

Diplomarbeit

Parodontitis: eine orale Manifestation der Psoriasis?

eingereicht von

Alexander Hirtenfelder

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Peter Wolf

und

FA Dr. Clemens Painsi

Graz, 23.11.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.11.2017

Alexander Hirtenfelder eh

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei den Herren Univ.Prof. Dr. Peter Wolf, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz und FA Dr. Clemens Painsi, Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, für die kompetente Betreuung und hilfreiche Unterstützung bei meiner Diplomarbeit bedanken.

FA Dr. Clemens Painsi erwies sich während meiner Famulatur als Medizinstudent an der Dermatologischen Abteilung in Klagenfurt 2016 (und darüber hinaus) nicht nur als Motivator, Recherchen über eine mögliche Verbindung zwischen Psoriasis und Parodontitis anzustellen, sondern auch als Mentor und Motor für meine Diplomarbeit. Hervorragende Unterstützung und wissenschaftliche Betreuung erfuhren wir dabei von Univ.Prof. Dr. Peter Wolf, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz und von Mag.rer.nat. Dr.techn. Franz Quehenberger.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch noch bei meinen Eltern bedanken, welche mir eine unbeschwerte und schöne Studienzeit ermöglichten.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Parodontitis und Psoriasis sind chronisch-entzündliche Erkrankungen mit zahlreichen überlappenden Charakteristika. Überschneidungen zeigen sich bei den Triggerfaktoren (z.B. Rauchen, Stress), im Muster und der Verteilung der entzündlichen Mediatoren (mit erhöhten IL-17- und TNF- α -Spiegeln) und Zellen (wie $\gamma\delta$ -T-Zellen, TH17-Zellen, dendritischen Zellen und neutrophilen Granulozyten) sowie in der erhöhten Rate an Komorbiditäten (wie metabolischen, kardiovaskulären und autoinflammatorischen Erkrankungen). Darüber hinaus weisen jüngste Studien auf eine signifikant höhere Parodontitis-Rate bei PatientInnen mit Psoriasis im Vergleich zur Normalbevölkerung hin.

Ziel:

Das Ziel dieser Arbeit war es, die bestehende Evidenz für den Zusammenhang zwischen Psoriasis und Parodontitis zu erweitern und möglicherweise auch potentielle Risikofaktoren für eine mit Psoriasis assoziierte Parodontitis zu identifizieren.

Material und Methoden:

Bei PatientInnen mit exazerbierter Psoriasis und PatientInnen mit chronisch spontaner Urticaria (CSU) wurde zwischen 01/2007 und 02/2016 an der Dermatologischen Abteilung des Klinikum Klagenfurt routinemäßig eine dentale Fokalsuche durchgeführt. Die Odds-Ratio (OR) zwischen Psoriasis und Parodontitis wurde in einem Fall-Kontroll-Studiendesign mit CSU-PatientInnen als Vergleichsgruppe bestimmt. Potentielle Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Psoriasis-Subtyp, Ausgangs-PASI (Psoriasis Area and Severity Index), Psoriasis-Familienanamnese, Body Mass Index (BMI) und Anzahl der Komorbiditäten wurden durch logistische Regression auf statistische Signifikanz ($p \leq 0,05$) untersucht. Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission Kärnten mit der Ethikkommissionsnummer MZ 04/16 genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Ergebnisse:

Die statistische Analyse zeigte eine erhöhte Parodontitis-Prävalenz bei Psoriasis-PatientInnen im Vergleich zu CSU-PatientInnen mit einer OR von 3,76 [95% CI

1,60-10,27, p 0,001]. In der Analyse der Psoriasis-Subtypen war der inverse Typ - mit Befall der intertriginösen Areale - signifikant mit dem Bestehen einer Parodontitis assoziiert (OR von 5,11 [95% CI 1,36-20,38, p 0,006]).

Diskussion:

Die Ergebnisse dieser Studie erweitern die Evidenz für Psoriasis-assoziierte Parodontitis und konnten erstmalig die Verbindung zwischen dem inversen Subtyp der Psoriasis und einer Parodontitis identifizieren.

Abstract

Background:

Periodontitis and psoriasis are chronic inflammatory diseases with numerous overlapping characteristics. Overlaps exist in the trigger factors (e.g. smoking, stress), in the composition of the inflammatory mediators (e.g. elevated IL-17 and TNF- α levels) and cells (e.g. $\gamma\delta$ -T cells, TH₁₇ cells, dendritic cells and neutrophilic granulocytes) as well as in the increased rate of comorbidities (e.g. metabolic, cardiovascular, and autoinflammatory diseases). In addition, recent studies suggest a significant higher rate of periodontitis in psoriasis patients compared to the normal population.

Aim:

The aim of this study was to extend the evidence for the link between psoriasis and periodontitis as well as to identify potential risk factors for psoriasis-associated periodontitis.

Methods:

In exacerbated psoriasis patients and chronic spontaneous urticaria (CSU) patients a dental focal search was routinely performed between 01/2007 and 02/2016 at the Department of Dermatology, State Hospital Klagenfurt. The odds ratio (OR) between psoriasis and periodontitis was determined in a case-control study design with CSU patients as a control group. Potential risk factors such as age, gender, disease duration, psoriasis subtype, initial PASI, family psoriasis, body mass index (BMI), and number of comorbidities were examined for statistical significance ($p \leq 0.05$) by logistic regression. The study protocol was approved by the accountable ethics committee of the Federal State of Carinthia (application number MZ 04/16). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Results:

Statistical analysis showed an increased prevalence of periodontitis in psoriasis patients compared to CSU patients with an OR of 3.76 [95% CI 1.60-10.27, p 0.001]. In the analysis of the subtypes of psoriasis, the inverse type, with the involvement of the intertriginous areas, was strongly associated with periodontitis (OR of 5.11 [95% CI 1.36-20.38, p 0.006]).

Discussion:

The results of this study extend the evidence for psoriasis-associated periodontitis and could identify for the first time the link between the inverse subtype of psoriasis and periodontal disease.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	X
1. Einleitung	1
2. Psoriasis	2
2.1 Geschichtlicher Hintergrund	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Komorbiditäten	3
2.4 Ätiopathogenese	4
2.5 Genetik	5
2.6 Histopathologie	5
2.7 Provokationsfaktoren	6
2.8 Klinik	7
2.9 Klinische Diagnostik	7
2.9.1 Labor	8
2.9.2 Klinische Erscheinungsformen	8
2.9.2.1 Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ	8
2.9.2.2 Psoriasis guttata	10
2.9.2.3 Intertriginöse Psoriasis	11
2.9.2.4 Genitale Psoriasis	12
2.9.2.5 Nagelpsoriasis	12
2.9.2.6 Psoriatische Erythrodermie	16
2.9.2.7 Pustulöse Psoriasis	16
2.9.2.7.1 Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch)	16
2.9.2.7.2 Pustulosis palmoplantaris (PPP)	17
2.9.2.7.3 Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)	17

2.9.2.8 Psoriasisarthritis (PsA)	18
3. Leidensdruck bei Psoriasis	19
3.1 Beurteilung der Lebensqualität bei Psoriasis	22
3.2 Bestimmung des Schweregrades der Psoriasis vulgaris	23
3.3 Therapie	24
3.3.1 Therapieziele	24
3.3.2 Therapieoptionen	24
3.3.2.1 Topische Therapie	25
3.3.2.2 Systemische Therapie	26
3.3.2.2.1 Biologika	26
3.3.3 Versorgungssituation	27
4. Parodontitis	27
4.1 Pathogenese der Parodontitis	28
4.2 Parodontitis bei systemischen Erkrankungen	29
5. Psoriasis und Parodontitis	30
6. Ziel der Studie	31
7. Methoden	32
8. Statistische Datenanalyse	32
9. Ergebnisse	33
10. Diskussion	36
11. Beiträge	38
12. Literatur- und Quellenverzeichnis	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
AMP	Antimikrobielle Peptide
AV	Attachmentverlust
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CRP	C-reaktives Protein
CSU	chronisch spontane Urticaria
DDG	Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSQL	Dermatology Specific Quality of Life
DQOLS	Dermatology Quality of Life Scales
EGF	Epidermal Growth Factor
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN- α	Interferon alpha
IFN- γ	Interferon gamma
KHK	Koronare Herz-Krankheit
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDI	Psoriasis Disability Index
PGA	Physician Global Assessment
PPP	Pustulosis palmoplantaris
PsA	Psoriasisarthritis
PsoRA	Psoriasis Registry Austria
PSORS	Psoriasis Susceptibility Gene
PUVA	Psoralen plus UV-A
QUAVIDERM	Qualita di Vita Italiana in Dermatologia
QOL	Quality of Life
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Plaque-Psoriasis mit Befall der unteren Extremitäten</i>	9
<i>Abbildung 2: Psoriasis guttata</i>	10
<i>Abbildung 3: Intertriginöse Psoriasis</i>	11
<i>Abbildung 4: „Ölflecken“ und Leukonychie</i>	14
<i>Abbildung 5: Tüpfelnägel</i>	14
<i>Abbildung 6: Onycholyse</i>	15
<i>Abbildung 7: Subunguale Hyperkeratose</i>	15
<i>Abbildung 8: Flussdiagramm der Patienten</i>	33

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Lokalthérapeutika in der Psoriasis-Therapie</i>	25
<i>Tabelle 2: Systemtherapeutika in der Psoriasis-Therapie</i>	26
<i>Tabelle 3: Biologika in der Psoriasis-Therapie</i>	26
<i>Tabelle 4: Psoriasis-Krankheitseigenschaften der PsoRA-Untergruppe von 72 Patienten</i>	34
<i>Tabelle 5: Odds-Ratio für Parodontitis bei Psoriasis</i>	35

1. Einleitung

Die Psoriasis ist eine T-Zell-vermittelte autoinflammatorische Multi-Systemerkrankung mit einem akut-exanthematischen oder chronisch-stationären Verlauf. Eine familiäre Häufung wird beobachtet und deutet auf eine polygenetische Disposition hin. Der Erkrankungsbeginn ist typischerweise das frühe Erwachsenenalter (1). Die nicht-pustulöse Psoriasis wird anhand von Erkrankungsalter, Familienanamnese und HLA-Assoziation in zwei Typen unterteilt:

Typ-1-Psoriasis und Typ-2-Psoriasis:

Charakteristisch für die Typ-1-Psoriasis ist der frühe Krankheitsbeginn (<40. Lebensjahr) mit dem Gipfel der Erstmanifestation in der 2. Lebensdekade. So beträgt die Prävalenz bei Kindern im 13. Lebensjahr bereits 1% (109). In der Regel besteht eine familiäre Häufung und eine Assoziation mit HLA-Cw6. Der Krankheitsverlauf ist oft schwer (1,108).

Die Typ-2-Psoriasis hat einen späten Beginn (>40. Lebensjahr) und der Gipfel der Erstmanifestation liegt in der 5. - 6. Lebensdekade. Eine familiäre Häufung und ein signifikanter Bezug zum HLA-Allel sind nicht vorhanden (1,108).

Neben der typischen Psoriasis vulgaris mit scharf begrenzten, silbrig-weiß schuppenden, erythemat-squamösen Plaques werden weitere klinische Subtypen, wie z.B. die Psoriasis guttata (mit kleineren, „tropfenförmigen“ Hautveränderungen), die intertriginöse Psoriasis sowie die pustulösen Formen der Psoriasis beschrieben (1).

