

Aus dem Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf die Zusammensetzung des Hefespektrums
und die Entstehung mykotischer Superinfektionen beim oralen
Lichen planus

Factors influencing the yeast spectrum composition and the
emergence of mycotic superinfections in oral lichen planus

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Molkenthin

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abstract (English)	III
Zusammenfassung (Deutsch)	IV
1 Einleitung	1
1.1 <i>Darstellung des Forschungsstandes</i>	1
1.2 <i>Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit</i>	4
2 Vertiefende Darstellung der Methodik	6
2.1 <i>Studiendesign</i>	6
2.2 <i>Patient*innenkollektiv</i>	6
2.3 <i>Datenerhebung</i>	8
2.4 <i>Probengewinnung und mykologische Diagnostik</i>	10
2.5 <i>Diagnosekriterien einer Candida-Superinfektion</i>	11
2.6 <i>Statistische Auswertung</i>	12
3 Wesentliche Ergebnisse	14
3.1 <i>Studienkollektiv</i>	14
3.2 <i>Mykologische Ergebnisse</i>	15
3.3 <i>Einfluss auf die Verteilung der Candida-Spezies</i>	16
3.4 <i>Einfluss auf die Entstehung einer Candida-Superinfektion</i>	19
4 Diskussion	21
4.1 <i>Diskussion der Methodik</i>	21
4.2 <i>Interpretation und Einordnung der Ergebnisse</i>	22
4.3 <i>Limitationen</i>	27
4.4 <i>Schlussfolgerung und Implikationen für die Praxis</i>	28
4.5 <i>Weiterer Forschungsbedarf</i>	29

Literaturverzeichnis	30
Eidesstattliche Versicherung	XXXVI
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	XXXVII
Auszug aus der Journal Summary List	XXXIX
Druckexemplar der ausgewählten Originalpublikation	XL
Lebenslauf	L
Publikationsliste	L
Danksagung	LII

Abstract (English)

Objectives: *Candida* species other than *C. albicans* display considerable differences in their sensitivity to antifungal agents. Recent evidence suggests that these non-*albicans* species are specifically present in patients with oral lichen planus (OLP). This is clinically important since patients with symptomatic OLP frequently suffer from *Candida* superinfection requiring the initiation of adequate antifungal therapy. To identify patients at risk of carrying potentially drug-resistant *Candida* species, thus avoiding iatrogenic selection mechanisms, the aim of this study was to determine factors influencing the yeast spectrum composition and the emergence of mycotic superinfections in OLP.

Material and methods: This is a single-center, retrospective, observational study analyzing data of 268 consecutive, symptomatic OLP patients who underwent swab cultures for *Candida* between January 2015 and December 2019. Yeasts were isolated using Sabouraud's dextrose agar and CHROMagar™ *Candida* and identified using matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass-spectrometry (MALDI-TOF MS). Multivariate binary logistic regression analyses were applied to identify independent influencing factors.

Results: Among 191 *Candida* isolates, *C. albicans* was the predominant species (72.3%), followed by *C. glabrata* (7.3%) and *C. dubliniensis* (5.8%). Non-*albicans* species were detected in 28.7% of *Candida*-positive individuals, with mixed colonisation being a common phenomenon. Multivariate analysis revealed that the presence of *C. dubliniensis* was significantly associated with a positive smoking history ($p = 0.001$), whereas non-*dubliniensis* species were significantly more frequently present in patients using removable dentures ($p = 0.001$). 97 patients (36.2%) suffered from *Candida* superinfection of OLP, with erosive lesions being significantly more frequently affected ($p = 0.029$). According to the multivariate analysis, increasing age ($p = 0.016$) and intake of psychotropic drugs ($p = 0.008$) were independent contributory factors for superimposed *Candida* infections.

Conclusions: This study highlights the clinical relevance of non-*albicans Candida* species and the associated problems of microbial resistance in OLP. Evidence should be considered when selecting an initial therapeutic regimen for superinfected OLP lesions. In addition, the identification of certain risk factors offers new strategies for the prevention of *Candida* superinfection in this patient group.

Zusammenfassung (Deutsch)

Ziele: Andere *Candida*-Arten als *C. albicans* weisen erhebliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Suszeptibilität gegenüber herkömmlichen Antimykotika auf. Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass diese non-*albicans* Spezies bei Personen mit oralem Lichen planus (OLP) besonders häufig vorkommen. Dies ist klinisch bedeutsam, da Patient*innen mit symptomatischen OLP nicht selten von einer *Candida*-Superinfektion betroffen sind, was die Einleitung einer geeigneten antimykotischen Therapie erfordert. Um Risikopatient*innen für Infektionen mit potenziell arzneimittelresistenten *Candida*-Spezies identifizieren zu können und so iatrogene Selektionsprozesse zu vermeiden, war es Ziel dieser Studie, Einflussfaktoren auf die Zusammensetzung des *Candida*-Arten-Spektrums und die Entstehung mykotischer Superinfektionen beim OLP zu ermitteln.

Material und Methoden: In einer monozentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten 268 konsekutiver, symptomatischer OLP-Patient*innen, bei denen zwischen Januar 2015 und Dezember 2019 Schleimhautabstriche zum Nachweis von *Candida*-Spezies durchgeführt wurden, analysiert. Die Hefekulturen wurden durch Anzucht auf Sabouraud-Dextrose-Agar und CHROMagar™ *Candida* isoliert und mittels Matrix-gestützter Laser-Desorptions/Ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie (MALDI-TOF MS) identifiziert. Multivariate binäre logistische Regressionsanalysen wurden zur Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren durchgeführt.

Ergebnisse: Die insgesamt 191 *Candida*-Isolate waren überwiegend *C. albicans* zuzuordnen, danach folgten *C. glabrata* (7,3%) und *C. dubliniensis* (5,8%). Non-*albicans* Spezies konnten bei 28,7% der *Candida*-positiven Individuen nachgewiesen werden, wobei Mischbesiedlungen ein häufiges Phänomen waren. Die multivariate Analyse ergab, dass der Nachweis von *C. dubliniensis* signifikant mit einer positiven Raucheranamnese assoziiert war ($p = 0,001$), während andere non-*albicans* Spezies signifikant häufiger bei Prothesentragenden nachgewiesen wurden ($p = 0,001$). 97 Patient*innen (36,2%) litten an einer *Candida*-Superinfektion des OLP, wobei erosive Läsionen signifikant häufiger betroffen waren ($p = 0,029$). In der multivariaten Analyse konnten fortschreitendes Alter ($p = 0,016$) und die Einnahme von Psychopharmaka ($p = 0,008$) als unabhängige Einflussfaktoren für eine Superinfektion mit Hefen identifiziert werden.

Schlussfolgerung: Die zugrundeliegende Studie verdeutlicht die klinische Relevanz von non-*albicans Candida*-Spezies und die damit einhergehende Problematik mikrobieller Resistenzen beim OLP. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten daher bei der Entscheidungsfindung zur Behandlung von superinfizierten OLP-Läsionen berücksichtigt werden. Darüber hinaus ermöglicht die Identifikation konkreter Risikofaktoren neue Strategien zur Prävention von *Candida*-Superinfektionen in dieser Personengruppe.

1 Einleitung

1.1 Darstellung des Forschungsstandes

Aufgrund der pandemischen Verbreitung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und der steigenden Zahl immungeschwächter Patient*innen, bedingt durch moderne Praktiken der medizinischen Versorgung, kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem Wiederanstieg opportunistischer Infektionen, wie der oralen Candidiasis, der häufigsten Pilzinfektion der Mundhöhle (1). Ferner stellt die zunehmende Entwicklung mikrobieller Resistenzen in Verbindung mit einer Verschiebung des Erregerspektrums (engl.: *species shift*) auch bei *Candida*-Mykosen eine zusätzliche therapeutische Herausforderung dar (2).

Candida-Spezies sind ubiquitär in belebter und unbelebter Natur vorkommende Hefepilze (Synonym: Sprosspilze). Sie finden sich als opportunistisch-kommensale Mikroorganismen vorwiegend oral, intestinal oder vaginal und werden in der Mundhöhle von gesunden Erwachsenen in 35 bis 80% auch ohne manifeste Symptome nachgewiesen (3, 4). Der alleinige Nachweis von *Candida*-Spezies besitzt jedoch noch keinen Krankheitswert per se. Für den pathogenen Umschlag in eine klinisch manifeste Candidiasis bedarf es vielfältiger lokaler und/oder systemischer Ursachen, die meist entweder mit einer Störung der ansässigen Mikroflora oder einer Beeinträchtigung der Wirtsimmunität einhergehen. Zu diesen zählen hauptsächlich schleimhautgetragener Zahnersatz, Avitaminosen, Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, eine kompromittierte Immunabwehr, Hyposalivation sowie die Therapie mit Antibiotika, Zytostatika oder (inhalativen) Kortikosteroiden (5-7).

In der Klinik gilt es grundsätzlich die akut pseudomembranöse (obsolet: Soor) von der erythematösen und der hyperplastischen Candidiasis (*Candida*-Leukoplakie) zu unterscheiden. Weitere klinische Bilder sind die *Candida*-assoziierte Prothesenstomatitis, die Cheilitis angularis sowie die Glossitis rhombica mediana (8).

Darüber hinaus kommt es nicht selten zur Superinfektion präexistenter, meist keratinisierter Mundschleimhauterkrankungen wie dem oralen Lichen planus (OLP) mit Hefepilzen der Gattung *Candida* (8). Beim OLP handelt es sich um eine nicht-kontagiöse, subakut oder chronisch verlaufende, entzündliche Erkrankung der oralen Mukosa, die bevorzugt Personen mittleren Alters und annähernd doppelt so häufig Frauen betrifft (9). Der enorale Lichen zählt mit einer Prävalenz von 1 bis 2% zu den häufigsten nicht-

infektiösen Mundschleimhaut-Pathologien und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als präkanzeröse Kondition eingestuft (9, 10). Zwar ist die genaue Pathophysiologie dieser Erkrankung noch Gegenstand der Forschung, wahrscheinlich aber kommt es zu einer immunologisch induzierten Degeneration der Basalschicht als Zellreaktion zytotoxischer CD8⁺-Lymphozyten auf ein modifiziertes Oberflächenantigen (Autoantigen) der basalen Keratinozyten (11). Als charakteristisch gelten feinretikuläre, hyperkeratotische Läsionen (Wickham-Striae), Papeln oder Plaques sowie erythematöse, erosive oder selten bullöse Herde an der Mundschleimhaut (12), auf denen sich sekundäre *Candida*-Infektionen entwickeln können. Die drei letztgenannten Formen werden unter dem Terminus „erosiver Lichen planus“ subsummiert und können mit teils schweren Missempfindungen und Beschwerden einhergehen (9).

