

Mukokutane Candida-Infektionen

Claudia Traidl-Hoffmann, K. Eyerich, E. Maier, H Behrendt, J. Ring, H. Hofmann

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Traidl-Hoffmann, Claudia, K. Eyerich, E. Maier, H Behrendt, J. Ring, and H. Hofmann. 2010. "Mukokutane Candida-Infektionen." *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135 (27): 1379-88. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262423>.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright



Mukokutane Candida-Infektionen

Mucocutaneous candidiasis

Autoren

C. Traidl-Hoffmann^{1,2} K. Eyerich¹ E. Maier³ H. Behrendt² J. Ring¹ H. Hofmann¹

Institut

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München

² ZAUM – Zentrum Allergie & Umwelt, Helmholtzzentrum München, Technische Universität München

³ Frauenarztpraxis Dr. Elisabeth Maier, MIAC, München

Der konkrete Fall

Anamnese und klinischer Befund

Eine 52-jährige Patientin stellte sich in reduziertem Allgemeinzustand mit Brennen in der Mundhöhle und Schluckbeschwerden vor. Bei der Inspektion der Mundhöhle imponierten weiße, pseudomembranöse Beläge (Abb. 1A). Die Fingernägel der linken Hand wiesen eine Onychodystrophie auf (Abb. 2), z.T. mit Onychomadese (Verlust des Nagels), z.T. mit einer begleitenden Paronychie.

Bereits seit der Kindheit litt die Patientin unter rezidivierenden Hefepilzinfektionen. Zwei Jahre vor der Erstvorstellung in unserer Klinik war bei ihr ein Plattenepithelkarzinom der linken Wange mit Infiltration der Mandibula diagnostiziert worden. Dieses wurde in toto entfernt und nachbestrahlten, woraufhin Zunge und Speicheldrüsen mit konsekutivem sekundärem Sikka-Syndrom fibrosierten. Die Fibrosierung der Zunge und der perioralen Muskulatur schränkte die Sprache massiv ein, der Mund ließ sich nur wenig öffnen, was die Nahrungsaufnahme erschwerte (Abb. 3).

Untersuchungen

Körperliche Untersuchung

Bei Erstvorstellung zeigte sich die Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Die allgemeine körperliche Untersuchung ergab bis auf die oben genannten Veränderungen im Mund und Gesichtsbereich keinen pathologischen Befund.

Mykologische Untersuchungen

Der Abstrich der Mundschleimhaut und das Mundspülwasser auf Sabouraud-Glukose-Agar ergab eine massive Besiedelung der Mundhöhle mit *Candida albicans* (5×10^7 KbE) (Abb. 4).

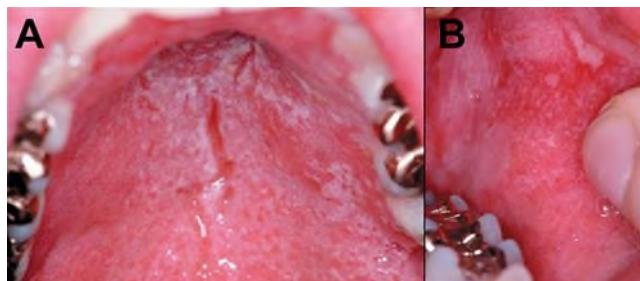


Abb. 1 Oropharyngeale weiße abstreifbare Beläge **A**) bei Erstkontakt und **B**) im weiteren Verlauf der Erkrankung.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Claudia

Traidl-Hoffmann

ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt

Klinische Kooperationsgruppe, Helmholtzzentrum München

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Technische Universität München

Biedersteinerstr. 29

80802 München

Tel. 089/4140-3180

Fax 089/4140-3171

eMail traidl-hoffmann@lrz.tum.de

Abb. 2 Klinischer Befund: Paronychie und Onychodystrophie bei Candidabefall – Onychomykose.



Abb. 3 Zustand nach Plattenepithelkarzinom bukkal rechts und Radatio. Abgebildet ist hier die maximale Mundöffnung als Folge der Fibrosierung nach der Bestrahlung. Zusätzlich Angulus infectiosus.



Abb. 4 Kultur von *Candida albicans* auf einem Saboraud-Glukose-Agar.



Labor

Elektrophorese: Albumin mit 55,9% erniedrigt, Gamma-Globulin bei 20,4% erhöht, Lymphopenie (680/ μ l; 14,8%), Neutrophilie (7320/ μ l; 81,9%).

Histologische Untersuchung

Aus dem Nagelfalz wurde zur weiterführenden Diagnostik eine 3 mm große Stanze in Lokalanästhesie entnommen, in Formalin fixiert und PAS-(Periodic Acid Schiff-Reaktion) angefärbt, um Pilzelemente identifizieren zu können (Abb. 5).