Die Psoriasis ist mit vielen Komorbiditäten (2) assoziiert (3,4,5,6,7,8,9) (siehe Seite 3). Die Komorbiditäten stehen mit Intensität und Dauer der psoriatischen Erkrankung im Zusammenhang (1,9). Die Psoriasis führt oft nicht nur zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (10), sondern auch zu einer Verkürzung der Lebenserwartung (11,16).

2. Psoriasis

2.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die Geschichte der Psoriasis reicht bis ins Altertum zurück. Schon im dritten Buch Mose finden sich erste Schilderungen zur Psoriasis. Als Erstbeschreiber gilt jedoch der griechische Arzt Hippokrates (* um 460 v.Chr. auf Kos, † um 370 v.Chr. in Larisa, Thessalien). Der Begriff „Psoriasis“ selbst geht auf den griechischen Arzt Galen (* um 130 in Pergamon, † um 215 in Rom) zurück, welcher damit die Schuppenbildung im Augen- und Genitalbereich beschrieb.

Die damaligen Ärzte machten keine Unterschiede zwischen Lepra, Scabies und Psoriasis. Die Bevölkerung fürchtete sich vor Ansteckung und grenzte alle an Hautkrankheiten leidenden Menschen als „Aussätzig“ aus.

Anfang des 19. Jahrhunderts wurde vom britischen Arzt Robert Willan (* 12. November 1757 in Yorkshire; † 7. April 1812 auf Madeira) erstmalig der Krankheitsverlauf der Psoriasis beschrieben und die Psoriasis von der Lepra abgegrenzt. Die Psoriasis wird seither als eigenständige Krankheit betrachtet (1).

2.2 Epidemiologie

Die Psoriasis ist in der westlichen Welt eine relativ häufige Erkrankung. Die Prävalenz der Psoriasis wird in den westlichen Nationen mit 1,5-2% der Bevölkerung angegeben (12,13,14). Allein in Deutschland gibt es über 1,5 Millionen PatientInnen (13).

In Abhängigkeit von der geografischen Region und der ethnischen Zugehörigkeit variiert das Auftreten der Psoriasis. Die höchste Prävalenzrate konnte bei Kaukasiern erhoben werden, gefolgt von Asiaten und Menschen mit Hauttyp IV-V. Bei den indigenen Völkern sowie bei Samoanern stellt die Psoriasis eine Rarität dar (1).

Die Psoriasis tritt bei Männern und Frauen gleich oft auf und weist damit auf keine Geschlechtsspezifität hin (11,16).

2.3 Komorbiditäten

Die Psoriasis wird heute als chronische autoinflammatorische Multi-Systemerkrankung verstanden (11). Der multisystemische Charakter erklärt sich durch eine Vielzahl von Begleiterkrankungen. Bei Psoriasis-PatientInnen sind signifikant höhere Raten an Herz-/Kreislauf- und Gefäßerkrankungen (koronare Herzkrankheit / KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen) (6,7,8,9), rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn) und metabolischem Syndrom (Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas) (3,4,5) beobachtbar. Psoriasis-PatientInnen weisen darüber hinaus auch ein erhöhtes Risiko für chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen und peptische Ulcera auf. Etwa jede/r fünfte Psoriasis-PatientIn entwickelt im Laufe seiner Erkrankung eine Psoriasisarthritis (PsA) (3,11). Ein Zusammenhang zwischen Psoriasis und bestimmten psychischen Störungen, wie Affektstörungen und Depression, wird vermutet (11,15).

Die genannten Komorbiditäten treten selbst bei PatientInnen mit leichter Psoriasis auf, das Risiko für ein Auftreten von Komorbiditäten nimmt jedoch mit dem Schweregrad der Psoriasis zu (1,9). Bei PatientInnen mit schwerer Schuppenflechte konnte eine um drei bis vier Jahre verkürzte Lebenserwartung nachgewiesen werden (11).

2.4 Ätiopathogenese

Die Krankheitsursache der Psoriasis ist trotz intensiver Forschung ungeklärt, eine genetische Prädisposition aufgrund familiärer Häufung und belegt durch genetische Studien in den meisten Fällen außer Frage gestellt. Darüber hinaus sind zahlreiche exogene Triggerfaktoren (z.B. Infekte, Rauchen, bestimmte Medikamente), die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen, bekannt (16).

Durch diverse Stimuli werden unterschiedlich differenzierte, dendritische Zellen über Rezeptoren wie Toll-like-Rezeptoren der angeborenen Immunität aktiviert. Signalauslöser sind pathogene Mikroorganismen, eigene DNA nach Komplexbildung mit dem Protein Cathelicidin/LL-37 oder proinflammatorische Zytokine wie IFN- α und TNF- α . Diese führen zu einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion in der Haut, welche eine gesteigerte Keratinozytenproliferation, eine vermehrte Bildung von Chemotaxinen und eine Steigerung der Produktion antimikrobieller Peptide (AMP) hervorruft. Die Interleukine IL-17, -21, -22 und IFN- γ scheinen eine wesentliche Rolle zu spielen. Die starke genetische Assoziation zu HLA-Cw6 spielt wahrscheinlich in der Präsentation bestimmter Autoantigene eine wichtige Rolle. In der Psoriasisplaque werden fast alle bisher beschriebenen AMPs überexprimiert. Dazu zählen Psoriasin, humanes β -Defensin 2 (hBD2) und RNase7. Es wird vermutet, dass eine verstärkte Expression von Chemotaxinen, wie IL-8, zu einer Infiltration von neutrophilen Granulozyten mit sog. Munro'schen Mikroabszessen im Stratum corneum führt. Diese immunologisch vermittelte Entzündung bedingt eine erhebliche Hyperproliferation der basalen Keratinozyten und führt zu einer Akanthose und Hyperparakeratose. Das Resultat ist eine Störung der Epidermopoese, welche sich von 28 Tagen auf 5 Tage verkürzt (1).

2.5 Genetik

Eine über Generationen nachweisbare familiäre Häufung der Psoriasis belegt die genetische Prädisposition in vielen Fällen. Zwillings- und Familienstudien zeigen, dass bei circa 60-70% der PatientInnen eine genetische Komponente nachweisbar ist (16). Die Psoriasis kann also als eine multifaktorielle, polygenetische Erkrankung mit zahlreichen assoziierten Genorten verstanden werden.

Hauptsächlich sind Gene mit Funktionen für die Hautbarriere (z.B. LCE3C, LCE3Bdel, epidermaler Differenzierungskomplex), Gene für die mikrobielle Pathogenerkennung und für die Aktivierung des unspezifischen Immunsystems (z.B. NFKBIA, REL, TYK2, IFIH1, IL28RA, TRAF3IP2) betroffen. Außerdem sind auch Gene für die spezifische Immunaktivierung (z.B. ERAP1, ZAP70, HLA-Klasse 1) und Differenzierung bestimmter Zytokinmuster von T-Lymphozyten (z.B. TRAF3IP2, TYK2, IL12B, IL23A, IL23R) beteiligt (1).

Als „psoriasis susceptibility genes“ (PSORS) werden Gene bzw. Genabschnitte mit signifikanter Assoziation zur Psoriasis bezeichnet. Der bedeutendste Suszeptibilitätsloкус ist PSORS1, welches das Allel HLA-Cw6 beinhaltet. Dieses HLA-Cw6 gilt als Hauptrisikoallel für Psoriasis (1). Das Risiko für die Entstehung einer Psoriasis vulgaris steigt bei heterozygoten AnlageträgerInnen dieses Allels auf das circa 9-fache, bei homozygoten TrägerInnen sogar auf das circa 23-fache an (16,51). Manche PSORS sind auch Risikogene für die Entstehung anderer Erkrankungen und treten beispielsweise gehäuft bei Morbus Crohn auf (1).

2.6 Histopathologie

Bei voller Ausprägung der Psoriasis zeigt sich histologisch eine starke Hyperplasie der Epidermis mit tief ausgezogenen, epidermalen Reteleisten (Akanthose).

Häufig zeigt sich eine kolbenförmige Auftreibung der Papillarkörper (1). Bedingt durch die überschnelle Reifung der Keratinozyten kommt es oft zu einem Verlust des Stratum granulosum (17). Die Verhornung kann parakeratotisch oder hyperkeratotisch sein. Bei länger bestehenden Herden kann sich vielfach ein Stratum granulosum über den Reteleisten mit fokaler Parakeratose bilden. Es zeigen sich in den dermalen Papillen elongierte Kapillaren, welche ektatisch und stark gewunden sind. Ein entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen

und neutrophilen Granulozyten präsentiert sich vor allem paravaskulär und interstitiell in der oberen Dermis. In der Epidermis finden sich vor allem subcorneal und im Bereich von Parakeratoseherden eingewanderte Verbände aus neutrophilen Granulozyten, welche als Munro'sche Mikroabszesse bezeichnet werden (1,17).

2.7 Provokationsfaktoren

Verschiedene Faktoren können eine Erstmanifestation oder einen Schub einer Psoriasis hervorrufen. Als Hauptfaktoren gelten Stress, Medikamente (Lithium, Chloroquin/Hydroxychloroquin, β -Blocker, ACE-Hemmer) und durch Streptokokken verursachte Tonsillitiden (1,18).

Die Infektion durch *Streptococcus pyogenes* spielt dabei in prädisponierten Individuen eine besondere Rolle, da diese sowohl eine Erstmanifestation als auch Rezidive einer Psoriasis auslösen kann. Viele PatientInnen mit Psoriasis entwickeln eine chronische Streptokokkeninfektion oder -kolonisierung. Neben der Streptokokkenangina und -pharyngitis kommen auch eine perianale streptogene Dermatitis, streptogene Vulvovaginitis und Balanoposthitis als mögliche Auslöser psoriatischer Manifestationen in Frage. Bei Bestehen einer floriden Streptokokkeninfektion sollte diese schnellstmöglich saniert werden (19,20). Auch HIV-Infektionen haben das Potential, eine Psoriasis auszulösen.

Bei manchen PatientInnen mit klinisch manifester Psoriasis reicht bereits eine mechanische Provokation in Form einer epidermalen Reizung (z.B. durch Kratzen), um das Auftreten einer Psoriasis-Läsion hervorzurufen (isomorpher Reizeffekt, Köbner-Phänomen) (1). Analog dazu kann bei PatientInnen mit PsA (Psoriasisarthritis) eine verstärkte mechanische Reizung die Progression der Gelenkentzündung fördern. Dieses Phänomen wird als „tiefes Köbner-Phänomen“ (deep Köbner) bezeichnet (21).

2.8 Klinik

Sowohl genetisch als auch klinisch zeigt die Psoriasis ein heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Phänotypen. Der Erkrankungsbeginn zeigt einen Häufigkeitsgipfel in der Jugend und im frühen Erwachsenenalter sowie einen zweiten Häufigkeitsgipfel nach dem 40. Lebensjahr. Die Psoriasis verläuft sowohl zu Beginn als auch im weiteren Verlauf von PatientIn zu PatientIn unterschiedlich und unterscheidet sich in Größe, Konfiguration, Ausprägung und Ausbreitung der Hautveränderungen. Dadurch ergibt sich oft auch ein unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene Therapieformen (1). Am häufigsten tritt jedoch die Psoriasis vulgaris auf (siehe Abschnitt 2.9.2.1), welche circa 80% der PatientInnen betrifft (12).

