zuvor anderweitig systemisch therapiert worden waren. Biologika könnten daher für den Arzt als Drittlinien-Therapie gegen PRP von Nutzen sein, wobei die begrenzten Erfahrungen mit diesen Arzneimitteln und die höheren Kosten zu berücksichtigen sind. Zunehmende

Erfahrung und abnehmende Preise für diese Arzneimittel könnten jedoch in Zukunft zu früherem Einsatz von Biologika im Behandlungsalgorithmus gegen PRP führen. Phototherapie kann begleitend zu jeder anderen systemischen Therapie angewendet werden, mit Ausnahme von Cyclosporin. Ebenso kann die Kombination verschiedener systemischer Behandlungen erwogen werden, vorausgesetzt, pharmakologische Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln werden berücksichtigt. Da ausschließlich Acitretin und Prednisolon gegen PRP zugelassen sind, können andere Arzneimittel nur „off label“ angewendet werden. Aufgrund der äußerst geringen Prävalenz der PRP ist es unwahrscheinlich, dass umfangreichere klinische Studien durchgeführt werden. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten wären wünschenswert sowie Studien mit prospektivem Design, beispielsweise im Rahmen eines Registers.

Interessenkonflikt

C. Kromer erhielt Vortragshonorare von Janssen-Cilag. R. Sabat erhielt Zuwendungen zur Projektunterstützung, für Reisekosten oder für die Tätigkeit als Referent oder Berater im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen von folgenden Unternehmen: AbbVie Inc., AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bayer Schering Pharma AG, Biogen IDEC GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Celgene International II Sàrl, Charité Research Organisation GmbH, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Flexopharm GmbH & Co. KG, Generon Corporation Ltd., Janssen-Cilag GmbH, Novartis Pharma GmbH, Parexel International GmbH, Pfizer Deutschland GmbH. R. Mössner fungierte als Beraterin und/oder erhielt Vortragshonorare und/oder nahm an klinischen Prüfungen teil und/oder erhielt Zuwendungen von folgenden Unternehmen: Abbott/Abbvie, Allmirall, Biogen IDEC GmbH, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Essex Pharma GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Leo Pharma GmbH, Lilly, Merck Serono GmbH, MSD SHARP & DOHME GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer GmbH, UCB. D. Celis hat keine Interessenkonflikte offenzulegen.

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Christian Kromer
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsmedizin Göttingen

Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen, Deutschland

E-Mail: christian.kromer@med.uni-goettingen.de

Literatur

- 1 Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 105–12.
- 2 Soeprono FF. Histologic criteria for the diagnosis of pityriasis rubra pilaris. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 277–83.
- 3 Miralles ES, Núñez M, De Las Heras ME et al. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 1995; 133: 990–3.
- 4 Ross NA, Chung HJ, Li Q et al. Epidemiologic, clinicopathologic, diagnostic, and management challenges of pityriasis rubra pilaris: a case series of 100 patients. *JAMA dermatology* 2016; 152: 670–5.
- 5 Ivanova K, Itin P, Haeusermann P. Pityriasis rubra pilaris: treatment with biologics – a new promising therapy? *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2012; 224: 120–5.
- 6 Roenneberg S, Biedermann T. Pityriasis rubra pilaris: algorithms for diagnosis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(6): 889–98.
- 7 Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 157–70.
- 8 Müller H, Gattringer C, Zelger B et al. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: S65–70.
- 9 Petrof G, Almaani N, Archer CB et al. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e131–5.
- 10 Quenan S, Laffitte E. [Pityriasis rubra pilaris]. *Revue medicale suisse* 2016; 12: 653–7.
- 11 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–9, W64.
- 12 Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified delphi technique. Edmonton AB: Institute of Health Economics. 2012.
- 13 Borok M, Lowe NJ. Pityriasis rubra pilaris. Further observations of systemic retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 792–5.
- 14 Abbott RA, Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris type 1 spontaneously resolving after 20 years. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 378–9.
- 15 Adnot-Desanlis L, Antonicelli F, Tabary T et al. Effectiveness of infliximab in pityriasis rubra pilaris is associated with pro-inflammatory cytokine inhibition. *Dermatology* 2013; 226: 41–6.