Auf der läsional vorgeschädigten Mukosa kann es entsprechend einfacher zur Superinfektion mit fakultativ pathogenen *Candida*-Spezies kommen, mitunter begünstigt durch weitere prädisponierende Faktoren (13). Mutmaßlich fördern jedoch auch ein metabolisches Ungleichgewicht in den betroffenen Epithelzellen, einhergehend mit der Freisetzung von Zytokinen, sowie die Verfügbarkeit von Nährstoffen aus zytolytischen Prozessen eine Besiedlung und Proliferation von *Candida* (14). Erschwerend kommt hinzu, dass die meisten Maßnahmen zur Therapie symptomatischer Patient*innen in Form topischer Kortikosteroide immunsuppressiv angelegt sind und folglich für sekundäre *Candida*-Infektionen prädisponieren (15). Derartige mikrobielle Superinfektionen können einerseits zur Exazerbation, andererseits aber auch zur Maskierung der zugrundeliegenden Erkrankung führen, da beide Pathologien mit brennenden Schmerzen und atrophisch-erosiven Läsionen einhergehen (16). Ferner wird neben einer symptomatischen und auch eine ursächliche Bedeutung in der Kanzerisierung befallener OLP-Läsionen diskutiert. Die Invasion von *Candida*-Hyphen im Rahmen des Infektionsprozesses stellt über die Produktion von N-Nitrosaminen und extrazellulären Enzymen (Aspartyl-Proteinasen) sowie durch karzinogene Metabolite des *Candida*-Stoffwechsels (z.B. Acetaldehyd) einen zusätzlichen Risikofaktor für die maligne Transformation betroffener Läsionen dar (17-19). Darüber hinaus besteht bei Immunsupprimierten das Risiko einer deszendierenden Ausbreitung oder gar einer lebensbedrohlichen systemischen Dissemination der Pilzinfektion (6).

In Bezug auf das Spektrum humanpathogener *Candida*-Spezies gilt *Candida albicans* unverändert als bedeutendster Vertreter seiner Gattung und stellt auch bei OLP-

Patient*innen die häufigste aus oralen Proben isolierte Spezies dar (1, 20). Epidemiologische Trends der letzten Jahrzehnte belegen jedoch, dass mit steigender Häufigkeit auch andere, mutmaßlich weniger virulente Arten (non-*albicans* Spezies) nachgewiesen werden (2, 21, 22). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen sind einerseits die zunehmende Genauigkeit und die umfangreichen Datenbanken moderner kommerzieller Identifizierungs-Verfahren sowie ein genereller Anstieg der Zahl *Candida*-assoziiertes Mykosen (23). Wahrscheinlich spiegelt die steigende Inzidenz an non-*albicans* Spezies jedoch auch eine inhärent höhere Resistenz gegen bestimmte Antimykotika, insbesondere vom Azol-Typ, im Vergleich zu *C. albicans* wider (24). So führte der häufige, oft kalkulierte Einsatz von Azol-Antimykotika in der Vergangenheit zu einer positiven Selektion resistenterer Arten und partiell auch zu einem Rückgang der Isolierungsrate von *C. albicans* (25). Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahrzehnte dokumentierten intrinsische und erworbene Resistenzen gegen Azol-Antimykotika bei *Candida*-Spezies, insbesondere bei *C. glabrata* und *C. krusei* (26).

Gemäß aktueller Studien können non-*albicans* Spezies deutlich häufiger bei Betroffenen mit OLP verglichen mit Schleimhautgesunden nachgewiesen werden (27). Diese Erkenntnisse werden ungleich komplexer durch die Tatsache, dass von OLP-Läsionen isolierte non-*albicans* Spezies ebenfalls Resistenzen gegen etablierte Azol-Therapeutika, wie Clotrimazol und Fluconazol, aufweisen (20). Neben *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* und *C. tropicalis* wurde vermehrt auch eine relativ junge Spezies, namentlich *C. dubliniensis*, bei OLP-Patient*innen isoliert (20, 28, 29). Morphologisch haben sowohl *C. albicans* als auch *C. dubliniensis* die Fähigkeit, Hyphen und Chlamydosporen zu produzieren, ein bisheriges Alleinstellungsmerkmal für *C. albicans* (30). Trotz dieser phänotypischen Gemeinsamkeiten besitzt *C. dubliniensis* im Sinne eines reduktiven Evolutionsprozesses weit weniger genomische Kapazitäten und ist daher von geringerer pathogener Bedeutung verglichen mit *C. albicans* (31). Grundsätzlich weisen *C. dubliniensis*-Stämme in der überwiegenden Mehrheit ein mit *C. albicans* vergleichbares Suszeptibilitäts-Profil auf (32). Dennoch gewinnt diese Spezies an klinischer Relevanz, da *in vitro* Untersuchungen zeigen konnten, dass *C. dubliniensis* in der Lage ist, durch Fluconazol-Exposition sehr rasch stabile Resistenzen gegen dieses Therapeutikum zu entwickeln (33). Im Gegensatz zu *C. albicans* konnte zudem bei einigen *C. dubliniensis*-Stämmen in der Anwesenheit von Fluconazol eine erhöhte Adhärenz zu Epithelzellen nachgewiesen werden (34).

Die Epidemiologie von non-*albicans* Spezies, insbesondere von *C. dubliniensis*, bei Betroffenen mit OLP und die entsprechende klinische Bedeutung sind indes weitestgehend unerforscht. Es bedarf demnach weiterer, umfangreicher Studien, um den Zusammenhang zwischen non-*albicans* Spezies und irritablen Mundschleimhauterkrankungen wie dem OLP zu eruieren und somit die potenziell pathogene Rolle dieser Spezies klären (27).

1.2 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Vor dem Hintergrund der Progredienz im Krankheitsverlauf und dem erhöhten Malignitätsrisiko im Zusammenhang mit *Candida*-Infektionen stellt die antimykotische Therapie ein sinnvolles und wichtiges Adjuvans bei der Behandlung von OLP-Patient*innen dar. Aufgrund der steigenden Inzidenz von non-*albicans* Spezies, auch beim enoralen Lichen, kann es in Verbindung mit mikrobiellen Resistenzen jedoch zu Behandlungsfehlern und infolgedessen zu einer iatrogenen Selektion resistenterer *Candida*-Arten kommen (29). Ferner muss berücksichtigt werden, dass die Unterscheidung zwischen *C. albicans* und *C. dubliniensis* in der Routinediagnostik nicht immer zuverlässig gelingt, bedingt durch die enge phylogenetische Verwandtschaft beider Arten (30). Es ist daher empfehlenswert, vor Einleitung der antimykotischen Therapie eine korrekte Speziesbestimmung und, wenn möglich, eine Prüfung der Suszeptibilität gegenüber herkömmlichen Antimykotika durchzuführen.

Da genaue mikrobiologische Diagnoseverfahren jedoch zeit- sowie kostenintensiv sind und nicht allen klinisch-mikrobiologischen Laboren zur Verfügung stehen, ist eine initiale Breitspektrum-Therapie in der Regel unumgänglich (35). Um dennoch Risikopatient*innen für Infektionen mit potenziell medikamentenresistenten *Candida*-Spezies frühzeitig identifizieren zu können, war es primäres Ziel dieser Studie, spezifische Einflussfaktoren zu bestimmen, die eine vorläufige Erregerdifferenzierung zwischen *C. albicans* und *C. dubliniensis* respektive anderen non-*albicans* Spezies erlauben. Hierfür wurden bekannte demographische, lokale, systemische und lebensstilbezogene Faktoren, die das oropharyngeale *Candida*-Wachstum begünstigen, auf ihre jeweiligen Auswirkungen hin vergleichend untersucht.

Um zukünftig mykotischen Superinfektionen und der damit verbundenen Selektionsproblematik vorbeugen zu können, war es sekundäres Ziel, selbige Faktoren

auf ihren Zusammenhang mit der Entstehung einer *Candida*-Superinfektion der OLP-Läsionen zu analysieren.

2 Vertiefende Darstellung der Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, die in der Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie des Instituts für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Hierfür wurden im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2019 (5 Jahre) die Daten konsekutiver, symptomatischer OLP-Patient*innen, bei denen eine mikrobiologische Diagnostik mittels Mundschleimhautabstriches zum Nachweis von *Candida*-Spezies durchgeführt wurde, retrospektiv evaluiert.

Entsprechend des observationalen Studiendesigns orientierte sich diese Untersuchung an den Empfehlungen des *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) – Statements. Alle angewandten Verfahren, bei denen retrospektiv Daten von Menschen verwendet wurden, entsprachen des ethischen Standards der Erklärung von Helsinki 1964 und ihren späteren Änderungen oder vergleichbaren ethischen Standards. Die formelle Genehmigung wurde von der institutionellen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin erteilt (EA4/108/14).

2.2 Patient*innenkollektiv

Eingeschlossen wurden zunächst alle Patient*innen mit der klinischen und/oder histologischen Diagnose eines OLP, bei welchen im oben genannten 5-Jahreszeitraum ein Mundschleimhautabstrich mit der gezielten Fragestellung nach Sprosspilzen durchgeführt wurde. Sämtliche Patient*innen wurden in diesem Zeitraum von einer Fachzahnärztin oder einem Fachzahnarzt im Bereich Oralmedizin intra- sowie extraoral untersucht und entsprechend therapiert. Die klinischen Diagnosekriterien für den oralen Lichen planus beinhalteten das Vorhandensein von bilateralen, zumeist symmetrischen Läsionen, die in verschiedenen Varianten (retikuläres Muster mit feinen gräulich-weißen Linien, die sog. Wickham-Striae, sowie papulöse, plaqueartige, erythematöse, erosive und bullöse Formen) auftreten können. Um die klinischen Befunde objektiv visualisieren zu können, erfolgte in jedem Fall eine Fotodokumentation.

Die erhobenen Daten wurden anschließend anhand folgender, vordefinierter Ausschlusskriterien aufbereitet:

- I. klinische/histologische Diagnose einer anderen mukogingivalen Erkrankung außer OLP,
- II. derzeitige antimykotische (einschließlich Chlorhexidin) oder antibiotische Therapie,
- III. systemische immunsuppressive Therapie sowie HIV- positive Personen,
- IV. positive Anamnese für Anämien sowie für Radiatio oder chirurgische Eingriffe aufgrund maligner Erkrankungen im Kopf-/Halsbereich.

Zu Beginn wurden mittels manueller Suche sämtliche Patient*innen erfasst, die im angegebenen 5-Jahreszeitraum einer enoralen Sprosspilzdiagnostik unterzogen worden waren (n = 1604). Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Studienkollektiv von n = 268 (16,7%) Patient*innen, deren Daten die Grundlage für die nachfolgende statistische Auswertung bildeten. Aus einer initialen Liste von n = 367 Patient*innen (22,9%) erfüllten n = 99 Patient*innen mindestens ein Ausschlusskriterium und wurden entsprechend von der retrospektiven Datenerhebung exkludiert (*Abbildung 1*).

