

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 weißliche, pseudo-membranöse 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 nachbestrahlt, 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**).

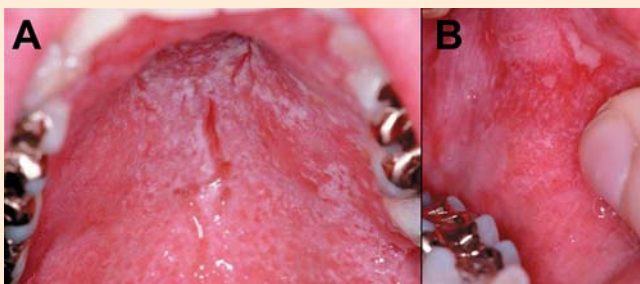


Abb. 1 Oropharyngeale weißliche abstreifbare Beläge **A**) bei Erstkontakt und **B**) im weiteren Verlauf der Erkrankung.

Dermatologie

Schlüsselwörter

- ▶ Kandidose
- ▶ *Candida albicans*
- ▶ Echinocandine
- ▶ Soor

Keywords

- ▶ candidiasis
- ▶ *Candida albicans*
- ▶ echinocandins
- ▶ soor

eingereicht 16.12.2009

akzeptiert 28.4.2010

VNR 2760512010047430589

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0030-1262423
Dtsch Med Wochenschr 2010;
135: 1379–1388 · © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

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

CME

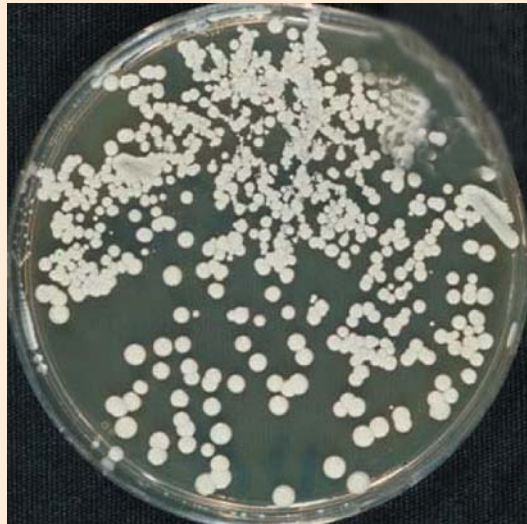
Abb. 2 Klinischer Befund: Paronychie und Onychodystrophie bei Candidabefall – Onychomykose.



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



Abb. 4 Kultur von *Candida albicans* auf einem Sabouraud-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 B_4 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).

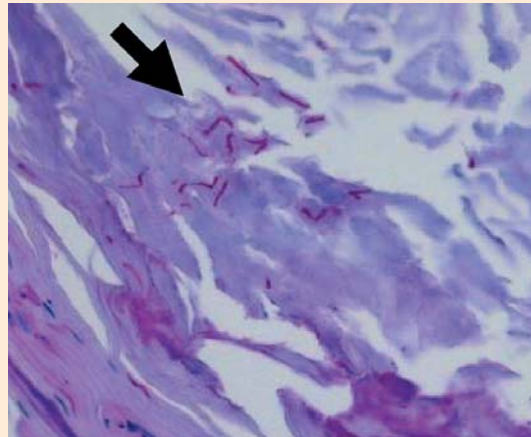


Abb. 6 Besserung der Onychodystrophie nach Posaconazol-Therapie.



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. $1 \times 0,5$ 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

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

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*.