- 16 Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 386–9.
- 17 Amann PM, Susic M, Gluder F et al. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 329–31.
- 18 Anderson FE. Pityriasis rubra pilaris treated with methotrexate. *Aust J Dermatol* 1966; 8: 183–5.
- 19 Artik S, Kuhn A, Neumann NJ et al. [Pityriasis rubra pilaris]. *Hautarzt* 2004; 55: 980–3.
- 20 Artik S, Megahed M, Ruzicka T. [Pityriasis rubra pilaris. Case reports and review of the literature]. *Hautarzt* 2003; 54: 858–63.
- 21 Auffret N, Quint L, Domart P et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 260–1.

- 22 Bar-Ilan E, Gat A, Sprecher E, Zeeli T. Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris: case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 54–57.
- 23 Barth D, Harth W, Treudler R, Simon JC. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 1071–4.
- 24 Batchelor RJ, Yung A, Merchant W, Goodfield MJ. Pityriasis rubra pilaris as the initial presentation of renal cell carcinoma? *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 442–3.
- 25 Battistella M, Pages C, Demongeot C et al. Pityriasis rubra pilaris with prominent acantholytic dyskeratosis. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 796–7.
- 26 Behr FD, Bangert JL, Hansen RC. Atypical pityriasis rubra pilaris associated with arthropathy and osteoporosis: a case report with 15-year follow-up. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 46–51.
- 27 Berlin JM, Goldberg SM. A rash on the legs and palms. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 294–5.
- 28 Bettley FR. Royal society of medicine. Section of dermatology. *Br J Dermatol* 1967; 79: 115–6.
- 29 Blasdale C, Turner RJ, Leonard N et al. Spontaneous clinical improvement in HIV-associated follicular syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 480–2.
- 30 Blauvelt A, Nahass GT, Pardo RJ, Kerdel FA. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 703–5.
- 31 Bonomo RA, Korman N, Nagashima-Whalen L et al. Pityriasis rubra pilaris: an unusual cutaneous complication of AIDS. *Am J Med Sci* 1997; 314: 118–21.
- 32 Boyd AS, Zemtsov A, Neldner KH. Pityriasis rubra pilaris presenting as subacute cutaneous lupus erythematosus. *Cutis* 1993; 52: 177–9.
- 33 Bravo EA, Carrion L, Paucar SM et al. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris with adalimumab – case report. *Dermatol Online J* 2014; 20: 22374.
- 34 Brown J, Perry HO. Pityriasis rubra pilaris. Treatment with folic acid antagonists. *Arch Dermatol* 1966; 94: 636–8.
- 35 Buss Y, Folster-Holst R. [Erythematous, acraly prominent plaques in a 66 year old woman]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 871–3.
- 36 Byekova Y, Sami N. Successful response of refractory type I adult-onset pityriasis rubra pilaris with ustekinumab and acitretin combination therapy. *J Dermatol* 2015; 42: 830–1.
- 37 Caplan SE, Lowitt MH, Kao GF. Early presentation of pityriasis rubra pilaris. *Cutis* 1997; 60: 291–6.
- 38 Chiu HY, Tsai TF. Pityriasis rubra pilaris with polyarthritis treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 187–8.
- 39 Chowdhary M, Davila U, Cohen DJ. Ustekinumab as an alternative treatment option for chronic pityriasis rubra pilaris. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 46–50.
- 40 Chung PK, Vergunst CE, vander Kuip M. [A girl with desquamation of hands and feet]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158: A7327.
- 41 Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG et al. Adult pityriasis rubra pilaris: a 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 959–64.
- 42 Colmant A, Volle D, Barthelemy H et al. [What is your diagnosis?]. *Pediatrie* 1986; 41: 665–7.
- 43 Conaghan PG, Sommer S, McGonagle D et al. The relationship between pityriasis rubra pilaris and inflammatory arthritis: case report and response of the arthritis to anti-tumor necrosis factor immunotherapy. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1998–2001.