In-vitro-Diagnostik

Neutrophilen Effektorfunktionen: normale Neutrophilenfunktion – in Migration auf Leukotrien B₄ und Freisetzung von Myeloperoxidase. Proliferation und Zytokinproduktion von T-Zellen nach Stimulation mit Candida-Antigen: T-Zellen proliferierten normal auf Candida-Antigen. Zytokin-Produktion im Vergleich zu gesunden Kontrolle gestört: mehr Interleukin-10, weniger Interferon- γ , Interleukin-17 und Interleukin-22 kaum nachweisbar.

Abb. 5 Histologischer Befund aus dem Nagelfalz – Nachweis von PAS-positiven Pilzelementen (PAS: Periodic Acid Schiff-Reaktion).

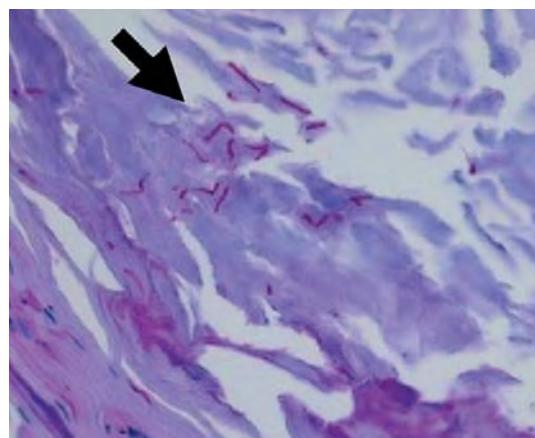


Abb. 6 Besserung der Onychodystrophie nach Posaconazol-Therapie.



Klinischer Verlauf

Es wurde die Diagnose einer chronischen mukokutanen Kandidose (CMC) gestellt. Nach dem Candida-Nachweis in der Mundhöhle und an den Fingernägeln wurde zunächst eine Therapie mit Fluconazol 600 mg/d eingeleitet. Der klinische Befund verbesserte sich (Abb. 1B, Abb. 6). Die Candida-Dichte im Mundspülwasser sank auf 2×10^2 KbE/ml.

In immer kürzeren Abständen traten Soor und Nagelinfektionen auf, die jeweils mit Fluconazol therapiert wurden bis sich – 2 Jahre nach Erstvorstellung – eine Resistenz des Candida-Stammes (*Candida albicans*) gegenüber Fluconazol einstellte. Eine Therapie mit Voriconazol (2×200 mg/d) führte zu keiner klinischen Besserung der mukokutanen Kandidose. Daraufhin wurde die Therapie auf Posaconazol (400 mg/d) umgestellt – hierunter sank die Keimdichte in der Mundhöhle erneut signifikant, und die Nagelinfektion heilte ab. Mit fortschreitender Erkrankung war ein Erregerwechsel zu *Candida glabrata* zu verzeichnen (multiresistent mit Restsensibilität gegenüber Posaconazol).

3 Jahre nach der ersten Vorstellung wurde bei einer Kontrolluntersuchung eine Leukoplakie (ca. 1×0,5 cm) mit Induration am linken Zungenrand festgestellt. Eine Probebiopsie belegte ein Rezidiv des Plattenepithelkarzinoms. Aufgrund der Ausbreitung des Befundes wurde eine Teilresektion der Zunge vorgenommen und der Tumor in toto reseziert. Nach kurzem tumorfreien Intervall (4 Monate) trat ein erneutes Rezidiv im oberen Oropharynx auf – dieser Befund war inoperabel. Es erfolgte eine palliative Bestrahlung mit 36 Gy, die zu einer transienten Tumorreduktion führte. Im weiteren Verlauf kam es zu einem erneuten Tumorwachstum und Einwachsen des Tumors in die Schädelhöhle. Die Patientin starb 10 Monate nach Auftreten des Rezidivs.

Diskussion

Das Auftreten von Tumoren bei chronisch mukokutaner Kandidose ist ein Phänomen, das bei APS1-Syndrom („autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy syndrome“) beschrieben wurde [18, 23]. Für chronisch mukokutane Kandidosen ohne assoziiertes Endokrinopathie-Syndrom wurden bislang in der Literatur drei Fälle beschrieben [21]. Aufgrund der Seltenheit der chronisch mukokutanen Kandidose zusammen mit der erwartungsgemäß bestehenden Dunkelziffer dieser Entität liegt es nahe, dass die Assoziation von chronisch mukokutanen Kandidosen mit Spinaliomen durchaus relevant ist und für die Praxis ein wichtiger Aspekt für die kontinuierliche Kontrolle im Sinne der Tumor-Vorsorge dieser Patienten ist.

Der hier beschriebene Fall ist einer von insgesamt sechs von uns behandelten Patienten, die klinisch ähnliche Krankheitsverläufe zeigen: frühes Auftreten von rezidivierenden mukokutanen Candida-Infektionen, Resistenz-Entwicklung gegenüber Antimykotika im Verlauf der Erkrankung und Plattenepithelkarzinome (2 Patienten) der Mundhöhle.