kurzgefasst

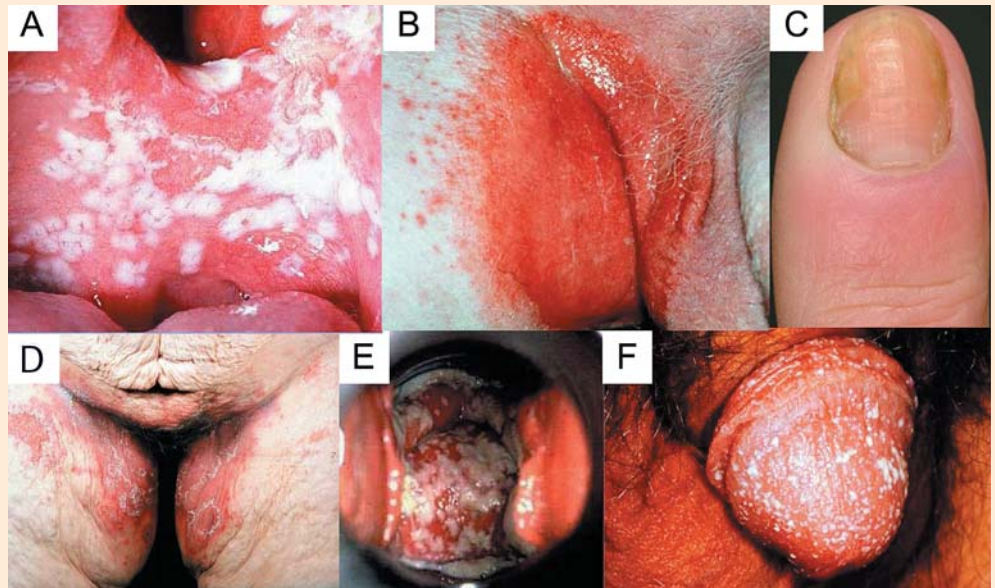
Etwa 17 Candida-Spezies verursachen Mykosen beim Menschen. Als wichtigster Vertreter ist *Candida albicans* zu nennen. Bei der Abwehr von Hefepilzinfektionen spielen Th17-Zellen eine zentrale Rolle.

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.

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 (Spekulumeinstellung) **F)** Balanoposthitis.



Prädisponierende Faktoren



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 Prädispositionsstellen – dort wo durch „Haut-auf-Haut“-Bedingungen eine feuchte Kammer besteht (► Abb. 8).

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.

Abb. 8 Candida-Intertrigo bei einem immunsupprimierten Patient.



Tab. 1 Mukokutane Kandidosen.

Erkrankung	Prädisponierende Faktoren	Klinik	Differentialdiagnosen
Kandidose der Mundschleimhaut	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 (Scheidenspülungen)	Reichlicher Ausfluss, weißliche 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 nässenden Herdzentrum zugewandte Schuppenkrause, Satellitenherde	Toxische, allergische Kontaktdermatitis, intertriginöse Psoriasis vulgaris, Morbus Hailey-Hailey
Soorwindeldermatitis	Barrieredefekt durch irritative Wirkung des Urins, Feucht-Milieu	Bilder der Windeldermatitis, aber mit Pusteln im Randbereich	Windeldermatitis, Psoriasis vulgaris, Dermatitis seborrhoides
Candida-Paronychie	Frauen im klimakterischen Alter, Akroasphyxie, Feuchtarbeit, Eiweißmangel, Eisenmangel,	Entzündliche Rötung und Schwellung des Nagelwalles, druckschmerzhaft	Bakterielle Paronychie
Candida-Onychomykose	Paronychie durch Candida, chronische Mazeration des Nagelbettes, Feuchtarbeiten	Onychodyschromasie, fehlendes Nagelhäutchen	Durch Dermatophyten (selten Schimmelpilze) induzierte Onychomykose
Candida-Folikulitis	Sehr selten – insbesondere im Bartbereich, Immunsuppression, Glukokortikoidbehandlung im Gesicht, Seborrhoe	Pusteln	Durch Bakterien induzierte Follikulitiden (sehr viel häufiger)

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.

Häufige Kandidose: Infektion der oropharyngealen Schleimhaut

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 Missempfindungen 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 genitaler Kandidose (z. B. Imidazolpräparate – 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, ödematös, 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

kurzgefasst

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

Allgemeines

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.

kurzgefasst

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

Pathoimmunologische Grundlagen

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 Inkompetenz des Immunsystems zu sein, Hefepilzinfektionen zu eliminieren.