- 44 Coras B, Vogt TH, Ulrich H et al. Fumaric acid esters therapy: a new treatment modality in pityriasis rubra pilaris? *Br J Dermatol* 2005; 152: 388–9.
- 45 Cowen P, O’Keefe R. Pityriasis rubra pilaris and focal acantholytic dyskeratosis. *Australas J Dermatol* 1997; 38: 40–1.
- 46 Cox V, Lesesky EB, Garcia BD, O’Grady TC. Treatment of juvenile pityriasis rubra pilaris with etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: S113–4.
- 47 Cribier B, Welsch M, Heid E. Renal impairment probably induced by etretinate. *Dermatology* 1992; 185: 266–8.
- 48 Davis KF, Wu JJ, Murase JE et al. A. Clinical improvement of pityriasis rubra pilaris with combination etanercept and acitretin therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1597–9.
- 49 de Bast C, Van Opdenbosch L, De Coninck A. [Pityriasis rubra pilaris treated with Ro 10-9359–apropos of 2 cases]. *Dermatologica* 1982; 165: 454–7.
- 50 Demonchy E, Lacour JP, Ortonne JP, Passeron T. Erythema gyratum repens, not always a bad omen for patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 738–9.
- 51 Dessinioti C, Vergou T, Moustou E et al. Long-term infliximab treatment for refractory type III juvenile pityriasis rubra pilaris. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 599–600.
- 52 Di Stefani A, Galluzzo M, Talamonti M et al. Long-term ustekinumab treatment for refractory type I pityriasis rubra pilaris. *J Dermatol Case Rep* 2013; 7: 5–9.
- 53 Dicken CH. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 297–301.
- 54 Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 997–9.
- 55 Doughty LE, Wells MJ, Stetson CL. Pityriasis rubra pilaris with epidermolytic hyperkeratosis. *Journal of drugs in dermatology: J Drugs Dermatol* 2008; 7: 978–9.
- 56 Drosou A, Kirsner RS, Welsh E et al. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 382–6.
- 57 Duncan KO, Imaeda S, Milstone LM. Pneumocystis carinii pneumonia complicating methotrexate treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 276–8.
- 58 Durairaj VD, Horsley MB. Resolution of pityriasis rubra pilaris-induced cicatricial ectropion with systemic low-dose methotrexate. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 709–10.
- 59 Eastham AB, Femia AN, Qureshi A, Vleugels RA. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA dermatology* 2014; 150: 92–4.
- 60 Ertam I, Sezgin AO, Kazandi A et al. A case of juvenile pityriasis rubra pilaris: could varicella be an aetiological agent? *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e1012–3.
- 61 Eytan O, Sarig O, Sprecher E, van Steensel MA. Clinical response to ustekinumab in familial pityriasis rubra pilaris caused by a novel mutation in CARD14. *Br J Dermatol* 2014; 171: 420–2.
- 62 Fabries P, Girault PY, de Biasi C, Lightburne E. [Rough erythematous-squamous dermatosis with orange palms]. *Presse med* 2015; 44: 549–52.

- 63 Feldmeyer L, Mylonas A, Demaria O et al. Interleukin 23-Help-er T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris. *JAMA dermatology* 2017; 153: 304–8.
- 64 Fiallo P, Tagliapietra AG, Santoro G. Arthropathic pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1154–5.
- 65 Fleissner J, Happle R. Etretinate in the treatment of juvenile pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 1981; 117: 749–50.
- 66 Funatsu S, Maejima H, Amoh Y et al. Pityriasis rubra pilaris followed by severe herpes simplex 2 infection. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 720–1.
- 67 Gajinov ZT, Matic MB, Duran VD et al. Drug-related pityriasis rubra pilaris with acantholysis. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70: 871–3.
- 68 Garcovich S, Di Giampetruzzi AR, Antonelli G et al. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 881–4.
- 69 Gauci ML, Jachiet M, Gottlieb J et al. Successful treatment of type II pityriasis rubra pilaris with secukinumab. *JAAD Case Reports* 2016; 2: 462–4.
- 70 Gebauer K, Singh G. Resolving pityriasis rubra pilaris resembling erythema gyratum repens. *Arch Dermatol* 1993; 129: 917–8.