In diesem Beitrag werden mukokutane Candida-Infektionen im Allgemeinen, chronische Candida-Infektionen im Speziellen sowie die Diagnostik und Therapie beschrieben.

Mukokutane Candida-Infektionen

Allgemeines

kurzgefasst

Etwa 17 Candida-Spezies verursachen Mykosen beim Menschen. Als wichtigster Vertreter ist *Candida albicans* zu nennen. Bei der Abwehr von Hefepilzinfektionen spielen Th17-Zellen eine zentrale Rolle.

Von den ca. 150 bis 200 bekannten Candida-Spezies wurden bisher ca. 17 als Erreger von Mykosen beim Menschen beschrieben. Hefen sind ubiquitäre, opportunistische Keime, die die menschliche Haut und Mukosa kolonisieren können. Wichtigster Vertreter aus der Gruppe der pathogenen Hefen als Ursache der kutanen und mukosalen Kandidose ist *Candida albicans*. Gegenwärtig wird eine steigende Inzidenz von Mykosen, die von anderen Candida-Spezies wie z.B. *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* und *C. krusei* verursacht sind, beobachtet (v.a. opportunistische Mykosen bei immunsupprimierten Patienten).

Zu einer Erkrankung, der Kandidose, kommt es, wenn die Homöostase zwischen Mikroben-Virulenz (Übergang von der Kugel- oder Hefenform in die Pseudomyzelform) und Resistenz des Wirtes gestört ist. Der alleinige Nachweis des Erregers in menschlichem Untersuchungsmaterial ist keine Indikation zur antimykotischen Behandlung. Erst der pathologische klinische Befund mit entzündlichen Veränderungen sollte zur Therapie führen.

Für die Abwehr von Candida-Infektionen der Haut und Schleimhaut spielen IL-17-produzierende Lymphozyten eine Rolle. Diese wurden erst kürzlich in das Bild der T-Zell-Subpopulationen eingefügt und wirken stark proinflammatorisch [6].

Klinisches Bild

kurzgefasst

Das klinische Bild der mukokutanen Kandidose ist vielfältig. Intertrigo betrifft besonders Ältere und Adipöse; häufig ist sie erstes Zeichen eines noch unentdeckten Diabetes mellitus. Einer Candida-Onychomykose geht meist eine Candida-Paronychie voraus.

Klinische Bilder der mukokutanen Kandidose umfassen (Abb. 7 und Tab. 1):

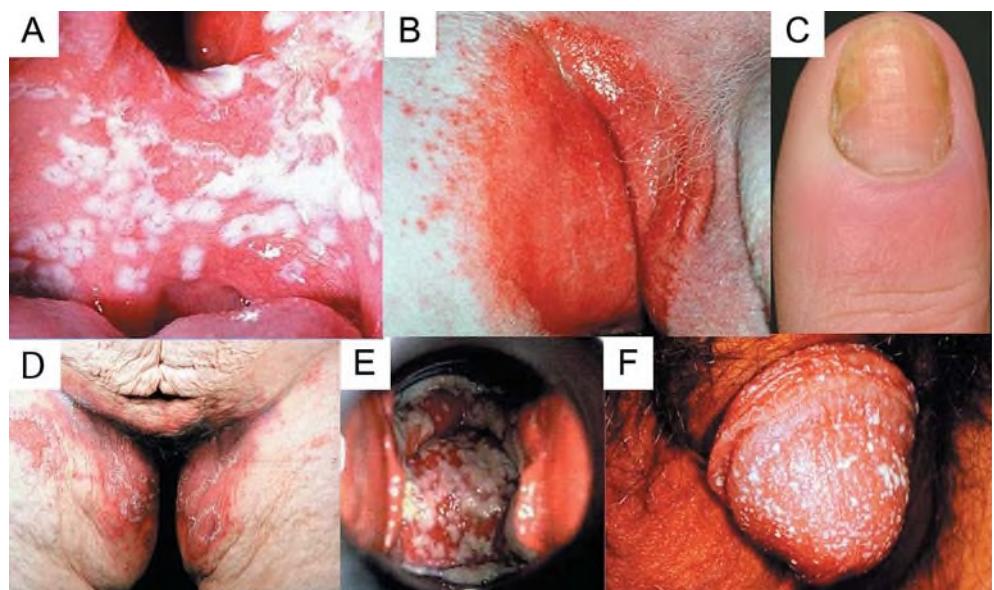
- die oropharyngeale Kandidose (z.B. Soor, Abb. 7A),
- die vaginale Kandidose (Abb. 7E),
- die Candida-Balanitis und Candida-Balanoposthitis (Abb. 7F),
- die Intertrigo (Abb. 7B, D),
- die Candida-induzierte Windeldermatitis,
- die Candida-induzierte Onychomykose (Abb. 7C).