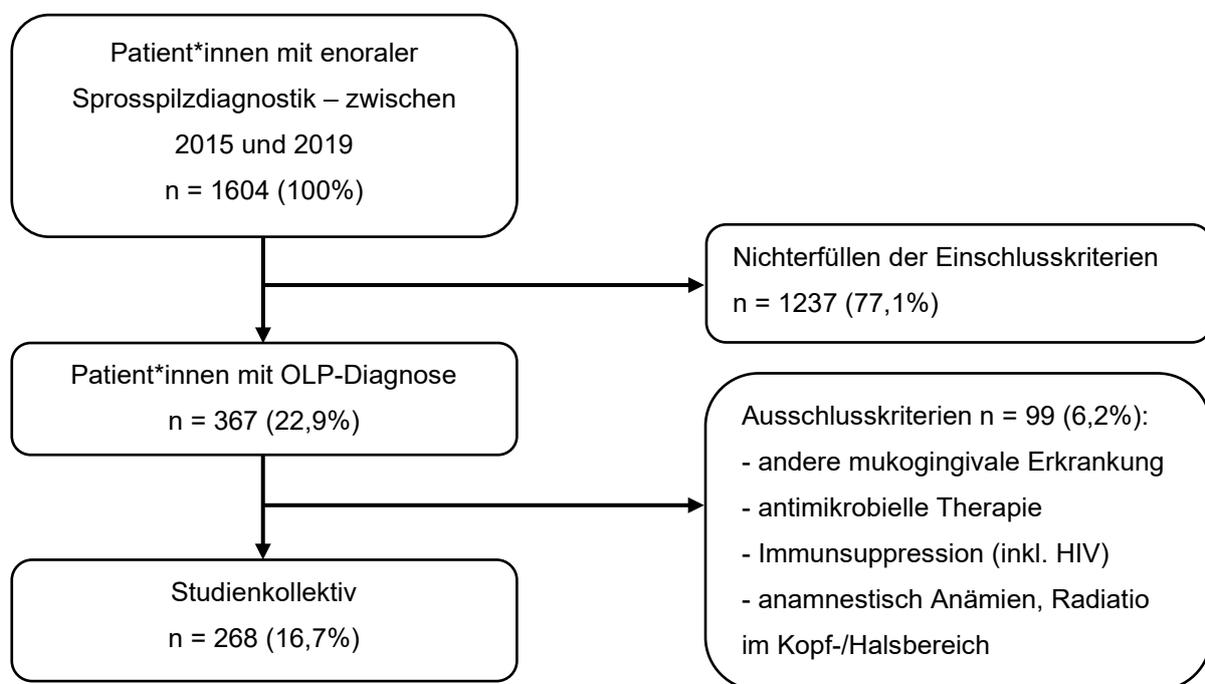


Abbildung 1. Flussdiagramm zur Patient*innenauswahl
(eigene Darstellung)

2.3 Datenerhebung

Zur Erhebung der Daten wurde in einem initialen Schritt ein analoger Datenerhebungsbogen entworfen, welcher nach probatorischer Anwendung an einigen Patient*innennakten mehrfach überarbeitet wurde, bis die endgültige Version feststand. Als primäre Datenquelle für personenbezogene Daten diente die elektronische Patient*innenakte des Dokumentationssystems des Instituts für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Charité (CGM HIGHDENT PLUS). Zur Vervollständigung des Datensatzes wurde in einigen Fällen zudem auf bestellte Papierakten aus dem Zentralarchiv zurückgegriffen. Die mikrobiologischen Daten wurden, sofern die Befunde analog oder digital hinterlegt waren, ebenfalls aus der Patient*innenakte entnommen. Bei unzureichender Dokumentation wurden die archivierten Originalbefunde in Papierform gesichtet.

Die Auswahl der Patient*innenvariablen erfolgte anhand von Ergebnissen vorausgegangener Untersuchungen. Es wurden etablierte demografische, lokale, systemische und lebensstilbezogene Einflussfaktoren, die das oropharyngeale Hefepilzwachstum begünstigen, erfasst. Zusätzlich wurden das klinische Erscheinungsbild des OLP sowie potenzielle ätiologische Faktoren für die Pathogenese des Lichen planus dokumentiert.

Demografische Daten

Zu Beginn der Datenerhebung wurden für jede Person die Basischarakteristika erfasst. Diese umfassten Alter, Geschlecht, Geburtsdatum und Untersuchungsdatum, bei welchem auch die mikrobiologische Probenentnahme erfolgte. Zudem wurde anhand von Patient*innenangaben, Akteneinträgen oder externen Befunden der Zeitpunkt der OLP-Erstdiagnose dokumentiert.

Lebensstilbezogene Daten

Die Auswertung lebensstilbezogener Daten beruhte auf Selbstangaben der Patient*innen. Alkohol- und Drogenkonsum wurden als zutreffend („ja“) oder nichtzutreffend („nein“) gewertet. Für den Faktor Rauchen wurde dokumentiert, ob es sich um eine aktiv, ehemals oder nie tabakrauchende Person handelt. Ferner wurde die

Menge des Tabakkonsums als moderat (< 15 Zigaretten pro Tag) oder hoch (\geq 15 Zigaretten pro Tag) gewertet. Einige Patient*innenakten enthielten zudem Angaben über die bisherige Raucherdosierung, welche in Packungsjahren angegeben wurde.

Komorbiditäten

Die Komorbiditäten wurden anhand der Aktenlage sowie anhand von Arztbriefen erfasst. Unter dem Begriff „Komorbiditäten“ wurden alle Erkrankungen verstanden, die neben dem Lichen planus bestanden. Als relevante Erkrankungen wurden arterielle Hypertonie, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Asthma oder COPD, Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn), psychische Diagnosen (z.B. Angststörung, Depression), neurologische Diagnosen, Allergien oder Unverträglichkeiten, Infektionskrankheiten und Malignitäten erfasst.

Relevante Begleitmedikation

Entsprechend der Aktenlage und anhand externer Befunde wurden relevante Dauermedikationen mit Medikamentenname und Wirkstoffklasse erfasst. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Einnahme oder Anwendung lokal immunmodulierender sowie potenziell xerogener Medikamente gelegt. Dokumentiert wurde die Einnahme von Antihypertensiva, Antidiabetika oder Insulin, nicht-steroidalen Antirheumatika, inhalativen Kortikosteroiden, Psychopharmaka und Protonenpumpen-inhibitoren.

Klinischer Befund und spezielle Anamnese

Der intra- und extraorale Befund sowie Angaben zur krankheitsbezogenen Anamnese wurden anhand der Aktenlage erfasst und konnten in einigen Fällen durch Arztbriefe ergänzt werden. Das Tragen einer Zahnprothese wurde dichotom klassifiziert und als zutreffend („ja“) gewertet, wenn in mindestens einem Kiefer ein schleimhautgetragener Zahnersatz vorhanden war. Die Diagnosestellung des OLP wurde als klinisch oder histologisch gewertet. In Fällen, die nicht in der Charité biopsiert worden waren, konnte die histologische Diagnose durch externe Befunde verifiziert werden. Bei der intraoralen Befundung wurden routinemäßig die betroffenen Schleimhautareale und die klinische Ausprägung des OLP dokumentiert. Zur besseren Visualisierung wurden Art und Lokalisation der Läsionen in das Schema zur Dokumentation von Mundschleimhaut-Veränderungen nach Roed-Pedersen & Renstrup eingetragen (36). Extraorale Manifestationen des Lichen planus wurden anhand von Selbstberichten der

Patient*innen, Akteneinträgen oder Arztbriefen erfasst. Zudem wurde die Anwendung topischer Kortikosteroide mit Wirkstoff und Applikationsform (z.B. Haftcreme oder Spüllösung) protokolliert, sofern diese nicht länger als 4 Wochen vor Abstrichentnahme erfolgt war. In einigen Fällen waren auch Informationen zu vorherigen Therapieschemata mit Kortikosteroiden verfügbar und wurden entsprechend dokumentiert.

2.4 Probengewinnung und mykologische Diagnostik

Die verwendeten Abstriche wurden im Rahmen der routinemikrobiologischen Diagnostik bei Patient*innen entnommen, die ambulant in der Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie des Instituts für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Abgestrichen wurde bei entsprechendem Verdacht auf eine mukosale *Candida*-Infektion. Dies erfolgte in Form eines Mundschleimhaut-Abstriches von den betroffenen OLP-Läsionen mit einem Nylon beflockten Probenentnahmetupfer (ESwab™, COPAN Diagnostics Inc., USA). Nach der Durchführung des Abstrichs wurden die Proben sofort in ein Transportgefäß mit 1ml Amies-Medium (COPAN Diagnostics Inc., USA) überführt und binnen 24 Stunden zur mikrobiologischen Befundung mit der Fragestellung nach Sprosspilzen an das Labor Berlin (Charité Vivantes GmbH) gesendet.

Die Proben wurden anschließend fraktioniert auf den selektiven Nährmedien ausgestrichen. Zur Vereinzelung der isolierten Mikroorganismen kam das Verfahren des Drei-Ösen-Ausstriches zur Anwendung. Jede Probe erhielt eine Platte mit Sabouraud-Dextrose-Agar (SDA mit Chloramphenicol und Gentamicin, pH = 6,8 ± 0,2) und eine Platte mit CHROMagar™ *Candida* (Becton Dickinson, USA). Die SDA-Platte wurde bei 28 °C und die CHROMagar™-Platte bei 36°C jeweils für 4 Tage bebrütet. Sofern kein Wachstum nach 4 Tagen erfolgte, wurde die Bebrütungszeit auf 7 Tage verlängert. Das verwendete CHROMagar™ ist ein selektives Differenzierungsmedium zur Isolierung von Pilzen. Die zugesetzten chromogenen Substrate setzen beim Abbau durch speziesspezifische Enzyme verschiedenfarbige Verbindungen frei, was die Differenzierung von bestimmten Spezies oder den Nachweis gewisser Organismen erlaubt (37).

Der anfänglich morphologischen Zuordnung entsprechend dem Wachstum auf CHROMagar™ *Candida* folgte die genaue Identifizierung der *Candida*-Spezies. Hierfür

wurden Proben vorkultivierter Einzelkolonien mittels Matrix-gestützter Laserdesorptions/Ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie (MALDITOF MS, Vitek® MS, bioMérieux, Frankreich) analysiert oder es erfolgte die biochemische Identifikation mit der Vitek® 2 ID-Karte (bioMérieux, Frankreich). Für die zuverlässige Unterscheidung von *C. albicans* und *C. dubliniensis* wurde zusätzlich nach dem Wachstum (dunkel) grüner Kolonien auf CHROMagar™ Candida der Latexagglutinationstest (BICHRO-DUBLI FUMOUEZ®, Biosynex, Frankreich) verwendet.

Zudem wurde eine semiquantitative Bestimmung des Hefewachstums durchgeführt. Hierfür wurden Kolonien gleicher Morphologie in beiden Nährmedien gezählt und das Ergebnis in koloniebildenden Einheiten (KBE) ausgedrückt, wobei folgende Klassifikation verwendet wurde:

Tabelle 1. Klassifikation für die semiquantitative Auswertung des Hefewachstums (eigene Darstellung)

Semiquantitatives Ergebnis	Kriterium
Vereinzelttes Wachstum	≤10 KBE in der ersten Fraktion
Geringes Wachstum	>10 KBE und Wachstum in der ersten Fraktion
Mäßiges Wachstum	Wachstum bis zur zweiten Fraktion
Reichliches Wachstum	Wachstum bis zur dritten Fraktion

2.5 Diagnosekriterien einer *Candida*-Superinfektion

Die Diagnosestellung oraler *Candida*-Infektionen richtet sich in der Regel nach der charakteristischen klinischen Symptomatik. Eine definitive Diagnose erfordert jedoch den mikroskopischen Nachweis einer Gewebeinvasion durch *Candida*-Hyphen. Zwar ist diese Technik zeit- und kostensparend, sie erlaubt jedoch weder eine Erreger-Differenzierung noch eine Quantifizierung der isolierten Hefen (38). Als Surrogat für die Verifikation einer Hyphen-Invasion erfolgte die Diagnosestellung einer *Candida*-Superinfektion in der vorliegenden Untersuchung neben klinischen Zeichen auch anhand para-klinischer Befunde (Spezies-Identifikation und Quantifizierung).