2.9 Klinische Diagnostik

Die Grundeffloreszenz der Psoriasis ist eine erythemato-squamöse, monomorphe Läsion. Typischerweise zeigen sich scharf begrenzte, rundliche, leicht erhabene Plaques. Unter der silbrig-weißen Schuppung verbirgt sich ein kräftiges Erythem.

Drei Phänomene werden bei mechanischer Entfernung der Schuppen der Psoriasis (z.B. mit einem Holzspatel) beschrieben:

1. Das silbrige Schuppenmaterial lässt sich am Anfang wie Wachs einer Stearinkerze abschilfern („Kerzenwachsphänomen“).
2. Ein weiteres Abkratzen der Schuppen hinterlässt eine letzte intakte Epithelschicht („Phänomen des letzten Häutchens“).
3. Beim Abtragen des letzten Häutchens kommt es zu punktförmigen Blutungen aus den arrodieren Kapillarschlingen der Papillenspitzen („blutiger Tau“). Dies wird als Auspitz-Phänomen bezeichnet und ist ebenso wie die beiden erstgenannten in hohem Maß spezifisch für die Psoriasis (1).

2.9.1 Labor

Eine spezifische Laboruntersuchung zur Sicherung der Diagnose Psoriasis existiert derzeit nicht. Bei Erstvorstellung oder bei Verdacht auf infektiöse Trigger sollten Entzündungsherde ausgeschlossen werden. Ein bakteriologischer Abstrich von den Tonsillen und der Rima ani, sowie eine Bestimmung der streptokokkenspezifischen Serumantikörpertiter (Antistreptolysin O, Anti-DNAse B, Antihyaluronidase) sollten vorgenommen werden, um eine akute oder chronische Streptokokkentonsillitis oder eine perianale streptogene Dermatitis als mögliche infektiöse Auslöser der Psoriasis zu identifizieren. Bei Verdacht auf Psoriasisarthritis sollte eine rheumatologische Abklärung inklusive CRP- und BSG-Bestimmung durchgeführt werden (1).

2.9.2 Klinische Erscheinungsformen

2.9.2.1 Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ

Die Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ ist die häufigste klinische Manifestation der Psoriasis und betrifft circa 80% der PatientInnen (12,22). Charakteristisch für diese Form der Psoriasis sind Plaques in symmetrischer Verteilung an den Prädilektionsstellen. Zu den typischen Prädilektionsstellen zählen behaarter Kopf, (retro)aurikulärer Bereich, Ellenbogen, Umbilikalregion, Sakralregion und das Knie. Die Ausprägung des Befalls kann von wenigen Herden an den Prädilektionsstellen bis hin zu einem generalisierten Befall des nahezu gesamten Integuments variieren. Sehr häufig ist der behaarte Kopf betroffen. Durch die ständige Sichtbarkeit der Schuppung und durch den starken Juckreiz ist der Befall der Kopfhaut sehr belastend für die PatientInnen. Ein Kratzen an den von Psoriasis betroffenen Hautarealen kann eine vernarbende Alopezie mit bleibendem Haarverlust bedingen (1).



Abbildung 1: Plaque-Psoriasis mit Befall der unteren Extremitäten
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)

2.9.2.2 Psoriasis guttata

Die Psoriasis guttata präsentiert sich vor allem im Kindes- und Jugendalter und tritt oft in Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion (v.a. Angina tonsillaris) auf. Charakteristisch für diese Form der Psoriasis sind anfänglich kleinste, punktförmige Erytheme, die im weiteren Verlauf etwa Tropfengröße erreichen und eine zentrale silbrige Schuppung aufweisen. Die Hauteffloreszenzen klingen manchmal spontan ab, können jedoch auch einen chronischen Verlauf nehmen und in eine Psoriasis vulgaris vom chronisch-stationären Plaque-Typ übergehen (1,19).



Abbildung 2: Psoriasis guttata
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)

2.9.2.3 Intertriginöse Psoriasis

Die Psoriasisläsionen treten hierbei vor allem in den Körperfalten, wie den Achselhöhlen, submammär, am Nabel, in der Rima ani, in den Leisten und interdigital auf. Die Herde präsentieren sich hochrot, da durch das okklusive Milieu eine Schuppung ausbleibt. Beschränkt sich der Befall ausschließlich auf die Beugeseiten, nennt man diese Form Psoriasis inversa (1).



Abbildung 3: Intertriginöse Psoriasis
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)

2.9.2.4 Genitale Psoriasis

Eine Psoriasis der Haut im Genitalbereich kann isoliert oder im Rahmen einer Psoriasis inversa der übrigen Haut auftreten. Die Erkrankung präsentiert sich in der Regel durch scharf begrenzte, erythematöse Plaques mit wechselnder Schuppung. Beim Mann kann es zu einem teilweisen oder kompletten Befall der Skrotalhaut, des Penis, des Sulcus coronarius und der Glans penis kommen. Aufgrund des okklusiven Milieus fehlt im Präputialbereich die Schuppung. Ein Vorkommen von Rhagaden und Fissuren, welche häufig mit Juckreiz einhergehen, wird beobachtet. Beim weiblichen Genitale zeigt die Vulva meist symmetrische, silbrig schuppige Plaques, die sich von den Labia majora auf den Mons pubis und die Inguinalregion erstrecken können. Intertriginös bleibt die Schuppung aus, stattdessen findet sich hier meist eine Mazeration. Die genitale Psoriasis unterscheidet sich im Kindes- und Jugendalter nicht wesentlich von der im Erwachsenenalter. Allerdings ist ein Auftreten der Psoriasis im Windelbereich bei Kindern unter 2 Jahren oft die Hauptmanifestation der Erkrankung. Die genitale Psoriasis erzeugt meist einen massiven Leidensdruck bei den Betroffenen, der oft zu erheblichen Problemen in partnerschaftlichen Beziehungen führt (1).

2.9.2.5 Nagelpsoriasis

Die Prävalenz der Nagelpsoriasis liegt bei PatientInnen mit Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ bei über 50%, wobei man die Lebenszeitprävalenz auf 80-90% einschätzt (23). Für viele betroffene PatientInnen stellt eine Nagelbeteiligung im Rahmen der psoriatischen Entzündungsreaktion eine große Belastung dar und kann zu einem erheblichen Leidensdruck mit subjektiv stark verminderter Lebensqualität führen. Die Nagelpsoriasis tritt bei PatientInnen mit PsA häufiger auf (1,24). Eine Nagelbeteiligung ist bei etwa 70% der PatientInnen mit bestätigter PsA nachweisbar (25). Ein Nagelbefall ohne Haut- oder Gelenkbeteiligung betrifft schätzungsweise 5-10% der Psoriasis-PatientInnen (26). Eine Nagelpsoriasis kann auch als Indikator für eine zukünftige Gelenkbeteiligung fungieren (27,28). Eine Querschnittsstudie mit 3531 eingeschlossenen PatientInnen zeigte, dass

eine Nagelpsoriasis signifikant öfter bei längerer Krankheitsdauer, bei Vorliegen einer PsA und einem schwereren Befall der Haut auftritt (29). Das klinische Erscheinungsbild unterscheidet sich je nach betroffener Struktur des Nagelapparates. Psoriasisherde im Bereich der Nagelmatrix oder des Nagelbettes führen zu Nagelveränderungen.

Bei einem Befall der Nagelmatrix zeigen sich charakteristischerweise folgende Manifestationsformen: Tüpfel (viele kleine, trichterförmige Einziehungen der Nagelplatte), Leukonychie (weiße Flecken in der Nagelplatte), rote Flecken der Lunula, transversale Rillen (Beau-Linien), krümeliger Nagelzerfall oder eine Nagelwuchsstörung (Onychodystrophie). Zu den typischen Veränderungen des Nagelbettes zählen die Ölflecken (17), Nagelverfärbungen, Splitterblutungen des distalen Drittels der Nagelplatte, subunguale Hyperkeratosen und distale Onycholysen (Ablösung der Nagelplatte vom Nagelbett). Ölflecken beruhen auf parakeratotischen Arealen inmitten der Nagelplatten, welche gelb-bräunliche, scharf begrenzte Verfärbungen des Nagels hervorrufen (17). Kommt es zu einem ausgeprägten Befall der gesamten Nagelmatrix, führt dies meist zur Onychodystrophie und in weiterer Folge dann zur Onycholyse. Betrifft die Psoriasis die periunguale Region, kann daraus eine psoriatische Paronychie (Nagelbettentzündung) resultieren. Bei gelblichen Verfärbungen, Onycholysen und subungualen Hyperkeratosen sollte differentialdiagnostisch eine Mykose ausgeschlossen werden. Eine Nagelbeteiligung bei Lichen ruber planus, Pityriasis rubra pilaris und Alopecia areata sollte differentialdiagnostisch bei Nagelpsoriasis berücksichtigt werden. Um eine objektive Beurteilung des Schweregrades einer Nagelpsoriasis und eine Erfassung des Krankheitsverlaufes zu ermöglichen, wurden verschiedene Scores entwickelt (52). In klinischen Studien hat sich vor allem der „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) durchgesetzt. Dieser beurteilt die Quadranten der Nägel. Die Veränderungen des Nagelbettes und der Nagelmatrix werden unabhängig voneinander beurteilt. Für jeden Nagel werden Einzelwerte von 0 bis 4 addiert. Dadurch ergibt sich für jede Hand und jeden Fuß ein Maximalscore von 40. Der NAPSI liegt somit für alle Nägel gemeinsam zwischen 0 bis 160. Höhere Werte des NAPSI-Score spiegeln (ähnlich wie beim PASI für die Haut) einen stärkeren Befall der Nägel wider.



Abbildung 4: „Ölflecken“ und Leukonychie
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)



Abbildung 5: Tüpfelnägel
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)



Abbildung 6: Onycholyse
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)



Abbildung 7: Subunguale Hyperkeratose
(Aus dem Archiv der Dermatologischen Abteilung Klagenfurt -
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Painsi)

2.9.2.6 Psoriatische Erythrodermie

Diese Form entwickelt sich meist aus einer Psoriasis vulgaris (sekundäre Erythrodermie) und kann dann über Monate bis Jahre als eigenständiges Krankheitsbild bestehen bleiben. Das gesamte Hautbild präsentiert sich intensiv entzündlich gerötet. Es kommt zu einer ausgeprägten pityriasiformen Abschilferung, da die Schuppung durch die gesteigerte epidermale Regeneration kaum auf der Haut verbleibt. Die psoriatische Erythrodermie kann als eine hochakute entzündliche Form der Psoriasis verstanden werden und geht meist mit Allgemeinsymptomen, ausgeprägtem Krankheitsgefühl, Zeichen systemischer Entzündung sowie peripheren und zentralen Ödemen einher. Außerdem findet sich häufig eine dermatopathische Lymphadenopathie. Im Blutbild zeigt sich typischerweise eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und eine CRP-Erhöhung. Eine Differentialdiagnose stellt das Sézary-Syndrom, ein erythrodermatisch verlaufendes, kutanes T-Zell-Lymphom, dar (1).