- 71 Gelmetti C, Schiuma AA, Cerri D, Gianotti F. Pityriasis rubra pilaris in childhood: a long-term study of 29 cases. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 446–51.
- 72 Gemmeke A, Schonlebe J, Koch A, Wollina U. Pityriasis rubra pilaris – a retrospective single center analysis over eight years. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 439–44.
- 73 Genereux AD, Wetter DA. Widespread erythematous skin eruption. *J Fam Pract* 2017; 66: 181–3.
- 74 Ghazi A, Laso-Dosal F. Cyclosporin A and pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 181.
- 75 Gilgor RS, Chiramonti A, Goldsmith LA, Lazarus GS. Evaluation of 13-cis retinoic acid in lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris and Darier's disease. *Cutis* 1980; 25: 380–1, 85.
- 76 Goldsmith LA, Weinrich AE, Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 710–5.
- 77 Gomez M, Ruelas ME, Welsh O et al. Clinical improvement of pityriasis rubra pilaris with efalizumab in a pediatric patient. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 337–9.
- 78 Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga A, Vera Casano A, Sanz Trelles A. [Pityriasis rubra pilaris with focal acantholytic dyskeratosis during treatment with imiquimod 5 % cream]. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 898–900.
- 79 Gonzalez-Lopez A, Velasco E, Pozo T, Del Villar A. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 931–4.
- 80 Gregoriou S, Chiolou Z, Stefanaki C et al. Pityriasis rubra pilaris presenting with an abnormal autoimmune profile: two case reports. *J Med Case Rep* 2009; 3: 123.
- 81 Guedes R, Leite L. Therapeutic hotline. Treatment of pityriasis rubra pilaris with etanercept. *Dermatol Ther* 2011; 24: 285–6.
- 82 Gul U, Gonul M, Kilic A et al. A case of pityriasis rubra pilaris associated with sacroileitis and autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 889–90.
- 83 Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 339–50.
- 84 Hanke CW, Steck WD. Childhood-onset pityriasis rubra pilaris treated with methotrexate administered intravenously. *Cleve Clin Q* 1983; 50: 201–3.
- 85 Happle R, van de Kerkhof PC, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica* 1987; 175 (Suppl 1): 107–24.
- 86 Hausteil UF, Schulze P, Sonnichsen N. [Long-term treatment of the erythrodermic form of pityriasis rubra pilaris using methotrexate]. *Dermatol Monatsschr* 1972; 158: 655–9.
- 87 Herbst RA, Vogelbruch M, Ehnis A et al. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 574–5.
- 88 Hoiberg M, Bygum A. [Pityriasis rubra pilaris. A characteristic but rare skin disease]. *Ugeskrift for laeger* 2004; 166: 2909–10.
- 89 Hong JB, Chiu HC, Wang SH, Tsai TF. Recurrence of classical juvenile pityriasis rubra pilaris in adulthood: report of a case. *Br J Dermatol* 2007; 157: 842–4.
- 90 Howe K, Foresman P, Griffin T, Johnson W. Pityriasis rubra pilaris with acantholysis. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 270–4.
- 91 Humme D, Beyer M, Rowert-Huber HJ et al. [CD30-positive anaplastic large cell T-cell lymphoma developing during immunosuppressive therapy of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab]. *Hautarzt* 2013; 64: 190–4.
- 92 Hunter GA, Forbes IJ. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol* 1972; 87: 42–5.
- 93 Irajil F, Siadat AH. Pityriasis rubra pilaris following exposure to dolomite. *J Res Med Sci* 2013; 18: 621–2.
- 94 Iredale HE, Meggitt SJ. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 36–8.
- 95 Kanerva L, Lauharanta J, Niemi KM, Lassus A. Ultrastructure of pityriasis rubra pilaris with observations during retinoid (tretinate) treatment. *Br J Dermatol* 1983; 108: 653–63.
- 96 Kao GF, Sulica VI. Focal acantholytic dyskeratosis occurring in pityriasis rubra pilaris. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 172–6.