Die klinischen Kriterien einer Infektion umfassten den Verlust von Zungenpapillen, Rötung und Fissuren auf dem Zungenrücken, erythematöse Läsionen sowie weiße,

abwischbare Plaques, und/oder Symptome wie Geschmacksverlust, Brennen und Schmerzen. Als paraklinisches Kriterium galt mindestens ein „mäßiges Wachstum“ einer *Candida*-Spezies in der Laborkultur. Voraussetzung für die Diagnose einer *Candida*-Superinfektion war, dass beide oben genannten Kriterien erfüllt wurden. Dementsprechend erhielten alle Betroffenen eine lokale antimykotische Therapie mit Nystatin-Gel, Amphotericin-B-Lutschtabletten oder Amphotericin-B-Mundspüllösung über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen. Bei allen Betroffenen zeigte sich nach Abschluss der antimykotischen Therapie eine Remission der Symptomatik.

2.6 Statistische Auswertung

Alle analog erfassten Daten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation®, Redmond, USA) in einer Datenbank digitalisiert. Unvollständige Datensätze ($n = 3$) wurden miteinbezogen, sofern demografische, klinische und mikrobiologische Informationen als Mindestanforderung verfügbar waren (siehe Molkenthin et al., 2022) (39). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS® Version 25.0 (IBM®, Armonk, USA).

Diskrete Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Stetige Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. In der einfachen univariaten Analyse wurden mittels Kreuztabellenanalyse und Chi-Quadrat-Test (oder Fishers exaktem Test, wenn eine der erwarteten Zellhäufigkeiten unter 5 lag) Zusammenhänge zwischen diskreten Variablen und dem Nachweis von *C. dubliniensis* respektive anderen non-*albicans* Spezies (jeweils verglichen mit *C. albicans*) sowie dem Auftreten einer *Candida*-Superinfektion geprüft. Die Mittelwerte stetiger Variablen wurden mit dem *t*-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Anschließend wurden alle Variablen mit einem *p*-Wert $\leq 0,2$ in der univariaten Analyse, einschließlich demografischer, lokaler, systemischer und lebensstilbezogener Faktoren, in binomiale logistische Regressionsmodelle aufgenommen. Es wurden keine Modellauswahlalgorithmen wie Rückwärts- oder Vorwärtsselektion angewendet. Die abhängigen Variablen der drei Regressions-Modelle waren I) der Nachweis von *C. dubliniensis*, II) der Nachweis anderer non-*albicans* Spezies und III) das Auftreten einer *Candida*-Superinfektion. Die Signifikanz der Modelle wurde getestet und die Modellgüte durch den Hosmer-Lemeshow-Test überprüft. Eine mögliche Konfundierung durch

Multikollinearität der Prädiktorvariablen wurde mittels Pearson-Korrelation ausgeschlossen.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein p -Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Untersuchung sind etwaige Signifikanzen als hypothesengenerierend zu interpretieren, dementsprechend wurde keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

3 Wesentliche Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Diese Studie umfasste insgesamt 268 Patient*innen, während der Anteil weiblicher Individuen deutlich überwog (210 weiblich und 58 männlich). Eine detaillierte geschlechtervergleichende Analyse der Charakteristika des Studienkollektivs ist in der zugrundeliegenden Publikation einzusehen (39).

Das durchschnittliche Alter betrug 63,9 (\pm 12,2) Jahre, dabei lag das Durchschnittsalter der Frauen deutlich über dem männlicher Patienten ($p = 0,019$). Klinisch dominierte die non-erosive Verlaufsform des OLP, wobei 200 Patient*innen (74,6%) gleichzeitig Läsionen verschiedener Krankheitsstadien aufwiesen – zumeist eine Kombination retikulo-atrophisch-erosiver Läsionen. Bei der extraoralen Untersuchung, sowie aus Arztbriefen ergab sich zudem bei 33 Patient*innen eine extraorale Manifestation des Lichen planus, wovon Frauen signifikant häufiger betroffen waren ($p = 0,020$). Neben Läsionen an der Haut waren auch Adnexe, Genital- oder Analschleimhaut, Konjunktiven sowie Ösophagusschleimhaut befallen. In 142 Fällen (53,0%) wurde die klinische Diagnose des OLP durch eine Skalpelliopsie mit anschließender histopathologischer Befundung ergänzt. In allen anderen Fällen wurde aufgrund der eindeutigen und charakteristischen Merkmale des OLP auf eine Biopsie verzichtet. Darüber hinaus hatten 42 Betroffene (15,7%) innerhalb der letzten vier Wochen vor Untersuchung für maximal 14 konsekutive Tage topische Kortikosteroide (Triamcinolonacetonid oder Clobetasolpropionat) in Form von Haftcremes, Spüllösungen oder Gels angewendet. Anamnestisch war auffällig, dass Frauen signifikant häufiger an Hypothyreose ($p < 0,001$), anderen Autoimmunkrankheiten (außer OLP, $p = 0,025$) und Asthma oder COPD ($p = 0,047$) litten. Die häufigsten dauerhaft eingenommenen Medikamentenklassen waren Antihypertensiva (ACE-Inhibitoren, AT-2-Rezeptorblocker, Beta-Rezeptorblocker, Diuretika und Calcium-Antagonisten), nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und Psychopharmaka (Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika, Anxiolytika und Hypnotika). Hierbei ergaben sich geschlechter-vergleichend keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.2 Mykologische Ergebnisse

Insgesamt konnten im angegebenen Zeitraum von 164 Patient*innen (61,2%) 191 *Candida*-Spezies isoliert werden. Davon entfielen 72,3% auf *C. albicans* (84,1% der Patient*innen), während 13 verschiedene non-*albicans* Spezies einen Anteil von 27,7% (28,7% der Patient*innen) repräsentierten (Abbildung 2). Die häufigsten non-*albicans* Spezies waren *C. glabrata* (7,3%), *C. dubliniensis* (5,8%) sowie *C. krusei* und *C. parapsilosis* (jeweils 2,6%). Mehr als die Hälfte (56,6%) aller non-*albicans*-Isolate entfiel auf Spezies, die häufig Resistenzen oder eine verminderte Suszeptibilität gegenüber Azol-Antimykotika aufweisen (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*). Diese Arten konnten bei 18,3% aller *Candida*-positiven Patient*innen detektiert werden und hatten einen Anteil von 15,7% an den Gesamtisolaten.

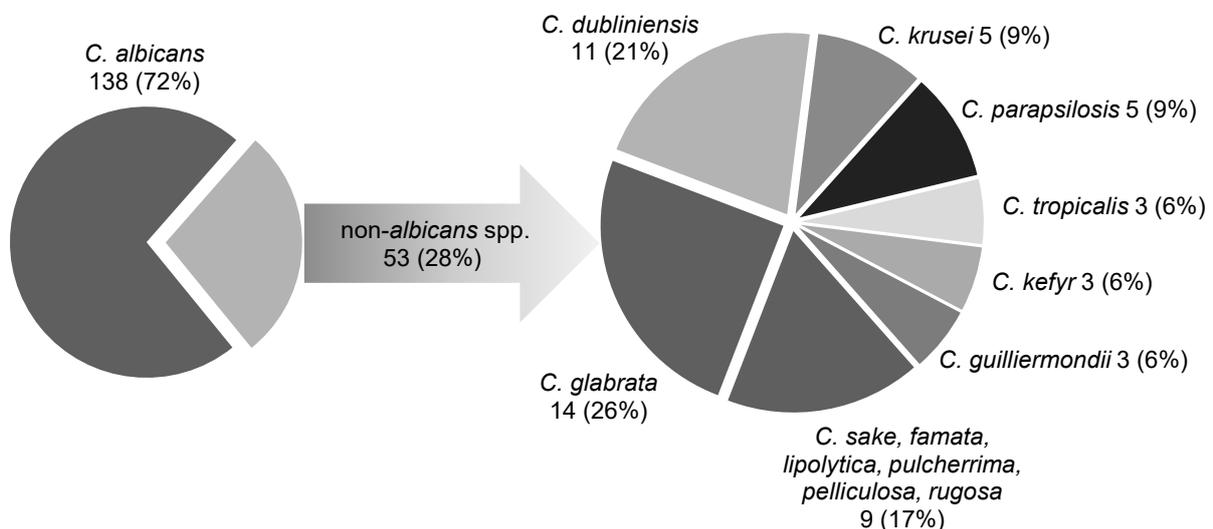


Abbildung 2. Zusammensetzung des Spektrums isolierter *Candida*-Spezies

(modifiziert nach Molkenenthin et al., 2022) (39)

Insgesamt wurde in 142 von 164 positiven Hefekulturen (86,6%) lediglich eine *Candida*-Spezies nachgewiesen. 117 dieser Monokulturen entfielen auf *C. albicans*, während in den verbleibenden 25 Proben non-*albicans* Spezies detektiert wurden. Daneben konnte in 22 Fällen (13,4%), im Sinne einer Mischkultur, mehr als eine *Candida*-Spezies kultiviert werden. Zumeist handelte es sich um eine Co-Isolation von *C. albicans* mit einer oder mehreren non-*albicans* Spezies (95,5% der Fälle). Mischkulturen von *C. albicans* zusammen mit *C. glabrata* waren mit 45,5% am häufigsten, gefolgt Mischkulturen zusammen mit *C. dubliniensis*, welche zu 18,2% vorkamen. Eine Übersicht über die qualitative Zusammensetzung aller vorliegenden Mischkulturen bietet Tabelle 3.

Tabelle 3. Qualitative Zusammensetzung der kultivierten Mischkulturen (n = 22)
(eigene Darstellung)

Zusammensetzung der Mischkultur	Patient*innen, n (%)
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	10 (45,5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. dubliniensis</i>	4 (18,2)
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i> + <i>C. kefyr</i>	2 (9,1)
<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	1 (4,5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. lipolytica</i>	1 (4,5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. krusei</i>	1 (4,5)
<i>C. guilliermondii</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1 (4,5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. tropicalis</i>	1 (4,5)
<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i> + <i>C. guilliermondii</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1 (4,5)

3.3 Einfluss auf die Verteilung der Candida-Spezies

Um den Einfluss bestimmter Faktoren auf die Zusammensetzung des Arten-Spektrums bestimmen zu können, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, welche alle Patient*innen mit positiver *Candida*-Kultur (n = 164) einbezogen. Hierfür wurden die klinischen und anamnestischen Parameter einer *C. dubliniensis*-Besiedlung respektive einer non-*dubliniensis*-Besiedlung (jeweils mit oder ohne *C. albicans*) mit denen einer *C. albicans*-Besiedlung (Reinkultur) verglichen (siehe *Tabelle 4*).