kurzgefasst

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

CMC-Syndrome

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

kurzgefasst

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

Diagnose

Zur Bestimmung der Erreger wird von der betroffenen Haut am Ort der höchsten Erregerwahrscheinlichkeit ein Abstrich genommen (unter der Zahnprothese, aus weißen Belägen, aus Schuppenmaterial des Lippenwinkels). Ein quantitativer Erregernachweis erfolgt anhand der Untersuchung des Mundspülwassers: Mit 10 ml sterilem 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 Methyleneblau-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 (Kimming-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 Mundgel	1 großer Messlöffel (2 ml), 4 × täglich
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	Einleitungs-dosis 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, Einleitungs-dosis 50 mg
Micafungin	100–150 mg/Tag; Prophylaxe: 50 mg/Tag
Anidulafungin	200 mg/am ersten Tag, dann 100 mg/Tag
¹ Auch für Säuglinge zugelassen	
² Behandlung sollte für mindestens 48 Stunden nach subjektiver und objektiver Symptombefreiheit fortgeführt werden	
³ Nicht zugelassen für die mukokutane Kandidose – nur im Zusammenhang mit systemischer Kandidose	
⁴ Wechselwirkungen 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 Speziallabors 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 Polyen, das für Candida-Infektionen systemisch verabreicht werden kann, ist Amphotericin B. Intravenös appliziert – bei systemischen Kandidosen – birgt es die Gefahr der Neurotoxizi-

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 Verbindungen 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-1). *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

Quiz-Fragen

Mukokutane Candida-Infektionen

Mukocutaneous candidiasis

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

1	
Welche Aussage zur chronisch mukokutanen Kandidose ist nicht richtig?	<p>A Die chronisch mukokutane Kandidose ist eine sehr seltene Erkrankung.</p> <p>B Die chronisch mukokutane Kandidose kann mit einem Polyendokrinopathiesyndrom (APECED) assoziiert sein.</p> <p>C Die chronisch mukokutane Kandidose tritt bereits meist im Kindesalter auf.</p> <p>D Die chronisch mukokutane Kandidose geht auf einen B-Zell-Defekt zurück.</p> <p>E Die chronisch mukokutane Kandidose tritt beim Hyper-IgE-Syndrom auf.</p>
2	
Welche Aussage zur Therapie der oralen Kandidose ist richtig?	<p>A Eine orale Kandidose sollte immer systemisch behandelt werden.</p> <p>B Lutschtabletten mit den Wirkstoffen wie z.B. Natamycin und Amphotericin B sind keine Therapieoptionen.</p> <p>C Vor der Therapie sollte ein Abstrich erfolgen.</p> <p>D Aufgrund der geringen Resistenzentwicklung ist auch bei Langzeittherapie eine Resistenztestung nicht notwendig.</p> <p>E Bei einem Nachweis von Candida im Mund sollte immer eine Therapie erfolgen.</p>
3	
Welche Aussage zu oralen Kandidose ist richtig?	<p>A Prädisponierende Faktoren sind unter anderem Kindes- und Greisenalter.</p> <p>B Bei Säuglingen stellt der Milchbelag auf der Zunge keine Differentialdiagnose dar.</p> <p>C Sie ist bei HIV-Infektion auf die Mundhöhle beschränkt.</p> <p>D Der Haupterreger ist Candida glabrata.</p> <p>E Diabetes ist kein Risikofaktor.</p>
4	
Welches Aussage ist richtig? Die vaginale Kandidose ist	<p>A eine seltene Erkrankung.</p> <p>B immer systemisch zu therapieren.</p> <p>C bereits bei Vorliegen nur des Erregernachweises ohne Symptome zu behandeln.</p> <p>D sexuell übertragbar.</p> <p>E immer durch grünlichen Fluor charakterisiert.</p>
5	
Welches Aussage ist richtig? Der häufigste Erreger einer Kandidose ist	<p>A Candida glabrata</p> <p>B Candida albicans</p> <p>C Candida krusei</p> <p>D Candida dubliniensis</p> <p>E Candida norvegensis</p>

Quiz-Fragen

6

Bei welchem der Keime tritt eine primäre Resistenz gegen Fluconazol auf?

- A C. krusei
- B C. glabrata
- C C. norvegensis
- D C. dubliniensis
- E C. lusitaniae

7

Welche der folgenden Komplikationen treten im Verlauf einer chronisch mukokutanen Kandidose nicht auf?

- A Erregerwechsel durch Selektionsvorteil für teilresistente Stämme
- B Auftreten von Tumoren
- C Resistenzprobleme
- D sekundäre endokrinologische Erkrankungen
- E rezidivierende Candida-induzierte Paronychien

8

Candida albicans

- A ist ein Dermatophyt.
- B wächst obligat intrazellulär.
- C wird pathogen beim Übergang von der Kugel- oder Hefenform in die Pseudomyzelform.
- D ist der seltenste Vertreter seiner Art.
- E zeigt Primärresistenzen gegen Fluconazol.

9

Welche der folgenden Faktoren gilt *nicht* als prädisponierend für eine Kandidose?