- 97 Karadag AS, Kavala M, Ozlu E et al. Erythrodermic pityriasis rubra pilaris: Dramatic response to infliximab therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82: 112.
- 98 Kawara S, Miyake M, Oiso N, Kawada A. Pityriasis rubra pilaris with preceding cytomegalovirus infection. *Dermatology* 2009; 219: 350–2.
- 99 Kerr AC, Ferguson J. Type II adult-onset pityriasis rubra pilaris successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1055–6.
- 100 Kim BR, Chae JB, Park JT et al. Clinical remission of pityriasis rubra pilaris with adalimumab in an adolescent patient. *J Dermatol* 2015; 42: 1122–3.
- 101 Kim JH, Park MC, Kim SC. Etanercept-induced clinical remission of type II pityriasis rubra pilaris with rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 399–400.
- 102 Kirby B, Watson R. Pityriasis rubra pilaris treated with acitretin and narrow-band ultraviolet B (Re-TL-01). *Br J Dermatol* 2000; 142: 376–7.
- 103 Kitayama N, Nakamizo S, Kaku Y et al. Case of pityriasis rubra pilaris with annular pattern as an early manifestation. *J Dermatol* 2017; 44: 478–9.

- 104 Kitzmann AS, Goins KM, Syed NA, Wagoner MD. Bilateral herpes simplex keratitis with unilateral secondary bacterial keratitis and corneal perforation in a patient with pityriasis rubra pilaris. *Cornea* 2008; 27: 1212–4.
- 105 Klein A, Coras B, Landthaler M, Babilas P. Off-label use of fumarate therapy for granulomatous and inflammatory skin diseases other than psoriasis vulgaris: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1400–6.
- 106 Klein A, Szeimies RM, Landthaler M, Karrer S. Exacerbation of pityriasis rubra pilaris under efalizumab therapy. *Dermatology* 2007; 215: 72–5.
- 107 Kloos C, Muller UA, Hoffken K et al. [Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris in metastatic adenocarcinoma without diagnosable primary]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 437–40.
- 108 Knowles WR, Chernosky ME. Pityriasis rubra pilaris. Prolonged treatment with methotrexate. *Arch Dermatol* 1970; 102: 603–12.
- 109 Koehn GG. Dramatic follicular plugging in pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 526–7.
- 110 Krase IZ, Cavanaugh K, Curiel-Lewandrowski C. Treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor apremilast. *JAMA dermatology* 2016; 152: 348–50.
- 111 Kurzydlo AM, Gillespie R. Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris in association with bronchogenic carcinoma. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 130–2.
- 112 Larregue M, Coutard Vant F, Bressieux JM et al. [Acute pityriasis rubra pilaris in children. Treatment with etretinate (Tigason)]. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117: 825–6.
- 113 Lauharanta J, Lassus A. Treatment of pityriasis rubra pilaris with an oral aromatic retinoid (RO 10–9359). *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 461–2.
- 114 Le Bozec P, Janier M, Reygagne P et al. [Pityriasis rubra pilaris in a patient with acquired immunodeficiency syndrome]. *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118: 862–4.
- 115 Lee HS, Lee ES. Classic juvenile pityriasis rubra pilaris treated with oral alitretinoin. *Ann Dermatol* 2016; 28: 388–90.
- 116 Lerebours-Nadal L, Beck-Sague CM, Parker D et al. Severe, disfiguring, pityriasis rubra pilaris in a woman in the Dominican Republic: histopathologic diagnosis and response to antiretroviral therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2016; 15: 11–4.
- 117 Lerner VD, Ficarella E, Zanelli M. Ineffectiveness of tumor necrosis factor-alpha blockers and ustekinumab in a case of type IV pityriasis rubra pilaris. *Indian Dermatol Online J* 2015; 6: 207–9.
- 118 Liao WC, Mutasim DF. Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 2005; 141: 423–5.
- 119 Lim JT, Tham SN. Pityriasis rubra pilaris in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 181–4.
- 120 Lin CY, Maurice PD, Cross NB. A case of pityriasis rubra pilaris associated with membranous nephropathy. *Australas J Dermatol* 2013; 54: e1–3.