In der einfachen, bivariaten Analyse zeigte sich, dass die *C. dubliniensis*-Gruppe verglichen mit *C. albicans* ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter aufwies ($p = 0,039$). Zudem war eine positive Raucheranamnese signifikant mit dem Nachweis von *C. dubliniensis* assoziiert ($p < 0,001$). Zwar litten die Personen der *C. dubliniensis*-Gruppe häufiger an Asthma/COPD und nahmen häufiger inhalative Kortikosteroide ein, jedoch erwiesen sich diese Zusammenhänge nicht als statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu war das Tragen eines herausnehmbaren Zahnersatzes signifikant mit dem Nachweis anderer non-*albicans* Spezies (mit oder ohne *C. albicans*) assoziiert ($p < 0,001$). Auch zeigte sich die Tendenz, dass ein höheres Lebensalter und das Vorliegen von Autoimmunkrankheiten für eine Besiedlung mit non-*dubliniensis* Spezies prädisponieren, jedoch wurde für diese Faktoren keine statistische Signifikanz erreicht.

Ein logistisches Regressionsmodell ($\chi^2(4) = 18,13; p = 0,001$), welches Alter, Asthma/COPD, inhalative Kortikosteroide und Tabakrauchen einschloss, ergab, dass Tabakrauchen zum Untersuchungszeitpunkt der einzig signifikante Einflussfaktor für eine Besiedlung mit *C. dubliniensis* war ($p = 0,001$; OR = 10,51 (95% CI [2,52; 43,83])). Die Berechnung einer zweiten logistischen Regression ($\chi^2(4) = 18,13; p = 0,001$) konnte unter Einbeziehung der Faktoren Alter, Autoimmunerkrankungen und herausnehmbarer Zahnersatz bestätigen, dass alleinig das Tragen eines herausnehmbaren Zahnersatzes die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis anderer non-*albicans* Spezies signifikant erhöhte ($p = 0,001$; OR = 4,19; 95% CI [1,78; 9,88]).

Tabelle 3. Vergleich von Einflussfaktoren und ihrem Zusammenhang mit *C. dubliniensis* und anderen non-*albicans* Spezies

(modifiziert nach Molkenthin et al., 2022) (39)

Einflussfaktoren	Candida albicans (n = 117)	Candida dubliniensis (n = 11)	<i>P</i> ^a	Andere non- albicans spp. (n = 36)	<i>P</i> ^a
	Anzahl (%)	Anzahl (%)		Anzahl (%)	
Demografie					
Mittleres Alter (SD)	66,2 (± 10,5)	58,9 (± 16,1)	0,039	69,1 (± 9,5)	0,129
Geschlecht (männlich)	24 (20,5)	0 (0)	-	6 (16,7)	0,611
Lokal					
Erosiver OLP	56 (47,9)	4 (36,4)	0,465	13 (36,1)	0,215
Topische Kortikosteroide	18 (15,4)	2 (18,2)	0,682	7 (19,4)	0,565
Inhalative Kortikosteroide	6 (5,2)	2 (18,2)	0,145	2 (5,6)	1,000
Herausnehmbarer ZE	28 (24,3)	4 (36,4)	0,469	21 (58,3)	<0,001
Systemisch					
Hypothyreose	38 (32,8)	3 (27,3)	1,000	9 (25,0)	0,379
Diabetes mellitus	21 (18,1)	0 (0)	-	7 (19,4)	0,856
Autoimmunkrankheiten	20 (17,2)	3 (27,3)	0,418	11 (30,6)	0,083
Asthma/COPD	13 (11,2)	3 (27,3)	0,144	3 (8,3)	0,763
Medikamenten-induziert^b					
Antihypertensiva	70 (60,9)	5 (45,5)	0,320	20 (55,6)	0,571
Psychopharmaka	18 (15,7)	2 (18,2)	0,686	6 (16,7)	0,884
Protonenpumpeninhibitoren	13 (11,3)	1 (9,1)	1,000	6 (16,7)	0,397
Lebensstil					
Rauchend	14 (12,2)	7 (63,6)	<0,001	2 (5,6)	0,360
Ehemalig rauchend	27 (23,5)	1 (9,1)	0,453	8 (22,2)	0,876

Klassifizierung: *C. albicans*-Monokultur, *C. dubliniensis* und andere non-*albicans* Spezies (jeweils mit oder ohne *C. albicans*); Für Patient*innen mit *C. albicans* lagen vollständige Daten zu Komorbiditäten in 116 Fällen und zu Medikamenten, herausnehmbarem Zahnersatz sowie Tabakrauchen in 115 Fällen vor. SD = Standardabweichung OLP = oraler Lichen planus; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ^a *C. albicans*-Monokultur als Referenz; ^b Medikamente, die mit hoher Evidenz Hyposalivation verursachen

3.4 Einfluss auf die Entstehung einer Candida-Superinfektion

Bei insgesamt 97 Betroffenen (36,2%) wurde eine manifeste Superinfektion der OLP-Läsionen mit *Candida*-Spezies anhand klinischer und para-klinischer Kriterien (siehe *Methodik*) diagnostiziert. Für alle Patient*innen, die in der Kultur lediglich geringes, vereinzeltes oder gar kein Sprosspilzwachstum aufwiesen, wurde angenommen, dass keine mikrobielle Infektion und kein entsprechender Therapiebedarf vorlagen. Eine vergleichende Analyse der Charakteristika von Personen mit und ohne *Candida*-Superinfektion ist in *Tabelle 5* dargestellt.

Zunächst ließ sich feststellen, dass Personen mit erosiven OLP-Läsionen signifikant häufiger von Superinfektionen durch *Candida*-Spezies betroffen waren als solche mit non-erosiven Verlaufsformen ($p = 0,029$). Für diese Patient*innen besteht somit neben der höheren Entartungsrate erosiver Läsionen ein weiterer Risikofaktor für eine maligne Transformation.

Die univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren ergab, dass Personen mit einer Superinfektion des OLP signifikant häufiger einen herausnehmbaren Zahnersatz trugen ($p = 0,031$) und ein deutlich höheres Durchschnittsalter aufwiesen ($p < 0,001$) als Personen, bei denen keine Infektion vorlag. Zudem konnte dargestellt werden, dass Personen mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen ($p = 0,040$) und mit Diabetes mellitus ($p = 0,070$) häufiger von einer Superinfektion durch Hefen betroffen waren. Auch die Einnahme folgender Medikamente war signifikant mit dem Vorliegen einer Superinfektion assoziiert: Antihypertensiva ($p = 0,002$) und Psychopharmaka ($p = 0,002$). Interessanterweise war die Anwendung topischer Kortikosteroide unter beiden Gruppen beinahe gleich häufig ausgeprägt und hatte keinen relevanten Einfluss auf die Entstehung einer *Candida*-Infektion ($p = 0,944$).

Anschließend wurde eine binomiale logistische Regression ($\chi^2(6) = 28,19$; $p < 0,001$) berechnet, um zu prüfen, inwiefern die Faktoren Alter, Tragen eines herausnehmbaren Zahnersatzes, Diabetes, zusätzliche Autoimmunkrankheiten sowie die Einnahme von Antihypertensiva und Psychopharmaka dazu beitragen, eine *Candida*-Superinfektion zu entwickeln. Von den fünf eingeschlossenen Variablen waren nur zwei signifikant: Alter ($p = 0,016$) und Psychopharmaka ($p = 0,008$). Sowohl zunehmendes Lebensalter (OR = 1,03; 95% CI [1,01; 1,06]) als auch die Einnahme psychoaktiver Medikamente (OR = 3,15; 95% CI [1,36; 7,29]) erhöhten das Risiko, an einer mykotischen Superinfektion zu erkranken.

Tabelle 4. Vergleich prädisponierender Faktoren für eine *Candida*-Superinfektion des OLP
(modifiziert nach Molkenthin et al., 2022) (39)

Prädisponierende Faktoren	Keine Infektion	Superinfektion	<i>P</i> ^a
	(n = 171)	(n = 97)	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Demografie			
Mittleres Alter (SD)	61,7 (± 12,8)	67,6 (± 10,1)	<0,001
Geschlecht (männlich)	39 (22,8)	19 (19,6)	0,539
Lokal			
Erosiver OLP	63 (36,8)	49 (50,5)	0,029
Topische Kortikosteroide	27 (15,8)	15 (15,5)	0,944
Inhalative Kortikosteroide	7 (4,1)	7 (7,3)	0,271
Herausnehmbarer Zahnersatz	33 (19,5)	30 (31,3)	0,031
Systemisch			
Hypothyreose	47 (27,8)	29 (29,9)	0,717
Diabetes mellitus	18 (10,7)	18 (18,6)	0,070
Autoimmunkrankheiten	22 (13,0)	22 (22,7)	0,041
Asthma/COPD	15 (8,9)	13 (13,4)	0,247
Medikamenten-induziert^b			
Antihypertensiva	77 (45,6)	63 (65,6)	0,002
Psychopharmaka	12 (7,1)	19 (19,8)	0,002
Protonenpumpeninhibitoren	14 (8,3)	12 (12,5)	0,267
Lebensstil			
Rauchend	27 (16,0)	13 (13,5)	0,595
Ehemalig rauchend	33 (19,5)	22 (22,9)	0,513

Vollständige Daten bezüglich Komorbiditäten waren verfügbar in 266 Fällen und bezüglich Medikation, Vorhandensein eines herausnehmbaren Zahnersatzes und Tabakrauchen in 265 Fällen. *SD* = Standardabweichung; *OLP* = oraler Lichen planus; *ZE* = Zahnersatz; *COPD* = chronic obstructive pulmonary disease; ^a Keine Infektion vs. Superinfektion; ^b Medikamente, die mit hoher Evidenz Hyposalivation verursachen

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Diagnosestellung eines OLP bei 47% (126/268) der Inkludierten anhand klinischer Kriterien. Zwar empfehlen einige Autor*innen eine zusätzliche histopathologische Diagnosesicherung, dennoch gilt ein ausgeprägter retikulärer OLP mit bilateralem und symmetrischen Befall der Mundschleimhaut sowie simultan kutanen Effloreszenzen durchaus als pathognomonisch (40). Idealerweise würde die Diagnose eines OLP sowohl klinische als auch histopathologische Kriterien enthalten, auch um das Risiko für Fehldiagnosen zu minimieren (41).

In der Abteilung wurden bei Verdacht auf Infektionen/Superinfektionen routinemäßig Mundschleimhautabstriche zum Nachweis von *Candida*-Arten eingesetzt, da diese Methode schnell und einfach angewendet werden kann, die ortsspezifische Isolierung lebensfähiger Zellen ermöglicht und bereits in vielen privaten, ambulanten und stationären Einrichtungen etabliert ist. Der Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass sie im Gegensatz zu anderen Techniken (Imprint-Kultur, konzentrierte Mundspüllösung, Sammlung von Vollspeichel) keine Quantifizierung, sondern nur eine semi-quantitative Schätzung der isolierten Mikroorganismen zulässt (42). Zwar kann die Analyse koloniebildender Einheiten nützlich sein, derzeit existiert jedoch kein standardisiertes Protokoll zur Entnahme enoraler Proben. Folglich ist es schwierig, quantitative Angaben außerhalb eines standardisierten Forschungsprotokolls miteinander zu vergleichen und ein Kriterium zu bestimmen, welches das Vorliegen einer Infektion definiert. Durch die Verwendung läsionaler Mundschleimhautabstriche ist die vorliegende Untersuchung entsprechend besser auf die meisten klinischen Settings übertragbar. Ferner kam diese Technik bereits in einer Vielzahl anderer Studien zur Anwendung (20, 43-45).