2.9.2.7 Pustulöse Psoriasis

2.9.2.7.1 Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch)

Diese hochentzündliche und potentiell lebensbedrohliche Form der Psoriasis geht typischerweise mit einer generalisierten Aussaat von Pusteln, entzündlichen Allgemeinsymptomen, starkem Krankheitsgefühl und Fieber einher. Die ausgeprägte kutane Entzündungsreaktion wird begleitet von einer Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Haut (1,30). Mit wenigen Ausnahmen erkranken vor allem PatientInnen ab der fünften Lebensdekade. Im Kindesalter sind pustulöse Psoriasisformen einschließlich der Psoriasis pustulosa generalisata sehr selten. Mutationen im Gen des IL-36-Rezeptorantagonisten (IL36RN/IL-1F5) wurden als genetische Ursache der Erkrankung festgestellt. Daraus ergeben sich eine abnormale Regulation der Zytokin-Signalkaskade und eine verstärkte Entzündungsantwort. Die Erkrankung verläuft rasch-progredient und beginnt mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber und Schüttelfrost. Innerhalb weniger Stunden bilden sich flächige Erytheme mit dicht stehenden Pusteln von 1-3 mm Durchmesser. Zu Beginn sind die Läsionen auf intertriginöse Areale beschränkt,

breiten sich jedoch im weiteren Verlauf auf Rumpf und Extremitäten aus. Im Labor zeigen sich eine deutliche Leukozytose, eine Hypokalzämie und Hypoalbuminämie sowie eine ausgeprägte Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Auch Entzündungsparameter, wie beispielsweise das C-reaktive Protein (CRP), sind deutlich erhöht. Ein Auftreten von peripheren und zentralen Ödemen wird häufig beobachtet. Bei Ausbleiben einer adäquaten Therapie kann die Krankheit, bedingt durch interkurrente Infekte (v.a. Pneumonie), letal verlaufen (1).

2.9.2.7.2 Pustulosis palmoplantaris (PPP)

Die Pustulosis palmoplantaris verursacht typischerweise sterile Pusteln, schuppige Erytheme und Hyperkeratosen an den Handflächen und Fußsohlen. Diese chronischen Entzündungen können teilweise auch lakunenartig konfluieren. Frauen sind dreimal so häufig wie Männer von dieser Krankheit betroffen. Die PPP gilt als genetisch eigenständige Erkrankung und wird zur akropustulösen Psoriasis gezählt. Ein gehäuftes Auftreten von PPP-Läsionen wird unter TNF- α -Therapie beobachtet (1,30).

2.9.2.7.3 Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

Bei dieser Sonderform der pustulösen Psoriasis kommt es zur Bildung von kleineren Pusteln an den Endgliedern von Fingern und Zehen sowie peri- und subungual. Die Effloreszenzen können flächig konfluieren und bei Fortschreiten nach proximal eine vernarbende Atrophie bzw. Onychodystrophie bis hin zum Nagelverlust bewirken. Dieser Prozess geht oft mit Schmerzen und Juckreiz einher. Nimmt die Erkrankung einen chronischen Verlauf, kann es zur klobig-hypertrophen Umwandlung der Endglieder bis hin zu einer osteolytischen Umwandlung der Akren kommen (1).

2.9.2.8 Psoriasisarthritis (PsA)

Die Psoriasisarthritis gilt als eine komplexe, (Rheumafaktor-)seronegative Entzündung des Bindegewebs- und Stützapparates. Bis zu 70% der Psoriasis-PatientInnen entwickeln eine solche seronegative entzündliche Gelenkentzündung, welche periphere Gelenke, Enthesen und die Wirbelsäule betreffen kann (31).

Die befallenen Gelenke sind typischerweise gerötet, geschwollen und sehr schmerzempfindlich. Die Erkrankung verläuft meist schubweise über Monate bis Jahre und wechselt dabei oft den Gelenksbefall (1,17). Laut einer deutschen Studie von Rauch et al. tritt bei circa 20% der Psoriasis-PatientInnen eine Psoriasisarthritis auf (3). In über 60% der Fälle zeigt sich zuerst die Hautmanifestation, der im Durchschnitt etwa 7 Jahre später die Arthritis folgt. Ein Auftreten der Psoriasisarthritis ohne vorausgegangene Hautbeteiligung wird bei etwa 20% der PsA-PatientInnen beobachtet (Arthritis psoriatica sine psoriase). HLA-B27 ist bei circa 20% der PatientInnen nachweisbar und tritt auch gehäuft bei einer Beteiligung des Achsenskeletts auf. Eine Enthesitis kann ein frühes Merkmal einer beginnenden Psoriasisarthritis darstellen. Wie in den Hautveränderungen sind in der Enthesitis, sowie in der Synovia und Synovialflüssigkeit vermehrt neutrophile Granulozyten sowie T-Zell-reiche Infiltrate nachweisbar. TNF- α und IL-22/-23 sind wie bei der kutanen Inflammation zentrale Mediatoren der Entzündungskaskade bei der psoriatischen Gelenkentzündung. Darüber hinaus sind das Nebeneinander von Knochenabbau (Osteolysen, Erosionen) und Knochenneubildung (Syndesmophyten, Spiculae) auch verdächtig auf eine PsA. Erst in späteren Stadien kommt es zu destruktiven Veränderungen in betroffenen Gelenken, welche typischerweise mit einer Synovitis einhergehen bzw. ihr folgen (1).

Eine ältere Klassifikation, erstbeschrieben von Moll und Wright 1973, unterteilte die PsA in fünf Subtypen. Sie definierten eine Mono- und Oligoarthritis, Polyarthritis, eine distal-interphalangeale (DIP) Form, eine psoriatische Spondylitis und/oder Sacroiliitis und eine Arthritis mutilans (32).

Eine neuere, sensitivere Klassifikation zur Diagnosestellung der Psoriasisarthritis (CASPAR) (33) berücksichtigt folgende Kriterien: eine bestätigte Psoriasis (in der persönlichen Krankengeschichte oder in der Familiengeschichte), eine psoriatische Nageldystrophie (z.B. Onycholyse, Hyperkeratose), ein negatives Rheumafaktor(RF)-Testergebnis, eine Daktylitis (aktuelle oder bisherige Schwellung eines gesamten Fingers) sowie den radiologischen Nachweis einer gelenksnahen Knochenumbildung (33). Bei circa 20% der PatientInnen zeigt sich eine destruktive Arthritis, welche bei etwa 50% der Betroffenen innerhalb von 10 Jahren nach Beginn zur Zerstörung und Deformation von mehr als fünf Gelenken führt (1).

Als wichtige Differentialdiagnosen werden die rheumatoide Arthritis, reaktive Spondylarthritiden (z.B. nach Infektionen mit Arthritis gonorrhoeica, Yersinien), Morbus Reiter sowie die Arthritis urica beschrieben (1).

3. Leidensdruck bei Psoriasis

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Gesundheit ein Zustand vollkommenen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein die Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen (34). Die Lebensqualität ist ein multidimensionales Konzept, umfassend das physische, soziale und emotionale Wohl einer Person (35). In der Medizin spiegelt die Lebensqualität (Quality of life [QOL]) die subjektive Einschätzung des Patienten über die physischen, psychischen und sozialen Auswirkungen der Erkrankung auf sein Wohlbefinden wider. Laut einer US-amerikanischen Studie von Rapp et al. (36) ist das Ausmaß der Einschränkung der Lebensqualität durch eine Psoriasis-Erkrankung vergleichbar mit anderen chronischen und zum Teil auch lebensbedrohlichen Krankheiten (z.B. chronischen Lungenerkrankungen, Herzinfarkt und Krebserkrankungen). Nur bei PatientInnen mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder Depression zeigte sich in dieser Untersuchung eine noch größere Beeinträchtigung der körperlichen und seelischen Gesundheit (16,36). Ein Leben mit Psoriasis, welches mit sozialem Stigmata, reduziertem Selbstwertgefühl, sowie Angst und Depression assoziiert ist, ruft bei den Betroffenen Stress hervor (37). Der Stress kann durch die Erkrankung selbst oder

durch externe psychosoziale Faktoren, wie familiäre Probleme, finanzielle Sorgen etc., hervorgerufen werden. Kimball et al. vermuten, dass der Stress, der durch ein Leben mit Psoriasis erzeugt wird, mit dem psychosozialen Stress, welcher eine Psoriasis exazerbiert, in einem bidirektionalen Zusammenhang steht und somit zu einem Circulus vitiosus führen kann (38). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stress und dem Schweregrad der Psoriasis konnte von Verhoeven et al. verdeutlicht werden (39). Die Psoriasis geht häufig mit Juckreiz einher (40,41,42,43). Dieser kann zu Konzentrationsschwierigkeiten, Änderung der Essgewohnheiten, sexueller Dysfunktion bis hin zur Arbeitsunfähigkeit führen (44,45). 40,8% von 120 befragten PatientInnen gaben in der Studie von Gupta und Gupta an, dass ihre sexuelle Aktivität seit dem Auftreten der Psoriasis abgenommen habe (46). Die Lokalisation der Psoriasisläsionen hat auch eine große Auswirkung auf die physische und psychische Gesundheit der PatientInnen. Betreffen die Läsionen sichtbare Areale wie das Gesicht, die Kopfhaut sowie die Hände, empfinden die PatientInnen die Krankheit als noch einschränkender (47,48). Sie fühlen sich oft entstellt und haben dadurch ein geringes Selbstwertgefühl und Selbstbewusstsein (49,50). An den Handflächen oder Fußsohlen lokalisierte Hautveränderungen führen oft zu Schmerzen, Unbehagen und physischer Aktivitätseinschränkung (53). Eine Beteiligung der Nägel kann alltägliche Aufgaben erheblich erschweren und dadurch psychischen Stress bedingen (54). Auch PatientInnen mit milder Psoriasis können starke Einschränkungen in ihrer Lebensqualität aufweisen. Psychischen Störungen, wie z.B. Angst und Depression, treten bei Psoriasis-PatientInnen (25-43%) verglichen mit der Gesamtbevölkerung (1,6-10%) häufiger auf (55). Diese Belastung der mentalen Gesundheit kann zu Angstzuständen, Depression, emotionalem Kontrollverlust, Wut, Scham sowie Hilflosigkeit bei den Betroffenen führen (56). PatientInnen mit Hautkrankheiten erfahren oft Zurückweisung von anderen Menschen, weil diese sich vor vermeintlicher Ansteckung fürchten. Seltener berührt zu werden erzeugt bei Betroffenen psychisches Leid. 26% der Psoriasis-PatientInnen haben zumindest einmal erlebt, dass andere Personen es absichtlich vermieden, sie zu berühren (57). Psoriasis-PatientInnen weisen somit Probleme in der Selbstwahrnehmung, im Selbstwertgefühl und im Selbstbewusstsein auf (58) und leiden vermehrt unter emotionalem Kontrollverlust, Wut, Scham und Hilflosigkeit (56). Verlegenheit, Scham und das geringe Selbstwertgefühl führen

wiederum zu einer signifikanten Störung der Lebensplanung und zu sozialem Rückzug (59). Die Angst vor der Öffentlichkeit ist bei Psoriasis-PatientInnen stärker ausgeprägt als vergleichsweise bei PatientInnen mit atopischer Dermatitis, Kontaktdermatitis, Akne und Vitiligo (60). Die Krankheitslast führt daher oft zum Meiden der Öffentlichkeit, Esssucht, Rauchen sowie Alkoholabusus. Diese Bewältigungsstrategien führen in weiterer Folge häufig zu Fettleibigkeit und Herz-Kreislaufkrankungen (61). Ein signifikant höherer Body Mass Index (BMI) sowie eine deutlich erhöhte Raucherrate konnten bei Psoriasis-PatientInnen nachgewiesen werden (62,63). Ein gesteigerter Alkoholkonsum wird auch mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung assoziiert (64,65).