- 121 Lopez-Ferrer A, Dalmau J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. Pityriasis rubra pilaris triggered by photodynamic therapy with response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents and acitretin. *Cutis* 2014; 93: E6–7.
- 122 Lu R, George SJ, Hsu S. Pityriasis rubra pilaris: failure of combination treatment with acitretin and infliximab. *Dermatol Online J* 2006; 12(4): 18.
- 123 Lwin SM, Hsu CK, Liu L et al. Beneficial effect of ustekinumab in familial pityriasis rubra pilaris with a new missense mutation in CARD14. *Br J Dermatol* 2018; 178(4): 969–72.
- 124 Manoharan S, White S, Gumparthy K. Successful treatment of type I adult-onset pityriasis rubra pilaris with infliximab. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 124–9.
- 125 Marchetti MA, Greer KE. Pityriasis rubra pilaris treated with methotrexate resolving with an erythema gyratum repens-like appearance. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e32–3.
- 126 Mariasy C, Sander DN. Remission of Pityriasis Rubra Pilaris with IL-17A Antagonist Secukinumab. *Austin J Dermatol* 2016; 3: 1063.
- 127 Marks R, Finlay AY, Holt PJ. Severe disorders of keratinization: effects of treatment with Tigason (etretinate). *Br J Dermatol* 1981; 104: 667–73.
- 128 Marrouche N, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Pityriasis rubra pilaris: clinicopathological study of 32 cases from Lebanon. *Int J Dermatol* 2014; 53: 434–9.
- 129 Martin AG, Weaver CC, Cockerell CJ, Berger TG. Pityriasis rubra pilaris in the setting of HIV infection: clinical behaviour and association with explosive cystic acne. *Br J Dermatol* 1992; 126: 617–20.
- 130 Martin Callizo C, Molinero Caturla J, Sanchez Sanchez J, Penin Mosquera RM. Scarring alopecia in classic adult type I pityriasis rubra pilaris. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 955–7.
- 131 Martin KL, Holland KE, Lyon V, Chiu YE. An unusual cluster of circumscribed juvenile pityriasis rubra pilaris cases. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 138–45.
- 132 Mattox AR, Chappell JA, Hurley MY. New-onset vitiligo during long-term, stable infliximab treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 217–9.
- 133 Mecinska-Jundzill K, Bialecka A, Adamska U et al. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 239–42.
- 134 Meyer P, van Voorst Vader PC. Lack of effect of cyclosporin A in pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 272.
- 135 Misery L, Veron I, Saint-Marc T et al. [Pityriasis rubra pilaris in an AIDS patient]. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145: 199–200.
- 136 Mohammed KN. Unresponsiveness to etretinate during anti-convulsant therapy. *Dermatology* 1992; 185: 79.
- 137 Molin S, Ruzicka T. Treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with oral alitretinoin: case report. *Br J Dermatol* 2010; 163: 221–3.
- 138 Mota F, Carvalho S, Sanches M, Selores M. Late onset pityriasis rubra pilaris type IV treated with low-dose acitretin. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2016; 25: 15–7.
- 139 Neess CM, Hinrichs R, Dissemond J, Herrmann G, Poswig A, Servera-Llanras M, Hunzelmann N, Brenneisen P, Meewes C, Krieg T, Scharffetter-Kochanek K. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 209–11.
- 140 Ng SK, Ang CB, Tham A. Kaposi's varicelliform eruption in a patient with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 263.
- 141 Nic Dhonncha E, Fadalla K, Moriarty B et al. High grade follicular lymphoma in a patient receiving adalimumab and methotrexate for pityriasis rubra pilaris. *J Dermatol Treat* 2017; 28(8): 764–5.

- 142 Ohashi H, Takahashi H, Obara M et al. [A case of pityriasis rubra pilaris associated with rapidly progressive finger joint destruction]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27: 407–13.
- 143 O’Kane D, Devereux CE, Walsh MY, Hoey SE. Rapid and sustained remission of pityriasis rubra pilaris with adalimumab treatment. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: e155–6.
- 144 Oxholm A, Thomsen K, Menne T. Squamous cell carcinomas in relation to cyclosporin therapy of non malignant skin disorders. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 89–90.