Die zuverlässigste Diagnose einer *Candida*-Infektion ist zweifelsfrei der mikroskopische Nachweis einer Hyphen-Invasion des betroffenen Gewebes (38). Obwohl diese Technik schnell und kostensparend zu realisieren ist, erlaubt sie keine genaue Erreger-Differenzierung außerhalb aufwendiger DNA-basierter Techniken. Beim Vorliegen definierter Schleimhautläsionen, wie in dieser Untersuchung, ist grundsätzlich eine direkte Probenentnahme mit anschließender Kultivierung und Spezies-Bestimmung vorzuziehen (3, 38). Zudem sprachen alle Betroffenen auf eine antimykotische Therapie

an, was nahelegt, dass eine zuverlässige Diagnosestellung anhand der verwendeten Kriterien möglich war.

Traditionelle Methoden zur Identifizierung von *Candida*-Arten basieren auf morphologischen und physiologischen Merkmalen. Zwar handelt es sich um kosteneffiziente und praktische Verfahren für die Routinediagnostik klinisch-mikrobiologischer Labore, angesichts der hohen phänotypischen Variabilität und komplexen Taxonomie dieser Gattung erwies sich die Identifizierung auf Grundlage traditioneller Methoden jedoch als wenig zuverlässig (46). Vor dem Hintergrund eines zunehmenden Erregerwechsels in Verbindung mit mikrobiellen Resistenzen ist eine korrekte Erregerbestimmung unabdingbar geworden. Folglich kommt im Labor Berlin (Charité Vivantes GmbH) das Verfahren der Matrix-gestützten Laser Desorptions/Ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie (MALDI-TOF MS) zum Einsatz. Diese Technik hat sich als schnelle, zuverlässige und ökonomische Alternative zu herkömmlichen Verfahren in der mikrobiologischen Diagnostik etabliert (47). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass mit MALDI-TOF MS ebenso eine erfolgreiche Diskriminierung zwischen *C. albicans* und *C. dubliniensis* möglich ist (47).

4.2 Interpretation und Einordnung der Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung konnten aus routinediagnostischen Abstrichen von 164 OLP-Patient*innen 191 *Candida*-Arten isoliert werden. Erwartungsgemäß entfiel die überwiegende Mehrheit dieser Isolate auf *C. albicans* (39). In Übereinstimmung mit vergleichbaren Literaturangaben, die *C. albicans* bei 73 bis 100% der Betroffenen mit OLP nachweisen konnten, bestätigt dieser Befund die beständige Dominanz dieser Spezies im oralen Hefepilzspektrum (20, 48, 49). Gleichwohl wurden bei 28,7% der *Candida*-positiven Individuen non-*albicans* Spezies gefunden, was gegenüber früheren Publikationen einen vergleichsweise hohen Wert darstellt (43, 45, 50-52). Diese Schwankungen lassen sich auf Unterschiede in den Studienpopulationen und den Methoden der Probenentnahme sowie der mykologischen Diagnostik (siehe *Diskussion der Methodik*) zurückführen. Auch geografische Variationen hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Arten sind denkbar. Dennoch kann für die vorliegende Stichprobe ebenso ein fortschreitender Erregerwechsel zu non-*albicans* Spezies als Ausdruck der Selektion resistenterer Arten angenommen werden.

Zwar konnte diese Arbeit mangels schleimhautgesunder Kontrollgruppe nicht verifizieren,

dass non-*albicans* Spezies tatsächlich häufiger beim OLP nachgewiesen werden, jedoch verdeutlichen die Ergebnisse, dass diese Arten einen relevanten Anteil an der Gesamtheit oraler Sprosspilz-Isolate repräsentieren.

Ein bemerkenswerter mykologischer Befund war zudem, dass der Nachweis von non-*albicans* Spezies häufig mit dem Vorliegen von Mischkulturen bestehend aus mehreren Hefepilzarten einherging (46,8%), wobei es sich zumeist um eine gleichzeitige Besiedlung durch *C. albicans* und *C. glabrata* handelte (39). Polymikrobielle Biofilme mit mehreren *Candida*-Arten sind auch in der Fachliteratur ein bekanntes Phänomen, welches bei bis zu 15% der *Candida*-positiven Individuen auftreten kann (53). Im konkreten Fall trägt die durch Sekretion histolytischer Enzyme hervorgerufene Gewebeerstörung zur Invasivität der Hyphen von *C. albicans* bei, die als strukturelles Gerüst für die Invasion von *C. glabrata* fungieren und zur erhöhten Pathogenität beider Arten beitragen (54). Ähnliche synergistische Beziehungen zu *C. albicans* konnten auch für *C. tropicalis* und *C. dubliniensis* nachgewiesen werden, was auf einen kompetitiven Vorteil für diese weniger virulenten Arten hindeutet (55). Ein weiteres Merkmal von Polyspezies-Biofilmen ist die erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber antimikrobiellen Behandlungen, infolgedessen es zur Persistenz schwer therapierbarer Infektionen kommen kann (56). Aus klinischer Sicht sind diese Beobachtungen besonders hervorzuheben, da die Problematik mikrobieller Resistenzen im Zusammenhang mit non-*albicans* Spezies durch Mischinfektionen zusätzlich verschärft wird.

Entsprechend den Ergebnissen anderer Arbeiten konnte *C. glabrata* in der zugrundeliegenden Studie mit 7,3% aller Isolate als häufigster Vertreter der non-*albicans*-Gruppe bestätigt werden (35, 57-59). Insbesondere der weit verbreitete Einsatz von Fluconazol führte in den letzten Jahrzehnten dazu, dass diese intrinsisch Azol-resistente Spezies mittlerweile die zweit- oder dritthäufigste Ursache sämtlicher Formen der Candidiasis darstellt und 5 bis 8% aller *Candida*-Isolate repräsentiert, jeweils abhängig von Probenentnahmeort und untersuchter Kohorte (60).

Zudem entfielen elf Isolate auf *C. dubliniensis*, der zweithäufigsten non-*albicans* Spezies in dieser Studie, die erstmals 1995 an der Universität von Dublin aus oralen Proben von HIV-positiven und AIDS-Patient*innen mit rezidivierenden Candidosen identifiziert wurde (30). Obwohl ein Großteil der Daten über die Inzidenz von *C. dubliniensis* aus Studien mit HIV-Infizierten stammt, konnten mehrere Untersuchungen diese Spezies auch bei HIV-negativen Personen und Schleimhautgesunden nachweisen (61). Zuletzt berichteten

dänische Autor*innen von einer besonders hohen Nachweisrate (16%) dieser Spezies bei einer OLP-Kohorte mit oralen Candidosen (29). Im Kontext weiterer Studien (20, 28, 62) stützt dies die Vermutung, dass das epidemiologische Profil von *C. dubliniensis* nicht nur auf stark immungeschwächte Personen-Gruppen begrenzt ist. Es ist anzunehmen, dass die Prävalenz dieser Spezies bei gesunden Menschen aufgrund ineffizienter Probenentnahme- oder Identifizierungsmethoden unterschätzt wurde (61) und *C. dubliniensis* in geringem Maße auch einen Teil der oralen Mikroflora von Betroffenen mit irritablen Mundschleimhauterkrankungen darstellt.

Im Hinblick auf die primäre Zielstellung der zugrundeliegenden Arbeit belegen die Ergebnisse, dass konkrete Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Zusammensetzung des Hefen-Spektrums hatten und somit eine vorläufige Erreger-Differenzierung erlauben (39).

So konnte Tabakrauchen als unabhängiger Einflussfaktor auf den Nachweis von *C. dubliniensis* identifiziert werden. Aus klinischer Sicht ist dieses Ergebnis bemerkenswert, da im Falle von Superinfektionen bei dieser Personengruppe ein weiterer Risikofaktor (Tabakrauchen) für eine maligne Transformation des OLP vorhanden wäre. Bestätigung findet diese Beobachtung in einer Fall-Kontroll-Studie von Navabi und Mitarbeitenden, die *C. dubliniensis* ausschließlich in der Mundhöhle tabakrauchender Personen nachweisen konnten (63). Dieser Zusammenhang lässt sich unter anderem auf eine Reihe lokaler (Alterationen des Mundhöhlenepithels) und immunologischer (Abnahme der Immunglobulin-A-Konzentration, Hemmung der Leukozytenfunktion) Veränderungen als Folge des Tabakrauchens zurückführen (64, 65), wodurch eine Besiedlung mit weniger virulenten Arten, wie *C. dubliniensis*, begünstigt wird. Zudem fördert die Exposition gegenüber Tabakrauch nachweislich die Bildung mikrobieller Biofilme, einschließlich solcher mit *Candida*-Organismen (66). Interessanterweise konnte in einer kürzlich publizierten *in-vitro*-Studie ein direkter positiver Einfluss von Tabakrauch auf verschiedene pathogenitätsrelevante Eigenschaften (enzymatische Aktivität, Oberflächenadhärenz, Keimschlauchbildung) von *C. dubliniensis* und *C. albicans* nachgewiesen werden (67). Es bleibt ungeklärt, warum das klinische Korrelat der gesteigerten Virulenz, also die höhere Prävalenz, in dieser Stichprobe nur bei *C. dubliniensis* zu beobachten war. Denkbar ist jedoch, dass in Biofilmen gebundene Hefezellen ein anderes Ansprechverhalten auf Tabakrauch zeigen als planktonische Isolate, wie sie in der zitierten Studie verwendet wurden.

Eine weitere Publikation konnte zeigen, dass Tabakrauchen, insbesondere der Konsum von mehr als zehn Zigaretten pro Tag, mit einer vermehrten Anwendung antimykotischer Medikamente einherging (35). Die häufige Exposition dieser Personengruppe gegenüber konventionellen Antimykotika könnte daher zur Selektion von *C. dubliniensis* beigetragen haben, vor allem da erworbene Resistenzen bei dieser Spezies eine wichtige Rolle spielen. Unterstützt wird diese Theorie durch Erkenntnisse von Kragelund et al., die feststellen konnten, dass *C. dubliniensis* bei OLP-Patient*innen, die zuvor einer antimykotischen Therapie ausgesetzt waren, überrepräsentiert war (29). Da in der vorliegenden Untersuchung weder Daten über die bisherige Anwendung von Antimykotika noch über vorausgegangene orale *Candida*-Infektionen einbezogen werden konnten, war es uns nicht möglich, diese Befunde anhand unserer Studienpopulation zu verifizieren.