PatientInnen mit Psoriasis haben auch geringere Chancen am Arbeitsmarkt und meist ein geringeres Einkommen, was zu finanziellem „Stress“ führen kann (47). Die Therapie einer schweren Psoriasis, welche mit erheblichem zeitlichen und finanziellen Aufwand einhergeht, kann sich ungünstig auf das Beschäftigungsverhältnis zwischen ArbeitgeberIn und ArbeitnehmerIn auswirken und eine enorme finanzielle Bürde für die PatientInnen darstellen (66,67). Eine erhöhte Arbeitslosenquote wird dadurch bei Psoriasis-PatientInnen beobachtet (68). Dieser erhebliche psychische Leidensdruck kann bei Betroffenen zu Suizidgedanken und Suizidvorstellungen bis hin zum Suizid führen (55).

Das Auftreten einer Depression bei Psoriasis-PatientInnen könnte auch zum Teil direkt durch pathophysiologische Prozesse der Psoriasis verursacht werden. So scheinen gesteigerte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine, wie beispielweise TNF- α , an der Entstehung eines entzündlichen Milieus im Zentralnervensystem beteiligt zu sein. Dies könnte beim Entstehungsprozess einer Depression eine zentrale Rolle spielen. Erhöhte TNF- α - Spiegel korrelieren wiederum mit vermehrter Müdigkeit und Erschöpfung. Tying et al. zeigten, dass eine Behandlung mit Etanercept eine signifikante Verbesserung von Depression und Erschöpfung bei Psoriasis-PatientInnen bewirken konnte (69). Bayramgürler et al. beobachteten in einer tierexperimentellen Studie, dass Etanercept angst- und depressionsähnliche Zustände günstig beeinflussen kann (70).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es bei PatientInnen mit Psoriasis zu erheblichen Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität bis hin zur psychosozialen Stigmatisierung kommen kann (71). Der enorme Leidensdruck kann bei PatientInnen zu Depression, Alkoholabusus oder Suizidalität führen (1,72).

3.1 Beurteilung der Lebensqualität bei Psoriasis

Um die Schwere der Krankheitslast bei Psoriasis-PatientInnen beurteilen zu können, sind zahlreiche standardisierte Fragebögen, wie beispielsweise „Dermatology Life Quality Index (DLQI)“ (73), „Skindex“ (74), „Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS)“ (75), „Dermatology Specific Quality of Life (DSQL)“ (76) und „Qualita di Vita Italiana in Dermatologia (QUAVIDERM)“, vorhanden (77). Der Dermatology Life Quality Index (DLQI), welcher 1994 von Andrew Y. Finlay und Gul Karim Khan entwickelt wurde, gilt als der erste spezifische Test, der die subjektive Auswirkung von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität der PatientInnen erfasst (78). Durch das Beantworten zehn persönlicher Fragen, betreffend Beschwerdesymptomatik, tägliche Aktivitäten, Arbeit/Schule, zwischenmenschliche Beziehungen usw., ergibt sich für die Lebensqualität der befragten PatientInnen eine Punktezahl zwischen 0-30. Jede Frage verfügt über dieselben, folgenden vier Antwortmöglichkeiten: „0-keine Einschränkung“, „1-leichte Einschränkung“, „2-deutliche Einschränkung“ sowie „3-sehr schwere Einschränkung“ und erzielt durch Ankreuzen einer Antwort jeweils 0-3 Punkte. Alle gestellten Fragen beziehen sich auf die vorangegangene Woche. Die Punkte der jeweiligen zehn Fragen werden addiert und gesamt betrachtet, folgendermaßen gedeutet: 0-1 = keine Einschränkung, 2-5 = leichte Einschränkung, 6-10 = moderate Einschränkung, 11-20 = sehr große Einschränkung und 21-30 = extrem große Einschränkung der Lebensqualität (78).

Der erste krankheitsspezifische „Quality of Life“-Fragebogen, der für PatientInnen mit Psoriasis entwickelt wurde, war der „Psoriasis Disability Index“ (PDI) (79).

3.2 Bestimmung des Schweregrades der Psoriasis vulgaris

Der jeweilige Schweregrad der Erkrankung bezieht sich auf die befallene Körperoberfläche, die Ausprägung der Schuppung sowie auf Rötung und Induration (Verdickung) der Haut. Etabliert sind die prozentuale Bestimmung der befallenen Körperoberfläche in % BSA (body surface area) und die Errechnung des PASI (psoriasis area and severity index). Der PASI berücksichtigt die Rötung (Erythem), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine (1). Der PASI-Score reicht von 0 bis 72; je höher der Score, desto erheblicher die Schwere der Erkrankung (55).

In klinischen Studien wird oft zusätzlich die standardisierte globale Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung durch den Arzt (physician's global assessment, PGA) angewandt. Anhand des DLQI (dermatology life quality index) wird festgestellt, wie stark die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Erkrankung beeinträchtigt ist. Im Zuge eines Europäischen Konsensus wurde eine leichte Psoriasis als eine solche mit einem BSA <10%, PASI <10 und DLQI <10 und eine mittelschwere bis schwere Psoriasis als eine solche mit BSA >10%, PASI >10 und/oder DLQI >10 festgelegt (1,16,80). Laut Finlay deutet ein Erreichen eines dieser drei Kriterien schon auf eine schwere Psoriasis hin (81).

3.3 Therapie

3.3.1 Therapieziele

Eine zeitgemäße Therapie sollte sich nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin richten, wie diese beispielsweise in der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris beschrieben sind. Parameter wie Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf und Krankheitsaktivität, Vortherapien, Begleiterkrankungen und Begleittherapien, Krankheitslast sowie das Vorhandensein einer Psoriasis-Arthritis sollten in die Auswahl einer geeigneten Therapie miteinbezogen werden (16,82). Eine weitgehende oder idealerweise vollständige Beschwerdefreiheit sollte angestrebt werden. Laut einem Europäischen Konsensus gilt eine Besserung um mindestens 75% des PASI (PASI75) als zufriedenstellender Therapieerfolg (80). Bei Ausbleiben einer Besserung um mindestens 50% des PASI (PASI50) sollte die Behandlungsstrategie modifiziert werden (z.B. Dosiserhöhung, Verkürzung der Administrationsintervalle, Kombinationstherapie oder Umstellung auf eine andere Therapieform) (1,16).

3.3.2 Therapieoptionen

Je nach Schweregrad, klinischer Form sowie individuellen Faktoren werden nach der Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) unterschiedliche Therapieschemata empfohlen.

Bei leichten Formen (mit Herden an Prädilektionsstellen, BSA <10, PASI <10) wird eine topische Therapie mit beispielsweise Dithranol, Kortikoiden, Tazaroten, Teer und/oder Vitamin D3-Derivaten empfohlen (1,16).

Bei PatientInnen mit einem BSA >10% und PASI >10 sollte eine Photo(chemo)therapie oder eine systemische Therapie mit beispielsweise Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Retinoiden oder einem Biologikum in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung können psychosoziale Therapiemaßnahmen und eine Klimatherapie empfohlen werden (16).

Durch den chronischen Verlauf bei unklarer Ätiologie ist meist eine lebenslange, immunsuppressive/modulierende Lokal- oder Systemtherapie erforderlich. Je nach Schweregrad der Erkrankung kommen Lokal-, Photo- und Systemtherapien zum Einsatz.

3.3.2.1 Topische Therapie

Bei einem Körperoberflächenbefall von weniger als 10% sollte eine topische Therapie angewendet werden. Zu den topischen Präparaten in der Psoriasis-therapie zählen Dithranol (Anthralin, Cignolin), Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten, sowie Vitamin D₃-Analoga/Derivate. Zu berücksichtigen ist, dass die Compliance der PatientInnen abnimmt, je mehr Zeit und Medikamente für die topische Applikation erforderlich sind (1,16).

Lokaltherapeutika bei Psoriasis
Dithranol (Anthralin, Cignolin)
Glukokortikosteroide
Steinkohlenteer
Tazaroten
Vitamin D ₃ -Analoga/Derivate

Tabelle 1: Lokaltherapeutika in der Psoriasis-Therapie

3.3.2.2 Systemische Therapie

Bei einer schweren Ausprägung der Psoriasis empfiehlt es sich, eine systemische Therapie einzuleiten. Zugelassene Präparate sind Ciclosporin, Fumarsäureester, Methotrexat, Retinoide, Apremilast sowie Biologika. (TNF-alpha-, IL-12/23- und IL-17-Inhibitoren)(16).

Systemtherapeutika bei Psoriasis
Ciclosporin
Fumarsäureester
Methotrexat
Retinoide
Apremilast
Biologika

Tabelle 2: Systemtherapeutika in der Psoriasis-Therapie

3.3.2.2.1 Biologika

Als Biologika (engl. Biologicals oder Biologic response modifiers) wird eine Gruppe von Medikamenten bezeichnet, die durch gentechnische Methoden hergestellt werden. Zur Produktion biologisch wirksamer Faktoren werden dabei Gene von Menschen, Tieren oder Pflanzen in Zelllinien eingeschleust. Als Hauptgruppen unterschieden werden monoklonale Antikörper, Zytokine und Fusionsproteine (83,84).

Biologika bei Psoriasis
Adalimumab
Brodalumab
Etanercept
Infliximab
Ixekizumab
Secukinumab
Ustekinumab

Tabelle 3: Biologika in der Psoriasis-Therapie

3.3.3 Versorgungssituation

Trotz adäquater Therapie sind laut Patientenbefragungen nur circa 25% der PatientInnen mit ihrer Therapie sehr zufrieden. Ungefähr 50% weisen eine mittlere und die restlichen 25% eine geringe Zufriedenheit mit ihrer Therapie auf (44). Zusätzlich besteht bei bis zu 40% der PatientInnen eine hohe Rate an Adhärenzproblemen bezüglich der Einnahme der verordneten Medikamente (85). Als Ursachen gilt u.a. eine schlechte Verträglichkeit, zu geringe Wirksamkeit, mangelnde Information und Angst der PatientInnen bezüglich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen und der erhebliche (zeitliche) Aufwand (16,72,86).

4. Parodontitis

Schon in der prähistorischen Zeit litten Menschen und Tiere laut bestätigten Funden an lokalisierter oder generalisierter Parodontitis. Hierbei wurde eine entzündliche Knochenresorption sowohl beim Neandertaler (La Chapelle aux Saints) als auch später bei ägyptischen Mumien (Gizeh) nachgewiesen (87). Die Parodontitis ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung der Gingiva, die zu einer Zerstörung des Zahnhalteapparates (Gingiva, Periodontalligament) sowie Reduktion der alveolären Knochendichte (87) mit einem potenziellen Risiko eines bleibenden Zahnverlustes führt (88).

Dieser Prozess geht typischerweise mit einer erheblichen Destruktion des Zahnbetts, verbunden mit unterschiedlich tiefen Parodontaltaschen (3,5->10 mm) und/oder Gingivarezession einher. Dies kann in weiterer Folge zu zunehmendem Knochenverlust, rezidivierenden Parodontalabszessen, Lockerung, Wanderung sowie Verlust eines oder mehrerer Zähne führen. Ein eitriges Sulkusfluid kann als Exsudat bei akuten Schüben auftreten (87). Der entzündlich-resorptive Verlust des Alveolarknochens und des ligamentären Faserapparates ist ein Hauptkriterium der Parodontitis und wird als Befestigungsverlust des Zahnes (Attachmentverlust, AV) bezeichnet (87).