Die **Candida-Intertrigo** ist eine der häufigsten Pilzinfektionen der Haut und betrifft hauptsächlich ältere und adipöse Menschen. Häufig ist die Candida-Intertrigo das erste Zeichen eines noch unentdeckten Diabetes mellitus.

Die **Kandidose im Windelbereich** (Windeldermatitis) ist ebenfalls eine häufige Erkrankung. Durch die chronische Barrierestörung der Haut, bedingt durch irritative Wirkung des Urins und der feuchten Kammer in der Windel, kommt es zur Infektion und konsekutiv zum typischen klinischen Bild einer Windeldermatitis: Erosionen und kleine Pusteln im Randbereich mit gelblich-weißem Inhalt.

Seltener ist das Auftreten von **Candida-Paronychie** und nachfolgender **Candida-Onychomykose** (Candida-Paronychie geht meist der Candida-Onychomykose voraus). Die Onychomykose wird meistens durch Dermatophyten induziert, selten durch Hefen und noch seltener durch Schimmelpilze. Hefe und Schimmelpilzinfektionen zeigen sich jedoch vermehrt bei immunsupprimierten Patienten. Typisch für eine durch Candida induzierte Onychomykose ist der Beginn mit einer Candidaparonychie mit einer sekundären Invasion der proximalen Nagelplatte. Liegt eine grün-schwarze Verfärbung der seitlichen Teile des Nagels vor, ist dies ein Hinweis auf eine Begleitinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Abb. 7 Klinische Beispiele für mukokutane Candida-Infektionen.
A) Soor **B)** Intertrigo mit typischen Satelliten-Herden **C)** Onychomykose **D)** Intertrigo bei Risikofaktor Adipositas per magna **E)** Vulvovaginitis (Spekulummeinstellung) **F)** Balanoposthitis.



Prädisponierende Faktoren

kurzgefasst

Prädisponierende Faktoren für eine Candida-Infektion sind: Säuglings- und Greisenalter, Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption mit hohem Östrogengehalt, Diabetes mellitus, Immunsuppression, Adipositas, Lymphome. Prädisponierende Stellen der Haut sind die intertriginösen Bereiche.

Prädisponierende Faktoren für Kandidosen sind Säuglings- und Greisenalter, Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption mit hohem Östrogengehalt, Diabetes mellitus, Immunsuppression (iatrogen, HIV-induziert oder angeboren), Lymphome und ein gestörtes Mikromilieu (z.B. nach antibiotischer Therapie) (Tab. 1). Prädisponierende Stellen der Haut sind die intertriginösen Bereiche. Selbst bei immunsupprimierten Patienten zeigt sich selten eine generalisierte Kandidose, sondern eine Verteilung gemäß der intertriginösen Prädilektionsstellen – dort wo durch „Haut-auf-Haut“-Bedingungen eine feuchte Kammer besteht (Abb. 8).

Abb. 8 Candida-Intertrigo bei einem immunsupprimierten Patient.



Tab. 1 Mukokutane Kandidosen.

Erkrankung	Prädisponierende Faktoren	Klinik	Differentialdiagnosen
Kandidose der Mund-schleimhaut	Neugeborene Zahnlosigkeit Prothesen Häufigste opportunistische Infektion bei HIV	Auf gerötetem Grund weißliche, abstreifbare Beläge	Milchzunge, Haarleukoplakie, Lichen ruber, Plaque muqueuses (Lues II)
Vulvo-vaginale Kandidose	Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Orale Kontrazeption, Glukokortikoidtherapie, Antibiose, mechanische und chemische Irritationen (Scheidensspülungen)	Reichlicher Ausfluss, weiße abwischbare Auflagerungen, Erythem der Vulva	Bakterielle Vaginose, Gonorrhö, Trichomoniasis
Candida-Balanitis	Ältere und adipöse Männer, Diabetes mellitus, Phimose, mangelnde Hygiene	Umschriebene Rötungen, grauweiße Auflagerungen	Balanitis plasmacellularis, Balanitis erosiva circinata, Psoriasis, Erythroplasie Querat
Interdigitale Kandidose	Diabetes mellitus, Feuchtarbeiten	Erosionen umgeben von mazerierter Haut	Mazerativer Typ der Tinea pedis, (gramnegativer) bakterieller Fußinfekt
Candida-Intertrigo	Adipositas, Diabetes mellitus, Immunsuppression, mangelnde Hygiene	Scharf-begrenzte, mit dem nassenden Herdzentrum zugewandte Schuppenkrause, Satellitenherde	Toxische, allergische Kontaktdermatitis, intertriginöse Psoriasis vulgaris, Morbus Hailey-Hailey
Soorwindel-dermatitis	Barrierefekt durch irritative Wirkung des Urins, Feucht-Milieu	Bilder der Windelermatitis, aber mit Pusteln im Randbereich	Windelermatitis, Psoriasis vulgaris, Dermatitis seborrhoides
Candida-Paronychie	Frauen im klimakterischen Alter, Akroasphyxie, Feuchtarbeit, Eiweißmangel, Eisenmangel,	Entzündliche Rötung und Schwellung des Nagelwalles, druckschmerhaft	Bakterielle Paronychie
Candida-Onychomykose	Paronychie durch Candida, chronische Mazeration des Nagelbettes, Feuchtarbeiten	Onychodyschromasie, fehlendes Nagelhäutchen	Durch Dermatophyten (selten Schimmelpilze) induzierte Onychomykose
Candida-Follikulitis	Sehr selten – insbesondere im Bartbereich, Immunsuppression, Glukokortikoidbehandlung im Gesicht, Seborrhoe	Pusteln	Durch Bakterien induzierte Follikulitiden (sehr viel häufiger)