Im Gegensatz dazu wurden non-*dubliniensis* Spezies signifikant häufiger bei Personen mit einem herausnehmbaren Zahnersatz nachgewiesen (39). Eine Reihe vorhergehender Untersuchungen konnte bereits feststellen, dass das Tragen schleimhautgetragener Zahnprothesen nicht nur die Quantität der oralen *Candida*-Besiedlung, sondern auch das Spektrum nachzuweisender Spezies beeinflusst (35, 68, 69). So können erhöhte Prävalenzen an non-*albicans* Spezies aus der Mundhöhle dieser Patient*innengruppe im Vergleich zu Personen ohne einen solchen Zahnersatz erbracht werden (70-72). Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Phänomen ist, dass Prothesentragende bedingt durch Veränderungen der oralen Mikroumgebung und mechanische Irritationen im Laufe ihres Lebens häufig von langwierigen und/oder rezidivierenden Candidosen betroffen sind (71). Folglich sind sie vielfach antimykotischen Behandlungen ausgesetzt, was einen sukzessiven Erregerwechsel zu resistenteren Arten (wie *C. glabrata* und *C. krusei*) begünstigt (35). Des Weiteren könnte die ausgeprägte Fähigkeit von non-*albicans* Spezies, sich in polymikrobiellen Biofilmen zu strukturieren, sehr vorteilhaft für Anheftung an prothetische Kunststoffoberflächen sein (70). Die Resistenz solcher Biofilme gegenüber antimykotischen Wirkstoffen könnte wiederum die hohe Rezidivrate prothesenassoziierter Pilzinfektionen erklären und einen möglichen Selektionsprozess zusätzlich begünstigen.

Zwar war der Nachweis anderer non-*albicans* Spezies nicht altersabhängig, jedoch ist davon auszugehen, dass vor allem ältere Menschen mit herausnehmbarem Zahnersatz versorgt werden. Daher könnte mit einer alternden Bevölkerung indirekt auch die oben

genannte Problematik einhergehen.

Konträr zu einer Studie aus Indien (20) konnten in dieser Untersuchung non-*albicans* Spezies (einschl. *C. dubliniensis*) nicht häufiger bei Betroffenen mit erosiver OLP-Verlaufsform nachgewiesen werden.

Abschließend zeigte die vorliegende Arbeit, dass die Entstehung von *Candida*-Superinfektionen beim OLP zusätzlich dem Einfluss folgender Faktoren unterliegt (39).

Die Stichprobe wies eine altersabhängige Häufung von Hefepilz-Infektionen auf, wobei das Infektionsrisiko mit jedem Lebensjahr zunahm. Heutzutage gelten ein hohes Lebensalter sowie die damit assoziierten Komorbiditäten und Veränderungen der Wirtsimmunität als Hauptursache für Pilzinfektionen der Mundschleimhaut (7). Doch auch iatrogene Faktoren, wie die gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente und die Versorgung mit herausnehmbarem Zahnersatz haben einen wesentlichen Einfluss auf die orale Hefepilzbesiedlung bei älteren Menschen (59). Es ist nicht abschließend zu klären, ob die höhere Inzidenz an *Candida*-Superinfektionen direktes Ergebnis des Alterungsprozesses oder indirekt die Folge anderer prädisponierender Faktoren ist.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer serbischen Studie waren Patient*innen unter psychoaktiver Medikation ebenfalls deutlich häufiger von einer Superinfektion der OLP-Läsionen betroffen (44). Die Autor*innen hatten unter anderem die Einnahme von Benzodiazepinen als prädisponierenden Faktor für eine *Candida*-Infektion beim OLP identifiziert. Viele Arzneimittelgruppen sind bekannt dafür, dass sie Mundtrockenheit hervorrufen oder begünstigen. Da die Innervation der Speicheldrüsen durch das vegetative Nervensystem erfolgt, kommt Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung, insbesondere Psychopharmaka, eine wesentliche Rolle in der Ätiologie pharmakogener Mundtrockenheit zu (73). Eine Häufung der anticholinergen Aktivität durch Multimedikation führt zur sogenannten anticholinergen Last („anticholinergic burden“), infolgedessen das Risiko für eine Hyposalivation deutlich steigt (74). Im Allgemeinen gelten Antidepressiva und Neuroleptika, aber auch Benzodiazepine sowie Antiparkinsonika als Arzneien mit starker xerogener Wirkung (75). Ein gestörter Speichelfluss wiederum kann durch die ausbleibende Spülwirkung sowie das Fehlen antimikrobieller Speichelbestandteile (Lysozym, Lactoferrin, Histatine) die Entstehung einer *Candida*-Infektion begünstigen (7). Es ist also davon auszugehen, dass das gehäufte Auftreten mykotischer Superinfektionen bei psychopharmazeutisch betreuten Personen Ausdruck einer gestörten Speicheldrüsenfunktion ist.

Interessanterweise zeigten Betroffene mit einer erosiven OLP-Verlaufsform gehäuft *Candida*-Superinfektionen (39). In der Fachliteratur finden sich diesbezüglich übereinstimmende Berichte (16, 48, 76, 77). Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang liefern chinesische Autor*innen, die zeigen konnten, dass *Candida*-Isolate aus der Mundhöhle von OLP-Patient*innen eine gesteigerte Virulenz aufweisen. Dies begünstigt einerseits die Anheftung an das Mundschleimhautepithel und verstärkt andererseits den bestehenden chronischen Entzündungsprozess (48). Speziell wird die Expression proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-17 und IL-23) durch die Anwesenheit fungaler Pathogene hochreguliert, was sowohl die Entstehung neuer OLP-Läsionen als auch die Progression bestehender Herde fördert (78). Dementsprechend konnten Lundstrom und Mitarbeitende zeigen, dass eine antimykotische Therapie in über 90% dieser Fälle zur Remission der atrophisch-erosiven Läsionen führte (43).

4.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft und Übertragbarkeit auf. Zunächst kann aufgrund ihrer monozentrischen Anlage die überregionale Generalisierbarkeit dieser Studie in Zweifel gezogen werden. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass der observationale Charakter mit einer geringeren Evidenz als beispielsweise bei prospektiven Studien, Metaanalysen oder systematischen Übersichtsarbeiten einhergeht.

Eine weitere wesentliche Einschränkung ist das hier gewählte retrospektive Studiendesign, welches kein standardisiertes Studienprotokoll und folglich keine kontrollierbaren Bedingungen zulässt. Es ist nicht auszuschließen, dass die anamnestischen Angaben einiger Patient*innen unvollständig waren oder nicht gänzlich erfasst wurden. Zudem konnten bestimmte Faktoren nicht erhoben werden, da sie in der klinischen Routine nicht regelhaft dokumentiert wurden und ihr entsprechender Einfluss bleibt ungewiss, wie die Mundhygiene, der Zahn- und Parodontalstatus, die Ernährungsweise (z.B. hochkalorisch) und die Speichelfließrate. Zudem waren keine verwertbaren Daten bezüglich Art und Häufigkeit antimykotischer Vorbehandlungen verfügbar, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Anwendung bestimmter Therapeutika einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Arten-Spektrums hatte, wie es Kragelund et al. vorgeschlagen haben (29).

Eine weitere Einschränkung bestand in der fehlenden Testung der Suszeptibilität gegenüber konventionellen Antimykotika und der mangelnden Quantifizierung der isolierten Mikroorganismen, wobei letztgenannter Aspekt eher von untergeordneter Bedeutung ist (siehe *Diskussion der Methodik*). Ferner war die Nachweisrate von *C. dubliniensis* trotz der vergleichsweise großen Stichprobe relativ gering. Daher sollten die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse als Trend verstanden werden und bieten eine Grundlage für weiterführende Forschungsarbeiten.

4.4 Schlussfolgerung und Implikationen für die Praxis

Die zugrundeliegende Studie verdeutlicht die klinische Relevanz von non-*albicans Candida*-Spezies und die damit einhergehende Problematik mikrobieller Resistenzen bei Betroffenen mit OLP. Einhergehend mit der Häufung polymikrobieller *Candida*-Biofilme muss zukünftig mit Herausforderungen in der Behandlung von mit *Candida*-Spezies superinfizierten OLP-Läsionen gerechnet werden, insbesondere bei Personen mit positiver Raucheranamnese und herausnehmbarem Zahnersatz.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit sollten bei der therapeutischen Entscheidungsfindung für betroffene OLP-Patient*innen berücksichtigt werden. Insbesondere der empirische Einsatz von Azol-Antimykotika sollte bei Erkrankten, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, zurückhaltend erfolgen. Als Mittel der Wahl bei mit *Candida* superinfizierten OLP-Läsionen empfehlen sich Polyen-Antimykotika (Amphotericin B oder Nystatin). Denn trotz ihrer weit verbreiteten Anwendung über mehrere Jahrzehnte sind Polyen-Resistenzen bei *Candida*-Spezies ein seltenes Phänomen (57).

Ferner bedürfen ältere Patient*innen und solche unter psychoaktiver Medikation verstärkt präventive Maßnahmen, um der Entstehung mykotischer Superinfektionen vorzubeugen. Alternde Personengruppen sollten daher engmaschig kontrolliert werden, wobei der Mund- und Prothesenhygiene sowie dem Vorliegen weiterer Komorbiditäten besondere Aufmerksamkeit zu widmen ist. Bei psycho- und/oder polypharmazeutisch betreuten Menschen empfiehlt es sich, die „anticholinerge Last“ zu ermitteln, um das Risiko einer medikamenten-assoziierten Hyposalivation abschätzen zu können. Im konkreten Verdachtsfall kann eine Messung der Speichelfließrate durchgeführt werden.

Beim Vorliegen einer erosiven OLP-Verlaufsform muss vor Einleitung der Kortikosteroid-Therapie, aber auch während der klinischen Nachsorge eine *Candida*-Infektion

ausgeschlossen werden. Der Nachweis von Hefepilzen kann sowohl durch einen mikrobiologischen Abstrich als auch mithilfe einer Bürstenbiopsie erfolgen.

4.5 Weiterer Forschungsbedarf

Zukünftig bedarf es umfangreicher, prospektiver Studien, die sich speziell auf Betroffene mit Infektionen konzentrieren, um fundierte Aussagen über die Frage nach der pathogenen Bedeutung und dem Resistenzverhalten von non-*albicans* Spezies bei irritablen Mundschleimhauterkrankungen treffen zu können. Zudem sollte bei der Erfassung demografischer Daten auch die frühere Exposition gegenüber antimykotischen Therapeutika berücksichtigt und regelhaft die Suszeptibilität der *Candida*-Isolate auch auf alternative Antimykotika als Substitut für Azol-Präparate getestet werden.