4.1 Pathogenese der Parodontitis

Das pathogenetische Konzept der Parodontitis basiert auf einem komplexen Zusammenspiel des oralen Mikrobioms mit dem Wirtsimmunsystem, das durch genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst wird. Ein Kennzeichen des inflammatorischen Geschehens der Parodontitis ist die Veränderung des Mikrobioms im gingivalen Sulkus. Unter physiologischen Bedingungen kommunizieren symbiotische Mikroorganismen mit den Epithelzellen des gingivalen Sulkus sowie mit den Zellen des Immunsystems, um eine Barriere zu dem umliegenden gingivalen Gewebe zu bewerkstelligen. Ein sehr frühes Ereignis in der Parodontitis-Entstehung ist die Änderung der Bakterienflora (Dysbakterie) mit Bildung eines Biofilms, was die Bakterien für Zellen des Immunsystems schlechter zugänglich macht und diese somit vor Elimination bewahrt. Die Bildung eines Biofilms wird als entscheidender Auslöser und Vortreiber des aggressiven, inflammatorischen und chronischen Krankheitsprozesses bei der Parodontitis angesehen (89).

Des Weiteren stellt das Tabakrauchen einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Parodontitis dar. Rauchen ist mit einem erhöhten alveolaren Knochenverlust, der Entwicklung von Zahntaschen sowie mit einem erhöhten Risiko eines bleibenden Zahnverlusts assoziiert. Eine Vielzahl an Querschnittsstudien zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von parodontalen Erkrankungen und dem Rauchen auf (90). Auch der Konsum von Alkohol gilt als Risikofaktor für Parodontitis. Eine Metaanalyse von Wang et al. ergab, dass der Alkoholkonsum das Risiko für die Entstehung einer Parodontitis erhöht. Das Risiko für das Auftreten einer Parodontitis stieg in dieser Metaanalyse um 0,4% für jedes konsumierte Gramm Alkohol/Tag (91).

Eine im Juni 2017 erschienene Metaanalyse von Lertpimonchai et al. untersuchte den Stellenwert der oralen Hygiene in der Entstehung der Parodontitis. Es zeigte sich, dass eine schlechte orale Hygiene das Risiko für die Entstehung einer Parodontitis um das Zwei- bis Fünffache erhöht. Durch regelmäßiges Zähneputzen und zahnärztliche Kontrollen kann das Risiko deutlich gesenkt werden (92).

4.2 Parodontitis bei systemischen Erkrankungen

Die Vorstellung, dass eine Beziehung zwischen oraler Erkrankung und systemischer Erkrankung existieren könnte, geht bereits mehr als ein Jahrhundert zurück. Um circa 1900 identifizierte William Hunter, ein britischer Arzt, Verbindungen zwischen oraler Infektion und Erkrankungen anderer Organe im Körper und begründete damit die Theorie der "fokalen Infektion".

Seit den 1980er Jahren wurde eine Reihe von Studien veröffentlicht, die auf einen Zusammenhang von Parodontitis mit anderen Erkrankungen (Komorbiditäten) hinweisen. Im Rahmen dieser Studien wurden Assoziationen mit kardiovaskulären Erkrankungen, metabolischen Erkrankungen (v.a. Diabetes mellitus), respiratorischen Erkrankungen, chronischen Nierenleiden und rheumatoider Arthritis nachgewiesen (87,93). Durch die multiple Assoziation der vorstehend genannten Komorbiditäten könnte man zumindest einen Teil der Fälle von Parodontitis im Sinne einer chronischen Multisystemerkrankung deuten (94).

Eine aggressive Form der Parodontitis tritt häufig bei Trisomie 21, Chediak-Higashi-Syndrom (hereditärer Defekt der Chemotaxis von PML und Monozyten), Morbus Crohn und Akatalasämie auf (87).

5. Psoriasis und Parodontitis

Psoriasis und Parodontitis sind chronisch-entzündliche Erkrankungen mit überlappenden Krankheitsmerkmalen. Überschneidungen zeigen sich bei den Triggerfaktoren, in der Pathophysiologie sowie in der Häufigkeit vorliegender Komorbiditäten (95).

Als etablierte Triggerfaktoren für Psoriasis und Parodontitis gelten chronischer Nikotinkonsum und Stress. Rezente Daten deuten darauf hin, dass Psoriasis-PatientInnen ein erhöhtes Risiko für Parodontitis aufweisen; so zeigen insbesondere RaucherInnen unter PatientInnen mit Psoriasis ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Parodontitis (96).

Das entzündliche Infiltrat und die Regulation proinflammatorischer Zytokine weisen bei der Psoriasis und Parodontitis viele Gemeinsamkeiten auf. Bei beiden Erkrankungen spielen Makrophagen, $\gamma\delta$ -T-Zellen, TH₁₇-Zellen und dendritische Zellen in der Krankheitspathogenese eine wichtige Rolle. Sowohl läsional als auch systemisch konnten erhöhte Zytokinspiegel von TNF- α , IL-1 β , IL-17 bei Psoriasis und Parodontitis nachgewiesen werden. Hingegen waren Spiegel von IL-4 und IL-10 vermindert. Wie bei der Psoriasis spielt auch bei der Parodontitis die durch Chemokine ausgelöste Migration von Granulozyten in das jeweilige Entzündungsgebiet (psoriatische Hautläsion bzw. Gingiva) eine zentrale Rolle (95,97).

In einem kürzlich erschienenen Review über die Pathogenese der Parodontitis und dem Interplay mit dem Immunsystem wurde das Zytokin IL-17A als wesentliches proinflammatorisches Zytokin in der Krankheitspathogenese genannt (97). Dies ist von besonderer Bedeutung, da IL-17A als wesentliches proinflammatorisches Zytokin im Rahmen der Psoriasispathogenese eine Schlüsselrolle einnimmt. Die Bedeutung von IL-17 wird durch den Einsatz hochwirksamer monoklonaler Antikörper, welche IL-17 antagonisieren, unterstrichen (98). Weiters scheinen neutrophile Granulozyten sowohl bei der Psoriasis als auch bei der Parodontitis eine zentrale Rolle zu spielen und das entzündliche Geschehen wesentlich mitzutragen. So konnten bei der Psoriasis

neutrophile Granulozyten in Munro'schen Mikroabszessen im Stratum corneum der Psoriasis-Plaques nachgewiesen werden (99); bei der Parodontitis finden sich neutrophile Granulozyten in der Zahnfleischtasche. Darüber hinaus scheint das orale Mikrobiom bei der Parodontitis eine Hochregulation von IL-17A zu induzieren. Vor allem der Erreger *Porphyromonas gingivalis* im Biofilm des Zahnfleisches dürfte für die verstärkte Produktion von IL-17A mitverantwortlich sein (100).

Epidemiologische Daten zeigen, dass Psoriasis-PatientInnen einen signifikant erhöhten Zahnverlust sowie eine reduzierte Knochenmineraldichte, verglichen mit der Normalbevölkerung, aufweisen (101,102).). Darüber hinaus weisen jüngste Studien auf eine signifikant höhere Parodontitis-Rate bei PatientInnen mit Psoriasis im Vergleich zur Normalbevölkerung hin. Jedoch ist die bestehende Evidenz für eine mit Psoriasis über das normale Ausmaß hinaus assoziierte Parodontitis gering und Daten über potentielle Risikofaktoren liegen kaum vor.

6. Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, eine Verbindung zwischen den chronisch-entzündlichen Erkrankungen Psoriasis und Parodontitis nachzuweisen. Zudem sollten zur Identifizierung von Risikofaktoren Assoziationen zwischen Psoriasis-Subtypen, Psoriasis-Aktivität, Psoriasis-Krankheitsdauer, Psoriasis-Familienanamnese, Psoriasis-Komorbiditäten und dem Bestehen einer Parodontitis analysiert werden.

7. Methoden

Die in dieser Studie analysierten Daten wurden an der Dermatologischen Abteilung des Klinikum Klagenfurt zwischen Januar 2007 und Februar 2016 von PatientInnen, bei denen routinemäßig eine dentale Fokalsuche, inklusive einer zahnärztlichen Untersuchung, durchgeführt wurde, erhoben. Die dentale Fokalsuche wurde an dieser Abteilung bei PatientInnen mit Psoriasis-Exazerbation und chronischer spontaner Urtikaria (CSU) routinemäßig durchgeführt. Die Berichte der zahnärztlichen Untersuchung wurden im Hinblick auf eine dokumentierte Parodontitis analysiert. Das Studiendesign war retrospektiv und klinische Daten der PatientInnen wurden aus den Krankenakten sowie aus dem Psoriasisregister Austria (PsoRA) extrahiert. Das Studienprotokoll wurde vom zuständigen Ethikausschuss des Bundeslandes Kärnten (Antragsnummer MZ 04/16) genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

8. Statistische Datenanalyse

Für die Auswertung der Daten wurden deskriptive Statistiken angewandt, um Patientendemographien aufzuzeigen. Die Odds-Ratio zwischen Psoriasis und Parodontitis wurde in der Art einer Fall-Kontroll-Studie mit CSU-PatientInnen als Vergleichsgruppe bestimmt. Die Odds-Ratio wurde für Alter und Geschlecht durch logistische Regression angepasst. Mögliche Risikofaktoren für die Parodontitis bei Psoriasis, einschließlich Patientenalter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Psoriasis, Ausgangs-PASI, Psoriasis-Familienanamnese, Body Mass Index (BMI) und die Anzahl der Komorbiditäten wurden durch logistische Regression auf statistische Signifikanz untersucht.

Die Krankheitsdauer wurde vor der Analyse logarithmisch transformiert. Alle statistischen Analysen wurden mit der statistischen Software R 3.3.2 (www.r-project.org) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ festgesetzt.

9. Ergebnisse

Wir konnten Daten von 209 Psoriasis-PatientInnen (128 Männer [61,2%] und 81 Frauen [38,8%]) und 91 CSU-PatientInnen (37 Männer [40,7%] und 54 Frauen [59,3%]) sammeln, bei denen eine dentale Fokalsuche vorgenommen wurde. Das mittlere Alter (Bereich) der PatientInnen mit Psoriasis und CSU betrug 51 (13-85) bzw. 40 (7-78) Jahre. Psoriasis-Krankheitsmerkmale, dessen Daten dem Psoriasis-Register Austria (PsoRA) entnommen wurden, waren von 72 PatientInnen vorhanden und sind in Tabelle 4 dargestellt.

Diese PatientInnen hatten keine Psoriasisarthritis und wurden durchuntersucht, um nach Ausschluss bzw. Beseitigung eines fokalen Krankheitsherdes eine topische stationäre Dithranol-Behandlung in Kombination mit lokalen Steroiden und/oder UVB-Phototherapie erhalten zu können. Insgesamt wurde bei 50 von 209 (23,9%) Psoriasis-PatientInnen und bei sieben von 91 (7,7%) PatientInnen mit CSU eine Parodontitis im Fokus-Screening dokumentiert (Abbildung 8).