Häufige Kandidose: Infektion der oropharyngealen Schleimhaut

kurzgefasst

Das Leitsymptom der akuten oropharyngealen Kandidose ist der stippchenförmige, im Verlauf konfluierende, weiße abstreifbare Belag, unter dem sich eine hochrote, leicht blutende Schleimhaut befindet.

Das Leitsymptom der akuten oropharyngealen Kandidose (Soor) ist der stippchenförmige, im Verlauf konfluierende, weiße, abstreifbare Belag, unter dem sich eine hochrote, leicht blutende Schleimhaut befindet (Abb. 7A).

Subjektiv werden Missemmpfindungen wie Geschmacksstörungen und Pelzigkeitsgefühl, selten Schmerzen angegeben. Weitere klinische Bilder sind die mykotische Perlèche (Angulus infectiosus), die Candida-Cheilitis, die Candida-Leukoplakie (chronische hyperplastische Kandidose der Mundschleimhaut) sowie die seltene mit einem Immundefekt assoziierte chronische mukokutane Kandidose. Die Ausbreitung der oropharyngealen Kandidose in die tieferen Bereiche des Pharyngealraumes bis zur Candida-Ösophagitis (Soorösophagitis) tritt nur bei Patienten mit einer verminderten T-zellulären Immunabwehr auf. Sie wird zu den invasiven Mykosen gezählt. Die Inzidenz der Soorösophagitis bei immunsupprimierten Personen beträgt 15–20%.

kurzgefasst

Der häufigste Keim der genitalen Kandidose ist mit 80% *Candida albicans*. Lokale Therapie bei gentialem Kandidose (z.B. Imdazolpräparate – Creme oder Scheidenovula). Nur bei Therapie-Resistenz und chronisch rezidivierenden Infektionen systemische Therapie.

Besonderer Fall: Infektionen der Scheide mit Sprosspilzen

Der häufigste Keim der genitalen Kandidose ist mit 80% *Candida albicans*. Leitsymptome sind genitaler Juckreiz, seltener Brennen, Schmerzen oder Dysurie. Kohabitationsbeschwerden sind häufig. Begleitend wird über eine Rötung und Schwellung der Vagina mit Ausdehnung über den Introitus auf die Vulva und eine Änderung des vaginalen Fluors berichtet. Dieser kann unterschiedlicher Ausprägung sein von weißlich, weißlich-krümelig oder flockig, gelblich, gelblich-zäh an den

Scheidenwänden klebend. Meist ist die Ausflussmenge deutlich vermehrt. Im Vulva-Bereich ist die Haut bei einer mykotischen Infektion meist ausgeprägt gerötet, ödematos, schuppig, mit glänzend imponierenden Arealen und randständigen Pusteln.

Die Therapie erfolgt zuerst lokal mit Imidazolpräparaten als Creme oder Scheidenovula, die mehrmals täglich auf die entzündete Haut aufgetragen werden. Je nach Dosierung der Präparate schwankt der Behandlungszeitraum zwischen 1–6 Tagen. Bei einer therapieresistenten Infektion oder einer chronisch rezidivierenden Erkrankung ist eine systemische Behandlung erforderlich. Hier werden orale Triazole (Fluconazol, Itraconazol oder Ketokonazol) bevorzugt.

Diskutiert wird seit langem die Wirksamkeit einer Impfung mit mehreren inaktiven Milchsäurebakterien-Stämmen bei chronisch rezidivierenden Vaginal-Kandidosen. Ziel ist es, den Laktobazillen (LABs) („Döderleinsche Flora“), die einen pH von 4,0 in der Scheide bewerkstelligen und somit das Wachstum von Pilzen und Bakterien hemmen, einen Selektionsvorteil zu bieten und anderen Laktobazillen, die dies nicht tun – wie die H₂O₂-LABs – zu dezimieren. Rezente kontrollierte Studien zu diesem Thema liegen jedoch nicht vor.