- A Diabetes mellitus
- B Greisenalter
- C Schuppenflechte als Grunderkrankung
- D Adipositas
- E Immunsuppression

10

Welche Aussage ist richtig? Die chronisch mukokutane Kandidose

- A ist immer mit einer STAT3-Mutation assoziiert.
- B tritt nur in Verbindung mit dem Hyper-IgE-Syndrom auf.
- C ist charakterisiert durch eine Th17-Defizienz.
- D zeigt sich nur an den Schleimhäuten.
- E tritt nur im Kindesalter auf.

Teilnahmebedingungen

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie **drei** Fortbildungspunkte. Hierfür

- ▶ müssen 7 der 10 Quiz-Fragen richtig beantwortet sein.
- ▶ müssen Seite 1 und Seite 2 des Evaluationsbogens vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden!
- ▶ muss eine CME-Wertmarke im Feld D (Evaluationsbogen) aufgeklebt *oder*
- ▶ muss die DMW-Abonnement-Nummer im Feld D eingetragen bzw. über das Internet eingegeben sein.

Einsendeschluss ist der 2.7.2011

(Datum des Poststempels bzw. Datum der Online-Teilnahme). Die Teilnahme-Bescheinigungen für auf dem Postweg eingesandte Antwortbogen werden innerhalb von 3 Wochen nach Eingang im Verlag versandt. Online-Teilnehmer unter CME.thieme.de erhalten eine direkte Rückmeldung mit der Möglichkeit, ein Teilnahme-Zertifikat auszudrucken. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.

Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der DMW wurden durch die Nordrheinische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannt. Die DMW ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

CME

Evaluationsbogen

Mukokutane Candida-Infektionen

A Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel: _____

Straße, Hausnr.: _____ PLZ | Ort: _____

Anschrift: privat dienstlich

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen): _____

Jahr meiner Approbation: _____

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: _____

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen): _____

Ich bin tätig als: Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt niedergelassener Arzt Sonstiges: _____

Ich bin DMW-Abonnent: ja nein

Falls nein: ich habe den Fragebogen aus/von: Thieme-connect Kollegen der Klinik einer Bibliothek
 Sonstiges _____

B Lernerfolgskontrolle

Eine Antwort pro Frage ankreuzen

1	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	6	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
2	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	7	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
3	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	8	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
4	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	9	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
5	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	10	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E

C Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum: _____ Unterschrift: _____

D Feld für CME-Wertmarke

Bitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben oder Ihre **DMW Abonnement-Nummer** eintragen: (siehe Adressaufkleber Ihrer DMW)

E Zertifizierungsfeld (wird durch die DMW ausgefüllt)

Ihr Ergebnis

Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.
Sie haben bestanden nicht bestanden
 ungültig

weil: _____

Stuttgart, den _____
Datum _____
Stempel/Unterschrift _____

> Bitte unbedingt Rückseite ausfüllen

Evaluationsbogen

Mukokutane Candida-Infektionen

F Fragen zur Zertifizierung

Eine Antwort pro Frage bitte unbedingt ausfüllen bzw. ankreuzen, da die Evaluation sonst unvollständig ist!

Didaktisch-methodische Evaluation**1 Das Thema des Beitrages kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit** häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor**2 Bei diesem Thema habe ich** eine feste Gesamtstrategie noch offene Einzelprobleme: keine Strategie**3 In Bezug auf das Thema des Beitrages** fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt habe ich meiner Strategie verändert: habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie ableiten können**4 Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas**

nicht erwähnt?

 ja, welche nein

zu knapp abgehandelt?

 ja, welche nein

überbewertet?

 ja, welche nein**5 Verständlichkeit des Beitrages** Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich**6 Beantwortung der Fragen** Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten**7 Die Aussagen des Beitrags benötigen eine ausführlichere Darstellung** zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend**8 Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrags und die Bearbeitung des Quiz benötigt?**



Für die Teilnahme auf dem Postweg senden Sie den vollständig ausgefüllten Evaluationsbogen mit aufgeklebter Wertmarke oder dem Eintrag Ihrer Abonnement-Nummer im Wertmarkenfeld D und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an:

Georg Thieme Verlag, DMW
Stichwort „CME“
Postfach 301 120
70451 Stuttgart

Einsendeschluss: 2.7.2011
VNR 2760512010047430589