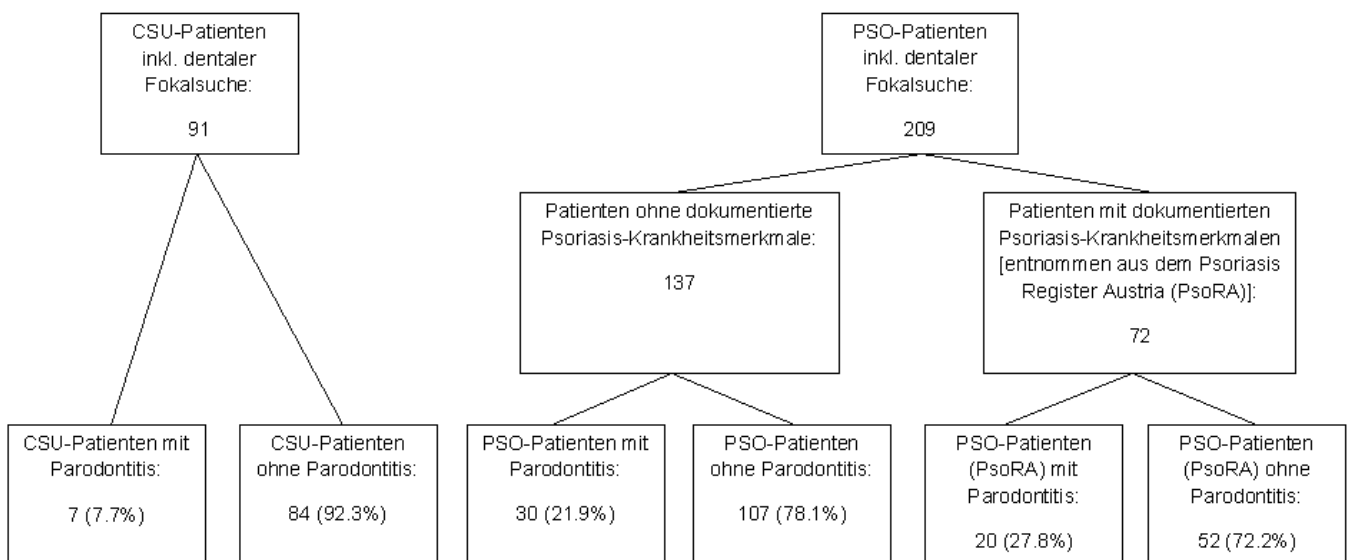


Abbildung 8: Flussdiagramm der Patienten
(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Karger -
Adaptiert aus Painsi, Hirtenfelder et al., Pharmacology, 2017 (110))

Krankheitsmerkmale		[Median (Bereich) oder n (%)]
Dauer der Erkrankung in Jahren		13 (4-79)
Positive Familienanamnese für Psoriasis		19 (39)
PASI		12.4 (2.8-31.2)
Psoriasis Typen	Plaque	49 (68)
	Guttata	23 (32)
	Inversa	16 (22)
	Capillitii	40 (56)
	Palmo/-plantar	4 (5.6)
Komorbiditäten	Adipositas	22 (31)
	Steatosis hepatis	22 (31)
	Insulin- oder nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus	13 (18)
	Hyperlipidämie	9 (12)
	Arterieller Bluthochdruck	17 (24)
	Koronare Herzkrankheit	3 (4.2)

Tabelle 4: Psoriasis-Krankheitseigenschaften der PsoRA-Untergruppe von 72 Patienten (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Karger - Adaptiert aus Painsi, Hirtenfelder et al., Pharmacology, 2017 (110))

Statistische Analysen zeigten eine signifikant erhöhte Prävalenz der Parodontitis bei Psoriasis im Vergleich zu PatientInnen mit CSU mit einer Odds-Ratio (OR) von 3,76 [95% CI 1,60-10,27, p 0,001] (Tabelle 5).

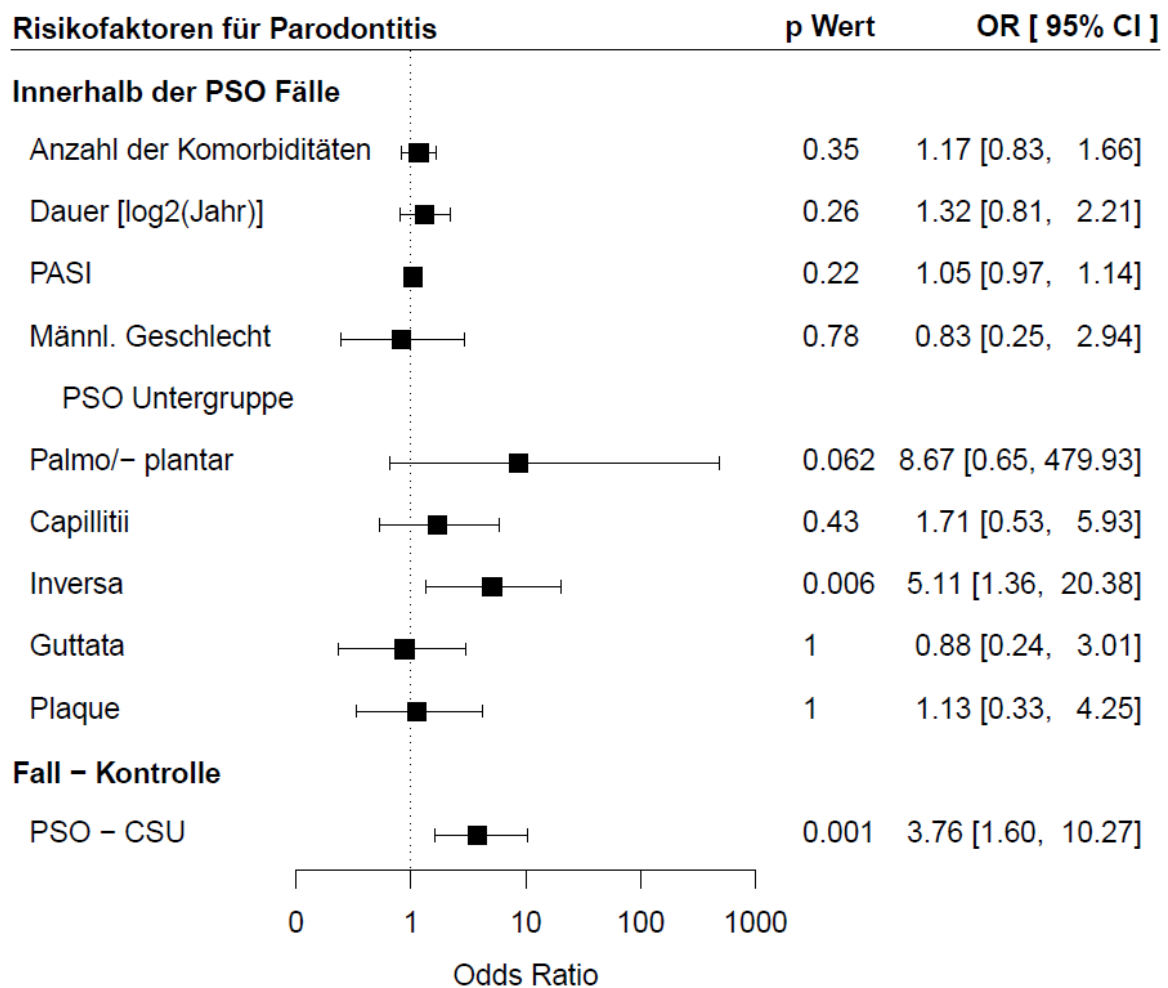


Tabelle 5: Odds-Ratio für Parodontitis bei Psoriasis
(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Karger -
Adaptiert aus Painsi, Hirtenfelder et al., Pharmacology, 2017 (110))

Von den Psoriasis-Untertypen war die Psoriasis inversa statistisch signifikant mit einer OR von 5,11 [95% CI 1,36-20,38, p 0,006] mit einer Parodontitis vergesellschaftet.

Die Prävalenz des palmo-plantaren Subtyps war bei PatientInnen mit Parodontitis ebenfalls stark erhöht, aber deren OR von 8,67 [95% CI 0,65-479,93, p 0,062] als auch die OR der anderen Subtypen erreichte keine statistische Signifikanz.

Die Anzahl der Komorbiditäten, Krankheitsdauer, PASI und das Geschlecht der PatientInnen zeigten keine signifikante Assoziation zur Parodontitis (Tabelle 5).

10. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse ergab eine signifikant höhere Prävalenz der Parodontitis bei PatientInnen mit Psoriasis im Vergleich zu PatientInnen mit CSU.

Die Analyse der Verteilung der Psoriasis-Subtypen (einschließlich Psoriasis inversa, Psoriasis guttata und Psoriasis vulgaris) als potenzielle Risikofaktoren für die Parodontitis zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem inversen Subtyp der Psoriasis (OR von 5,11 [95% CI 1,36-20,38, p 0,006] und der Parodontitis.

Hingegen konnte keine Verbindung zwischen anderen Psoriasis-Subtypen, Psoriasis-Krankheitsaktivität (gemessen durch PASI), Krankheitsdauer und Anzahl der Komorbiditäten mit der Parodontitis nachgewiesen werden. Die signifikant erhöhte Parodontitisrate in dieser Studienpopulation steht im Einklang mit aktuellen Daten, welche eine erhöhte Rate an Parodontitis von 1,2 bis 5,9 bei Psoriasis-PatientInnen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung zeigen (95,107). Ob die starke Verbindung zwischen Psoriasis inversa und Parodontitis auf eine kausale Beziehung zurückzuführen ist, wäre noch zu klären.

Eine Studie von Egeberg et al. zeigte, dass PatientInnen mit Psoriasis und Begleitarthritis das höchste Risiko für die Entstehung einer Parodontitis aufweisen (95). Interessanterweise stellt die Psoriasis inversa einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Psoriasisarthritis dar (103). Die bisherigen, rein durch Beobachtung gewonnenen Daten zur Prävalenz der Parodontitis bei Psoriasis erlauben es jedoch nicht, eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zu identifizieren.

Interessanterweise weisen Psoriasis und Parodontitis Gemeinsamkeiten in Bezug auf Triggerfaktoren (z.B. Rauchen, Stress) (30,96), in der Zusammensetzung der Verteilung und des Musters entzündlicher Mediatoren (z.B. mit erhöhten IL17- und TNF- α -Werten) und Zellen (wie $\gamma\delta$ -T-Zellen, T-Helfer-17-Zellen, dendritischen Zellen und neutrophilen Granulozyten) sowie eine erhöhte Rate an Komorbiditäten (z.B. metabolische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen, Myokardinfarkt, Hypertonie und Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis) auf (30,97).

Dementsprechend könnte eine Psoriasis-assoziierte Parodontitis durch den chronisch-entzündlichen, multisystemischen Verlauf der Psoriasis ausgelöst werden (104).

Andererseits könnte Psoriasis bei genetisch prädisponierten Individuen aufgrund einer abnormen, angeborenen oder erworbenen Immunreaktion gegenüber dem veränderten Mikrobiom bei Parodontitis ausgelöst werden, ähnlich wie man es bei Streptokokkeninfektionen der Tonsillen, welche eine Psoriasis guttata auslösen, beobachten kann (105,106).

Außerdem könnten spezifische Zusammensetzungen des Mikrobioms in den Körperfalten, die beim inversen Typ der Psoriasis betroffen sind, und in den Mundbereichen der Parodontitis-PatientInnen eine entscheidende Rolle in der Entstehung von lokalen Entzündungen an diesen Körperstellen spielen.