- 145 Paganelli A, Ciardo S, Odorici G et al. Efficacy of ustekinumab after failure of infliximab CT-P13 in a HLA-Cw6-positive patient affected by pityriasis rubra pilaris: monitoring with reflectance confocal microscopy (RCM) and optical coherence tomography (OCT). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e249–e51.
- 146 Pampin A, Gomez-de la Fuente E, Caro Gutierrez MD, Lopez-Estebarez JL. Successful treatment of atypical adult pityriasis rubra pilaris with oral alitretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e105–6.
- 147 Paravina M, Ljubenovic M, Binić I et al. Pityriasis Rubra Pilaris: A Report of Two Cases and Literature Review. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*. 2015; 7: 181–94.
- 148 Parish LC, Woo TH. Pityriasis rubra pilaris in Korea. Treatment with methotrexate. *Dermatologica* 1969; 139: 399–403.
- 149 Peck GL, Yoder FW. Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatoses with an oral synthetic retinoid. *Lancet* 1976; 2: 1172–4.
- 150 Peck GL, Yoder FW, Olsen TG et al. Treatment of Darier’s disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne, and basal cell carcinoma with oral 13-cis-retinoic acid. *Dermatologica* 1978; 157 (Suppl 1): 11–2.
- 151 Popova L, Darlenski R, Tsankov N. Penicillin and vitamin A as possible therapeutic agents in pityriasis rubra pilaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 354–6.
- 152 Quenan S, Kaya G, Laffitte E. Pityriasis rubra pilaris and transitional meningioma: a fortuitous association? *Eur J Dermatol* 2015; 25: 273–4.
- 153 Risch J, Ashton RE, Lowe NJ, Chalet M. 13-cis-retinoic acid for dyskeratinizing diseases – clinicopathological responses. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 472–83.
- 154 Rosenbach A, Lowe NJ. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1346–8.
- 155 Ruiz Villaverde R, Sanchez Cano D. Successful treatment of type 1 pityriasis rubra pilaris with ustekinumab therapy. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 630–1.
- 156 Ruiz-Genao DP, Lopez-Estebarez JL, Naz-Villalba E et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 552–3.
- 157 Ruzzetti M, Saraceno R, Carboni I et al. Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 117–8.
- 158 Sanchez MR, Ross B, Rotterdam H et al. Retinoid hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 853–8.
- 159 Sanchez-Regana M, Fuentes CG, Creus L et al. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection: a part of the spectrum of HIV-associated follicular syndrome. *Br J Dermatol* 1995; 133: 818–9.
- 160 Schimpf A. [Systemic use of an aromatic derivative of vitamin A acid (Ro 10–9359) in psoriasis and keratosis]. *Z Hautkr* 1976; 51: 265–75.
- 161 Schmitt L, Inhoff O, Dippel E. Oral alitretinoin for the treatment of recalcitrant pityriasis rubra pilaris. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 85–8.
- 162 Schreml S, Zeller V, Babilas P et al. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 792–3.
- 163 Schuster D, Pfister-Wartha A, Bruckner-Tuderman L, Schempp CM. Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with secukinumab. *JAMA dermatology* 2016; 152: 1278–80.
- 164 Schwengle LE, Rampen FH. Eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic pityriasis rubra pilaris. Possible role of retinoid therapy. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 443–5.
- 165 Seckin D, Tula E, Ergun T. Successful use of etanercept in type I pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2008; 158: 642–4.
- 166 Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK et al. Efficacy of isotretinoin in pityriasis rubra pilaris: unapproved use. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1238–40.
- 167 Stacey SK, Novek SJ, Maddox CL. Pityriasis rubra pilaris in a 3-year-old male. *Military medicine* 2016; 181: e298–301.
- 168 Tannenbaum CB, Billick RC, Srolovitz H. Multiple cutaneous malignancies in a patient with pityriasis rubra pilaris and focal acantholytic dyskeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 781–2.
- 169 Terasaki K, Kanekura T, Saruwatari H, Kanzaki T. Classical juvenile pityriasis rubra pilaris in a patient with Down syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 49–51.