Chronische mukokutane Kandidosen

Allgemeines

kurzgefasst

Rezidivierende und persistierende Candida-Infektionen treten typischerweise bereits im Kindesalter auf.

Die chronische mukokutane Kandidose (CMC) ist ein kollektiver Begriff für eine komplexe Gruppe von Erkrankungen, die durch persistierende oder rezidivierende Infektionen der Haut, Nägel und Schleimhaut mit Candida, meist *Candida albicans*, charakterisiert sind (Abb. 9). Der Begriff „chronische mukokutane Kandidose“ wurde erstmals 1960 eingeführt [3]. Typischerweise treten bei CMC rezidivierende oder persistierende Candida-Infektionen bereits im Kindesalter auf.

Pathoimmunologische Grundlagen

kurzgefasst

Chronischen mukokutanen Kandidosen liegt pathoimmunologisch eine T-Zell-Fehlregulation zugrunde.

Bei CMC-Patienten wird das proinflammatorische und für die Candida-Abwehr essentielle Zytokin IL-17 und die dazugehörigen Th17-Zellen nicht gebildet. Neue Daten weisen darauf hin, dass es sich um eine T-Zell-Fehlregulation handelt mit verminderter Bildung von IL-17, IL-22 und IFN- γ aber erhöhtem IL-10 [7,8], welches bekannt ist für eine Hemmung der Immunreaktion. Diese Fehlregulation scheint die pathoimmunologische Grundlage für die selektive Inkompotenz des Immunsystems zu sein, Hefepilzinfektionen zu eliminieren.

CMC-Syndrome

kurzgefasst

Bei hohen IgE-Werten und rezidivierenden Infektionen an das Hyper-IgE-Syndrom denken!

Erbliche CMC-Syndrome sind häufig mit Autoimmunerkrankungen des endokrinen Systems assoziiert wie das „autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy syndrome“ (APECED oder APS-1) [4, 17, 22]. Auch autosomal-dominante Syndrome mit CMC und Endokrinopathien wurden beschrieben [12].

Eine besondere Stellung in der Reihe der CMC-assoziierten Syndrome nimmt das **Hyper-IgE-Syndrom** (HIES, Hiob-Syndrom) ein. Es handelt sich hierbei um ein seltenes Krankheitsbild mit einem primären Immundefekt, das durch die klinische Trias Ekzem mit exzessiv erhöhtem Serum-IgE, rezidivierenden Staphylokokkenabszessen der Haut und CMC charakterisiert ist [1, 24]. Hier wurde eine Mutation mit pathoimmunologischer Relevanz beschrieben (STAT3) [13]. Diese Mutation führt zu einer Defizienz von IL-17-produzierenden Zellen, die bei der Abwehr von Candida-Infektionen in Haut und Schleimhaut eine Rolle spielen. Die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen, wie z.B. einem schweren atopischen Ekzem, kann schwierig sein, da sich Symptome zum Teil erst im Laufe des Lebens entwickeln und auch schwere Verlaufsformen des Atopischen Ekzems mit häufigen Infektionen einhergehen [19, 20]. Trotz der Seltenheit des Krankheitsbildes sollte bei hohen IgE-Serum-Werten an ein Hyper-IgE-Syndrom gedacht werden.

Abb. 9 Ausprägungen bei chronisch mukokutaner Kandidose: **A**: Candida-Granulome mit kompletter Zerstörung der normalen Finger und Nagelarchitektur. **B/C**: Candida-Granulome im Gesicht einer Patientin mit CMC.



Für weitere, meist sporadisch auftretende Formen von primären CMC sind Einzelberichte von Mutationen in der Signalkaskade von Hefebestandteilen jüngst publiziert worden [9, 10]. Sekundäre CMC-Syndrome sind zumeist Folge von lokaler oder systemischer Immunsuppression. Entweder bedingt durch eine Infektion wie HIV (bei AIDS hat die Kandidose einen prognostischen Wert für den Grad der T-Zellimmundefizienz [16]), reduzierte Mikroperfusion im Falle des Diabetes oder medikamentöser Immunsuppression.

Diagnostik und Therapie

Diagnose

kurzgefasst

Die Erreger werden mittels Nativ-Präparat oder Kultur nachgewiesen. Die isolierte primäre CMC ist eine Ausschlussdiagnose.

Zur Bestimmung der Erreger wird von der betroffenen Haut am Ort der höchsten Erregerwahrscheinlichkeit ein Abstrich genommen (unter der Zahnpfoste, aus weißen Belägen, aus Schuppenmaterial des Lippenwinkels). Ein quantitativer Erregernachweis erfolgt anhand der Untersuchung des Mundspülwassers: Mit 10 ml steriles Wasser wird der Mund eine Minute gespült und das Wasser in ein sterilisiertes Weithalsgefäß mit Verschluss gespien.