Die Einschränkungen dieser Analyse, die zu einem potenziellen Bias geführt haben könnten, sind die Vorselektion der Patientengruppen zur Fokalsuche sowohl bei Psoriasis als auch bei CSU (siehe Abbildung 8). Eine weitere Einschränkung dieser Analyse ist die Tatsache, dass nur bestimmte PatientInnen mit Psoriasis, nämlich solche, die für die eine stationäre Dithranol-Behandlung vorgesehen waren, in die Analyse aufgenommen wurden.

Unabhängig davon sind prospektive Untersuchungen, bei denen gegebenenfalls das Bestehen einer Psoriasis zu einer erhöhten Inzidenz an Parodontitis (oder umgekehrt) führt, erforderlich. Unter Berücksichtigung der Limitierungen erweitern diese Daten die Evidenz für eine Psoriasis-assoziierte Parodontitis und deuten auf eine Verbindung zwischen Parodontitis und Psoriasis inversa hin.

11. Beiträge

Clemens Painsi und Peter Wolf konzipierten die Studie.

Clemens Painsi und Alexander Hirtenfelder erhielten nach Rücksprache mit der Ethikkommission Kärnten die Bewilligung zur Durchführung der Studie.

Alexander Hirtenfelder erfasste unter Aufsicht von Clemens Painsi die Daten an der Dermatologischen Abteilung in Klagenfurt.

Clemens Painsi half bei der Sichtung und Erhebung der Daten und stellte Daten aus dem PsoRA bereit.

Bernhard Lange-Asschenfeldt überwachte die Forschungsaktivitäten in Klagenfurt.

Alexander Hirtenfelder schrieb die Diplomarbeit.

Franz Quehenberger führte die statistische Datenanalyse durch und erstellte die Grafiken.

Peter Wolf und Clemens Painsi betreuten den gesamten Forschungsprozess und korrigierten die Niederschrift.

Die Originaldaten dieser Diplomarbeit wurden in der Zeitschrift *Skin Pharmacology and Physiology* veröffentlicht (110).

12. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie; 6. Auflage; Springer-Verlag; 2015, S625-648.
2. Feinstein A., The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease, J Chron Dis 1970, Vol. 23, pp. 455-468. Pergamon Press.
3. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2009; 160: 1040-77.
4. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. British Journal of Dermatology. 2007; 157: 68-73.
5. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Archives of Dermatological Research. 2006; 298: 321-8.
6. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Stahle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis in patients but not in outpatients. Eur J Epidemiol. 2004; 19: 225-30.
7. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006; 296: 1735-41.
8. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. British Journal of Dermatology. 2007; 156: 271-6.
9. Howa Yeung, BS; Junko Takeshita, MD, PhD; Nehal N. Mehta, MD, MSCE; Stephen E. Kimmel, MD, MSCE; Alexis Ogdie, MD, MSCE ;David J. Margolis, MD, PhD; Daniel B. Shin, MS; Rosemary Attor, MS; Andrea B. Troxel, ScD; Joel M. Gelfand, MD, MSCE. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity A Population-Based Study. JAMA Dermatol. 2013;149(10):1173-1179.
10. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwiippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. Dermatology. 2008; 216: 366-72.
11. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Archives of Dermatology. 2007; 143: 1493-9.

12. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 533-7.
13. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 147-51.
14. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):218-24.
15. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a populationbased sample. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.* 2010; 24: 885-92.
16. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2011; 9 (Suppl. 2): S1-104.
17. *Duale Reihe Dermatologie; Ingrid Moll 7., komplett überarb. u. erw. Aufl.* 2010; Stuttgart; Thieme Verlag, S367-371.
18. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1351–1361.
19. Prinz J. Bedeutung von Streptokokken für die Psoriasispathogenese. *Hautarzt* 2009; 60(2):109–115.
20. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, Johnston A. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 237–242.
21. Saini R, Tutrone WD, Strober BE (2003) The Köbner phenomenon and psoriatic arthritis. *Cutis* 72(5):405–406.
22. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol* 2011;165(4):865-73.
23. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(1):1-27.
24. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):790-4.
25. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2007;20(1):60-7.

26. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;7(4):317-21.
27. Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, Katsuoka K. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol* 2010;49(8):901-6.
28. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171(5):1123-8.
29. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 2010;163(3):580-5.
30. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361: 496-509.
31. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmunity reviews*. 2016.
32. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1973;3(1):55-78.
33. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
34. World Health Organisation. (1958) *The First Ten Years of World Health Organisation*. Geneva: WHO.
35. McKenna KE, Stern RS. The outcomes movement and new measures of the severity of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1996; 34, 534–538.
36. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:401-7.
37. Heller MM, Lee ES, Koo JY. Stress as an influencing factor in psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2011;16(5): 1-4.
38. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(6): 383-92.
39. Verhoeven EW, Kraaimaat FW, de Jong EM, Schalkwijk J, van de Kerkhof PC, Evers AW. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161(2): 295-9.

40. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988; 124(7): 1052-7.
41. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143(5): 969-73.
42. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 151(6): 1284.
43. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. In: Carstens E, Akiyama T, Eds. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton, FL: CRC press 2014. Chapter 4.
44. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9: 136-9.
45. Zimolag I, Reich A, Szepietowski JC. Influence of psoriasis on the ability to work. *Acta DermVenereol* 2009; 89: 575-6.
46. Gupta MA, Gupta AK: Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 259–262.
47. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137(3): 280-4.
48. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 Pt 1): 281-5.
49. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; 14(3): 485-96.
50. McHenry PM, Doherty VR. Psoriasis: an audit of patients' views on the disease and its treatment. *Br J Dermatol* 1992; 127(1): 13-7.
51. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, UpmanyuR, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *British Journal of Dermatology*. 2003; 148: 233-5.
52. Augustin M, Ogilvie A. Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. *Dermatology* 2010;221 Suppl 1:23-8.

53. Petley AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 271-5.
54. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Quality of life and severity of skin and nail involvement in patients with plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2014; 24(5): 623-5.
55. Langley RG et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):457-65.
56. de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(2): 140-7.
57. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Perceived deprivation of social touch in psoriasis is associated with greater psychologic morbidity: an index of the stigma experience in dermatologic disorders. *Cutis*. 1998 Jun;61(6):339-42.
58. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin*. 2005 Oct;23(4):681-94.
59. Fried RG, Friedman S, Paradis C, Hatch M, Lynfield Y, Duncanson C, Shalita A. Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1995 Feb;34(2):101-5.
60. Stangier U, Ehlers A, Gieler U. Measuring adjustment to chronic skin disorders: validation of a selfreport measure. *Psychol Assess* 2003; 15(4): 532-49.
61. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141(12): 1527-34.
62. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 492–497.
63. Naldi L, Addis A, Chimenti S et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008; 217: 365–373.
64. Higgins EM, du Vivier AW. Alcohol abuse and treatment resistance in skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(6): 1048.
65. Higgins EM, du Vivier AW. Cutaneous disease and alcohol misuse. *Br Med Bull* 1994; 50(1): 85-98.

66. Eghlileb AM, Davies EE, Finlay AY. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *Br J Dermatol* 2007; 156(6): 1245-50.
67. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 512-8.
68. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* 1997; 137(5): 755-60.
69. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006 Jan 7; 367(9504):29-35.
70. Bayramgürler D, Karson A, Ozer C, Utkan T. Effects of long-term etanercept treatment on anxiety- and depression-like neurobehaviors in rats. *Physiol Behav*. 2013 Jul 2; 119:145-8.
71. Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, Mrowietz U. Psychosocial consequences of psoriasis--an empirical study of disease burden in 3753 affected people. *Hautarzt*.2005; 56: 466-72.
72. Zaghoul SS, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 408-14.
73. Finlay AY, Khan GK: Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 19:210-216, 1994.
74. Chren M-M, Lasek R, Quinn LM, et al: Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: Reliability, validity and responsiveness. *Invest Dermatol* 107:707-713, 1996.
75. Morgan M, McCreedy R, Simpson], et al: Dermatology quality of life scales-A measure of the impact of skin diseases. *Br Dermatol* 136:202-206, 1997.
76. Anderson RT, Rajagopalan R: Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *Am Acad Dermatol*137:41-50, 1997.
77. Lisi P, Stengeni L, Benvenuti C, et al: QUAVIDERM: A questionnaire for the evaluation of the Italian quality of life in dermatology. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 51:39-44, 1997.
78. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1994; 19: 210-216.

79. Finlay AY, Kelly SE: Psoriasis-An index of disability. *Clin Exp Dermatol* 12:8-11, 1987.
80. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Dauden E, Gisondi P, Iversen L, Kemeny L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*. 2010; 303:1-10.
81. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861-7.
82. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Ronnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhof P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol*. 2004; 151 Suppl 69: 3-17.
83. Boehncke W. Evidenz-basierte Therapie der Psoriasis: Schwerpunkt Biologics. 5th ed. Bremen; London, Boston, Mass: UNI-MED-Verl.; 2009.
84. Wozel G. Biologics in der Dermatologie. 2nd ed. Bremen: UNI-MED; 2006.
85. Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 581-3.
86. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2006; 20:370-9.
87. Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie; Gängler, Peter; Hoffmann, Thomas; Willershausen, Brita; et al.: 3. unveränd. Aufl. 2010; Stuttgart; Thieme Verlag S250-285.
88. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 2014; 35: 3-11.
89. Zenobia C, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis virulence factors involved in subversion of leukocytes and microbial dysbiosis. *Virulence* 2015; 6: 236–243.
90. Knight ET, Liu J, Seymour GJ, Faggion CM Jr, Cullinan MP., Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016 Jun;71(1):22-51.
91. Wang J, Lv J, Wang W, Jiang X. Alcohol consumption and risk of periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Jul;43(7):572-83.

92. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Dent J*. 2017.
93. Winning L, Linden GJ. Periodontitis and systemic disease. *Bdj Team*. 27. November 2015; 2:15163.
94. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Stevenson KA, Lundy FT, Kee F, et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *Journal of clinical periodontology*, 2015; 42: 799-806.
95. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 2016.
96. Antal M, Braunitzer G, Mattheos N, Gyulai R, Nagy K. Smoking as a permissive factor of periodontal disease in psoriasis. *PLoS ONE* 2014; 9: e92333.
97. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology 2000*, 2015; 69: 142-159.
98. Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A et al. Involvement of the oral cavity in psoriasis: results of a clinical study. *Br J Dermatol* 2015; 172: 282–285.
99. Yiu ZZ, Griffiths CE. Interleukin 17-A inhibition in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 1–4.
100. Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun* 2012; 39: 294–303.
101. Skudutyte-Rysstad R, Slevolden EM, Hansen BF, Sandvik L, Preus HR. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. *BMC Oral Health* 2014; 14: 139.
102. Preus HR, Khanifam P, Kolltveit K, Mørk C, Gjermo P. Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. *Acta Odontol Scand* 2010; 68: 165–170.
103. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*, 2007; 25: 510-518.
104. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*, 2013; 149: 1173-1179.

105. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H, et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *Journal of immunology*, 2012; 188: 5160-5165.
106. Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, Koo J, Liao W. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *The Journal of dermatological treatment*, 2014; 25: 482-486.
107. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *The British journal of dermatology*, 2012; 167: 1338-1344.
108. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1985; 13: 450-456.
109. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010; 162(3) : 633-636.
110. Painsi C., Hirtenfelder A., Lange-Asschenfeldt B., Quehenberger F., Wolf P. The prevalence of periodontitis is increased in psoriasis and linked to its inverse subtype, *Skin Pharmacol Physiol*. 2017 Nov 2;30(6):324-328. doi: 10.1159/000481544