- 170 Terheyden P, Hofmann UB, Hamm H, Brocker EB. [Erythroderma after corticosteroid withdrawal in papulosquamous dermatosis in children. Diagnosis: pityriasis rubra pilaris, classic juvenile type]. *Hautarzt* 2001; 52: 1058–61.
- 171 Tholke A, Feller G, Schadendorf D, Goerdts S. [Acute juvenile pityriasis rubra pilaris in a 2-year-old child]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 357–9.
- 172 Torres Peris V, Aloy Pantin M, Capella Perez C, Castells Rodelas A. [Erythrodermic pityriasis rubra pilaris]. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1981; 9: 423–8.
- 173 Traupe H, Happle R. Etretnate therapy in children with severe keratinization defects. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 166–9.
- 174 Usuki K, Sekiyama M, Shimada T et al. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology* 2000; 200: 324–7.
- 175 van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PC. Extensive extraspinal hyperostoses after long-term oral retinoid treatment in a patient with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 322–5.
- 176 Varma S, Logan RA. Exanthematic pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 1999; 141: 769–71.
- 177 Vasher M, Smithberger E, Lien MH, Fenske NA. Familial pityriasis rubra pilaris: report of a family and therapeutic response to etanercept. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 844–50.
- 178 Vergilis-Kalner IJ, Mann DJ, Wasserman J et al. Pityriasis rubra pilaris sensitive to narrow band-ultraviolet B light therapy. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 270–3.
- 179 Vujic I, Richter L, Bartsch K et al. Pityriasis rubra pilaris types 1 and 2: different responses to treatment with TNF-alpha antagonists. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 895–6.
- 180 Walling HW, Swick BL. Pityriasis rubra pilaris responding rapidly to adalimumab. *Arch Dermatol* 2009; 145: 99–101.

- 181 Wassef C, Lombardi A, Rao BK. Adalimumab for the treatment of pityriasis rubra pilaris: a case report. *Cutis* 2012; 90: 244–7.
- 182 Wcislo-Dziadecka D, Brzezinska-Wcislo L, Krauze E, Lis-Swiety A. [Diagnostic and therapeutic difficulties in pityriasis rubra pilaris – case report]. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 19: 667–70.
- 183 Wetzig T, Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 202–3.
- 184 Wohlrab J, Kreft B. Treatment of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab. *Br J Dermatol* 2010; 163: 655–6.
- 185 Yang CC, Shih IH, Lin WL et al. Juvenile pityriasis rubra pilaris: report of 28 cases in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 943–8.
- 186 Yun CH, Kim JS, Ryu HR et al. Circumscribed juvenile pityriasis rubra pilaris responsive to alitretinoin. *Dermatol Ther* 2016; 29: 81–3.
- 187 Zabel M, Panteleos D. [Multiple basalomas in pityriasis rubra pilaris]. *Hautarzt* 1979; 30: 537–9.
- 188 Zhang XB, Luo Q, Li CX et al. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 221–8.
- 189 Zhang YH, Zhou Y, Ball N et al. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. *J Cutan Med Surg* 2010; 14: 185–8.
- 190 Zirbs M, Kigitsidou E, Seifert F et al. Successful treatment with infliximab despite positive tuberculosis ELISpot results in a patient with pityriasis rubra pilaris taking prophylactic isoniazid. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 808–9.
- 191 Bragg J, Witkiewicz A, Orlow SJ, Schaffer JV. Pityriasis rubra pilaris, type IV. *Dermatol Online Journal* 2005; 11: 14.
- 192 Aragon-Miguel R, Prieto-Barrios M, Calleja-Algarra A et al. Refractory pityriasis rubra pilaris with good response after treatment with ustekinumab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(2): 213–5.
- 193 Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C et al. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Results of an open study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 982–6.
- 194 Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 162–9.
- 195 Koch L, Schoffl C, Aberer W, Massone C. Methotrexate treatment for pityriasis rubra pilaris: a case series and literature review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 501–5.
- 196 Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 612–18 e6.
- 197 Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 29–37.
- 198 Ellis CN, Fradin MS, Messana JM et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277–84.