Mikroskopisches Direktpräparat

Die Direktmikroskopie von ungefärbten bzw. von Gram- oder Methylenblau-gefärbten Präparaten ist einfach, schnell und kostengünstig. Bei niedrigen Keimzahlen ist das Ergebnis falsch-negativ; eine Differenzierung zwischen verschiedenen Hefen ist nicht möglich. Zu sehen sind mit diesem Verfahren grampositive Pseudomyzelien und Blastosporen.

Kultur

Anzüchtung auf geeignetem Nährboden bei 35–37 °C über 3–4 Tage (Kirming-Agar (pH 6,7 ± 0,2) oder Sabouraud-2-%-Glukose-Agar (pH 5,6). Hier wachsen alle Hefen der Gattung *Candida* als elfenbeinfarbene, meist glatte Kolonien ohne Luftmyzel. Mit Selektivnährboden (z.B. Chromagar [16]) ist aufgrund der Pigmentbildung eine Artdiagnose des Erregers möglich.

Tab. 2 Therapiemöglichkeiten bei Kandidosen.

Wirkstoff	Dosierung
Lokaltherapie	
Nystatin Suspension	1 ml Suspension 4 bis 6 × täglich ^{1,2}
Amphotericin B	1 Lutschtablette, 4 × täglich nach der Mahlzeit 1 ml Suspension, 4 × täglich ^{1,2}
Natamycin	1 Lutschtablette, 4 bis 6 × täglich ¹
Miconazol ⁴	1 großer Messlöffel (2 ml), 4 × täglich
Mundgel	
Systemische Therapie	
Fluconazol ⁴	50 mg/Tag 100 mg (bei starkem, rezidivierendem Verlauf).
Itraconazol ⁴	200 mg Itraconazol/Tag (2 Messbecher = 20 ml)
Posaconazol ⁴	Einleitungsdosierung 200 mg = 5,0 ml am 1. Tag, dann 100 mg = 2,5 ml 1x täglich
Voriconazol ^{3, 4}	400 mg alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden) 200 mg 2 × täglich
Caspofungin ³	70 mg pro Tag, Einleitungsdosierung 50 mg
Micafungin	100 – 150 mg/Tag; Prophylaxe: 50 mg/Tag
Anidulafungin	200 mg/am ersten Tag, dann 100 mg/Tag

¹Auch für Säuglinge zugelassen

²Behandlung sollte für mindestens 48 Stunden nach subjektiver und objektiver Symptomfreiheit fortgeführt werden

³Nicht zugelassen für die mukokutane Kandidose – nur im Zusammenhang mit systemischer Kandidose

⁴Wechselwirkungen mit anderen Mitteln die auch über P450 3A u. 2C9 abgebaut werden

Isolierte primäre CMC

Die isolierte primäre CMC ist bislang eine Ausschlussdiagnose. Ein In-vitro-Test zur Lymphozyten-Proliferation auf PHA (Phytohämagglutinin) oder Candida-Antigen mit folgenden Zytokin-Tests im Zellüberstand (IL17, IL22) ist derzeit primär experimenteller Natur und Speziallabor vorbehalten. Für eine Abgrenzung der isolierten primären CMC vom Hyper-IgE-Syndrom ist das erhöhte IgE richtungweisend. Die Diagnose chronisch mukokutane Kandidose kann nach Abgrenzen von prädisponierenden Faktoren wie mechanische Reizungen (Zahnprothese), Eisenmangel, Immundefizienz und Diabetes mellitus gestellt werden.

Therapie

Azol-Antimykotika

Azol-Antimykotika sind die Therapie erster Wahl bei Candida-Infektionen. Sie wirken fungistatisch und in höheren Konzentrationen fungizid. Der antimykotische Effekt basiert auf einer Hemmung der Ergosterol-Biosynthese auf der Stufe der 14-Demethylierung von Lanosterol (Cytochrom-P450-abhängige Hemmung der Lanosterol-Demethylase). In höheren Konzentrationen kommt es durch die Zellwandschädigung zur Zell-Lyse (fungizide Wirkung). Bei der notwendigen Langzeittherapie im Rahmen einer chronischen Candida-Infektion bei primärer CMC oder bei einer Immunsuppression ist die Resistenzentwicklung gegenüber Azolen ein großes Problem. Es wurden verschiedene Resistenz-Mechanismen beschrieben, darunter eine verringerte Affinität der 14 α -Demethylase zur Azol-Gruppe. In den meisten Fällen ist die Azol-Resistenz auf die Expression eines Efflux-Pumpensystems in den Pilz-Zellen zurückzuführen. Primär resistent gegenüber Fluconazol ist vor allem *C. krusei*. Ebenfalls auffällig bei Langzeittherapien ist eine Verschiebung des Keimspektrums aufgrund des Selektionsdruckes zu weniger pathogenen, aber Azol-resistenten Candida-Arten. So können *C. glabrata* und *C. krusei* im Verlauf einer Dauertherapie deutlich zunehmen.

Echinocandine

Eine weitere Klasse von Antimykotika sind die Echinocandine [2] wie Caspofungin [4], Micafungin [5] und Anidulafungin. Sie wirken wie die Azole auf die Zellwandsynthese, jedoch auf den 1,3-Beta-D-Glukan-Enzym-Komplex. Der Nachteil dieser Substanzgruppe ist, dass sie nicht oral verfügbar sind.

Polyene

Eine dritte Klasse von Antimykotika umfasst die Gruppe der Polyene, die an Ergosterol binden. Das einzige Polen, das für Candida-Infektionen systemisch verabreicht werden kann, ist Amphotericin B. Intravenös appliziert – bei systemischen Kandidosen – birgt es die Gefahr der Neurotoxizität.

tät, auch wenn neuere Präparate (Liposomales Amphotericin B) weniger Nebenwirkungen zeigen [15]. Lokal als Lutschtablette angewendet wird es nicht aus dem Darm resorbiert und ist deshalb nicht toxisch.

Eine Übersicht über Dosierungen und Anwendungsempfehlungen der Antimykotika gibt **Tab. 2**.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Allein die Kombination aus ErregerNachweis und klinischen Symptomen ergibt die Diagnose Kandidose.
- Der Candida-Nachweis allein genügt nicht, dies wird als Kolonisation bezeichnet.
- Bei rezidivierenden oder persistierenden Candida-Infektionen denken an:
 - Immundefekte (z.B. HIV, Tumoren)
 - Hyper-IgE-Syndrom
 - Eisenmangel
 - Diabetes mellitus
 - Autoimmun-Polyendokrinopathie-Syndrom
- Bei Ausschluss dieser Erkrankungen kann die Diagnose chronisch mukokutane Kandidose gestellt werden.
- Resistenzentwicklung ist eines der Hauptprobleme bei Patienten mit chronischen mukokutanen Candida-Infektionen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Belohradsky BH, Daumling S, Kiess W, Griscelli C. The hyper-IgE-syndrome. *Inn Med Kinderheilkd* 1987; 55: 1–39
- 2 Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 369–388
- 3 Chilgren RA, Quie PG, Meuwissen HJ, Hong R. Chronic mucocutaneous candidiasis, deficiency of delayed hypersensitivity, and selective local antibody defect. *Lancet* 1967; 2: 688–693
- 4 Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine AD. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1088–1093
- 5 Cross SA, Scott LJ. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against Candida infections. *Drugs* 2008; 68: 2225–2255
- 6 Eyerich K, Eyerich S, Hiller J, Behrendt H, Traidl-Hoffmann C. Chronic mucocutaneous candidiasis, from bench to bedside. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 260–265
- 7 Eyerich K, Foerster S, Rombold S et al. Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2640–2645
- 8 Eyerich K, Rombold S, Foerster S et al. Altered, but not diminished specific T cell response in chronic mucocutaneous candidiasis patients. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 475–481
- 9 Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Eng J Med* 2009; 361: 1760–1767
- 10 Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Eng J Med* 2009; 361: 1727–1735
- 11 Klein RS, Harris CA, Small CR et al. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immune deficiency syndrome. *N Eng J Med* 1984; 311: 354–358
- 12 Lawrence T, Puel A, Reichenbach J et al. Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 22–30
- 13 Ma CS, Chew GY, Simpson N et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008; 205: 1551–1557
- 14 McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65: 2049–2068
- 15 Moen MD, Lysen-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 2009; 69: 361–392
- 16 Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1923–1929
- 17 Peterson P, Nagamine K, Scott H et al. APECED: a monogenic autoimmune disease providing new clues to self-tolerance. *Immunol Today* 1998; 19: 384–386
- 18 Rautemaa R, Hietanen J, Niissalo S, Pirinen S, Perheentupa J. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma – a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I). *Oral Oncol* 2007; 43: 607–613
- 19 Ring J, Ruzicka T, Przybilla B. *Handbook of atopic eczema*: Berlin New York: Springer, 2006
- 20 Ring J, Landthaler M. Hyper-IgE syndromes. *Curr Probl Dermatol* 1989; 18: 79–88
- 21 Rosa DD, Pasqualotto AC, Denning DW. Chronic mucocutaneous candidiasis and oesophageal cancer. *Med Mycol* 2008; 46: 85–91
- 22 Shimaka N, Nusspaumer G, Holländer GA. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 273–288
- 23 Uittamo J, Siikala E, Kaihovaara P, Salaspuro M, Rautemaa R. Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. *Int J Cancer* 2009; 124: 754–756
- 24 Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 424–432