Ferner scheint eine Suche nach Alternativen zu konventionellen antimykotischen Pharmazeutika in Anbetracht der steigenden Zahl medikamentenresistenter *Candida*-Isolate erforderlich (79). Hierbei stellt sich, insbesondere auch im Hinblick auf den OLP, der Einsatz von Probiotika als vielversprechend heraus. Probiotika werden als lebende Mikroorganismen definiert, die, sofern sie in ausreichender Menge verabreicht oder verzehrt werden, dem Wirtsorganismus gesundheitliche Vorteile verschaffen (80). Bakterien der Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* sowie in geringerem Maße *Enterococcus*, *Streptococcus* und *Saccharomyces* werden seit geraumer Zeit als Probiotika in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet (81). Klinische Studien deuten darauf hin, dass Probiotika die orale *Candida*-Besiedlung reduzieren, die Zeichen und Symptome einer *Candida*-Infektion lindern und die antimykotische Wirkung konventioneller Therapien verstärken (81). Zudem könnten Probiotika zur Behandlung des OLP eingesetzt werden, da sie in der Lage sind, die T-Zell-Aktivität und -Migration, die Keratinozyten-Apoptose sowie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zu hemmen (82). Folglich haben Probiotika durch ihre immunmodulierende, entzündungshemmende und antimikrobielle Wirkung das Potenzial, langfristig eine kostengünstige und natürliche Alternative zu herkömmlichen Präparaten zu bilden. Es bedarf zukünftig randomisierter, placebokontrollierter, klinischer Doppelblindstudien, um ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral Candidosis. London: Wright, 1990.
2. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52(3):197-205.
3. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal*. 2017;223(9):675-81.
4. Hornstein OP, Grässel R, Schirner E, Schell H. [Oral candidiasis in leukoplakia and carcinoma of the oral cavity (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1979;104(29):1033-6.
5. Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis--clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37(4):328-36.
6. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *Journal of the California Dental Association*. 2013;41(4):263-8.
7. Samaranayake LP. Host factors and oral candidosis. In: Samaranayake LP, MacFarlane TW, editors. *Oral candidosis*. London: Wright, 1990; pp 66–103.
8. Axéll T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I. A proposal for reclassification of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(2):111-2.
9. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K, Number V. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Diseases*. 2005;11(6):338-49.
10. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):317-23.
11. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007;49(2):89-106.
12. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1968;25(1):31-42.
13. Hook B. *Candida* colonization in diseases of the oral mucosa: clinical observations. *Mycoses*. 1991;34 Suppl 1:87-9.
14. Villa TG, Sánchez-Pérez Á, Sieiro C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *Int Microbiol*. 2021;24(3):275-89.
15. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):176-82.
16. Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM, Sankar V, De Rossi SS, Thoppay JR, Brennan MT. Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus. *Oral Dis*. 2016;22(2):140-7.
17. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*. 1987;8(10):1543-8.

18. Marttila E, Bowyer P, Sanglard D, Uittamo J, Kaihovaara P, Salaspuro M, Richardson M, Rautemaa R. Fermentative 2-carbon metabolism produces carcinogenic levels of acetaldehyde in *Candida albicans*. *Molecular Oral Microbiology*. 2013;28(4):281-91.
19. Nieminen MT, Uittamo J, Salaspuro M, Rautemaa R. Acetaldehyde production from ethanol and glucose by non-*Candida albicans* yeasts in vitro. *Oral Oncology*. 2009;45(12):e245-e8.
20. Arora S, Verma M, Gupta SR, Urs AB, Dhakad MS, Kaur R. Phenotypic variability and therapeutic implications of *Candida* species in patients with oral lichen planus. *Biotech Histochem*. 2016;91(4):237-41.
21. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Eliopoulou C, Destouni E, Antoniadou D. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immunol*. 2004;19(6):347-51.
22. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S79-s94.
23. Johnson EM. Rare and emerging *Candida* species. *Current Fungal Infection Reports*. 2009;3(3):152-9.
24. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58(S2):2-13.
25. Knoke M, Schulz K, Bernhardt H. Dynamics of *Candida* isolations from humans from 1992-1995 in Greifswald, Germany. *Mycoses*. 1997;40(3-4):105-10.
26. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(2):73-85.
27. Masaki M, Sato T, Sugawara Y, Sasano T, Takahashi N. Detection and identification of non-*Candida albicans* species in human oral lichen planus. *Microbiol Immunol*. 2011;55(1):66-70.
28. Pereira TdSF, Silva Alves JdFC, Gomes CC, Rocha do Nascimento A, Stoianoff MAdR, Gomez RS. Kinetics of oral colonization by *Candida* spp. during topical corticotherapy for oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2014;43(8):570-5.
29. Kragelund C, Kieffer-Kristensen L, Reibel J, Bennett EP. Oral candidosis in lichen planus: the diagnostic approach is of major therapeutic importance. *Clin Oral Investig*. 2013;17(3):957-65.
30. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology*. 1995;141 (Pt 7):1507-21.
31. Jackson AP, Gamble JA, Yeomans T, Moran GP, Saunders D, Harris D, Aslett M, Barrell JF, Butler G, Citiulo F, Coleman DC, De Groot PWJ, Goodwin TJ, Quail MA, McQuillan J, Munro CA, Pain A, Poulter RT, Rajandream MA, Renauld H, Spiering MJ, Tivey A, Gow NAR, Barrell B, Sullivan DJ, Berriman M. Comparative genomics of the fungal pathogens *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *Genome Res*. 2009;19(12):2231-44.

32. Coleman DC, Moran GP, McManus BA, Sullivan DJ. Mechanisms of antifungal drug resistance in *Candida dubliniensis*. *Future Microbiol.* 2010;5(6):935-49.
33. Moran GP, Sullivan DJ, Henman MC, McCreary CE, Harrington BJ, Shanley DB, Coleman DC. Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(3):617-23.
34. Borg-von Zepelin M, Niederhaus T, Gross U, Seibold M, Monod M, Tintelnot K. Adherence of different *Candida dubliniensis* isolates in the presence of fluconazole. *AIDS.* 2002;16(9):1237-44.
35. Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP. Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2016;20(7):1477-86.
36. Roed-petersen B, Renstrup G. A Topographical Classification of the Oral Mucosa Suitable for Electronic Data Processing Its Application to 560 Leukoplakias. *Acta Odontologica Scandinavica.* 1969;27(6):681-95.
37. Bauters TG, Nelis HJ. Comparison of chromogenic and fluorogenic membrane filtration methods for detection of four *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2002;40(5):1838-9.
38. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent.* 2013;5(5):e279-86.
39. Molkenthin F, Hertel M, Neumann K, Schmidt-Westhausen AM. Factors influencing the presence of *Candida dubliniensis* and other non-*albicans* species in patients with oral lichen planus: a retrospective observational study. *Clin Oral Investig.* 2022;26(1):333-42.
40. Bornstein MM, Borradori L, Beltraminelli H, Reichart PA. Der orale Lichen planus: Diagnostik, Therapie und Nachsorge *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2012.
41. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(9):507-12.
42. Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral candidosis: edited by Lakshman P. Samaranayake, T. Wallace MacFarlane ; with a foreword by Jen J. Pindborg: Wright; 1990.
43. Lundstrom IM, Anneroth GB, Holmberg K. *Candida* in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg.* 1984;13(3):226-38.
44. Bokor-Bratic M, Cankovic M, Dragic N. Unstimulated whole salivary flow rate and anxiolytics intake are independently associated with oral *Candida* infection in patients with oral lichen planus. *Eur J Oral Sci.* 2013;121(5):427-33.
45. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology.* 1987;63(1):48-54.

46. Neppelenbroek K, Seó R, Urban V, Silva S, Dovigo L, Jorge J, Campanha NH. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. *Oral Diseases*. 2014;20(4):329-44.
47. Dhiman N, Hall L, Wohlfiel SL, Buckwalter SP, Wengenack NL. Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(4):1614-6.
48. Zeng X, Hou X, Wang Z, Jiang L, Xiong C, Zhou M, Chen Q. Carriage rate and virulence attributes of oral *Candida albicans* isolates from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *Mycoses*. 2009;52(2):161-5.
49. Gall F, Colella G, Di Onofrio V, Rossiello R, Angelillo IF, Liguori G. *Candida* spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. *New Microbiol*. 2013;36(3):283-8.
50. Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W. *Candida* in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;104(1):61-6.
51. Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Hekmatfar S, Adibpour M, Bahramian A, Khorshidi R. Prevalence of *Candida* species in erosive oral lichen planus. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*. 2010;4(1):14-6.
52. Artico G, Freitas RS, Santos Filho AM, Benard G, Romiti R, Migliari DA. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus--a controlled study. *Oral diseases*. 2014;20(3):e36-e41.
53. Samaranayake LP, MacFarlane TW, Williamson MI. Comparison of Sabouraud dextrose and Pagano-Levin agar media for detection and isolation of yeasts from oral samples. *J Clin Microbiol*. 1987;25(1):162-4.
54. Silva S, Henriques M, Hayes A, Oliveira R, Azeredo J, Williams DW. *Candida glabrata* and *Candida albicans* co-infection of an in vitro oral epithelium. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(5):421-7.
55. Pathirana RU, McCall AD, Norris HL, Edgerton M. Filamentous Non-*albicans* *Candida* Species Adhere to *Candida albicans* and Benefit From Dual Biofilm Growth. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10.
56. Sampath A, Weerasekera M, Dilhari A, Gunasekara C, Bulugahapitiya U, Fernando N, Samaranayake L. Type 2 diabetes mellitus and oral *Candida* colonization: Analysis of risk factors in a Sri Lankan cohort. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(7):508-16
57. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23(5):377-83.
58. Mulu A, Kassu A, Anagaw B, Moges B, Gelaw A, Alemayehu M, Belyhun Y, Biadlegne F, Hurissa Z, Moges F, Isogai E. Frequent detection of 'azole' resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:82.
59. Lockhart SR, Joly S, Vargas K, Swails-Wenger J, Enger L, Soll DR. Natural Defenses against *Candida* Colonization Breakdown in the Oral Cavities of the Elderly. *Journal of Dental Research*. 1999;78(4):857-68.

60. Redding SW. The role of yeasts other than *Candida albicans* in oropharyngeal candidiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2001;14(6):673-7.
61. Sullivan DJ, Moran GP, Coleman DC. *Candida dubliniensis*: ten years on. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;253(1):9-17.
62. Al-Karaawi ZM, Manfredi M, Waugh ACW, McCullough MJ, Jorge J, Scully C, Porter SR. Molecular characterization of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. *Oral Microbiology and Immunology*. 2002;17(1):44-9.
63. Navabi N, Ayatollahi-Mousavi SA, Anvari N. A Comparison of the Prevalence Rate of Oral *Candida* Colonization between Opium Users and Cigarette Smokers in Kerman, Iran. *Addict Health*. 2021;13(2):106-13.
64. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol*. 1980;25(1):1-10.
65. Malhotra R, Kapoor A, Grover V, Kaushal S. Nicotine and periodontal tissues. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(1):72-9.
66. Baboni FB, Guariza Filho O, Moreno AN, Rosa EAR. Influence of cigarette smoke condensate on cariogenic and candidal biofilm formation on orthodontic materials. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010;138(4):427-34.
67. Ellepola ANB, Khan ZU. Impact of Cigarette Smoke Condensate on Adhesion-Related Traits and Hemolysin Production of Oral *Candida dubliniensis* Isolates. *Mycopathologia*. 2019;10.1007/s11046-019-00411-1.
68. Manfredi M, McCullough MJ, Al-Karaawi ZM, Hurel SJ, Porter SR. The isolation, identification and molecular analysis of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients with diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17(3):181-5.
69. Sato T, Kishi M, Suda M, Sakata K, Shimoda H, Miura H, Ogawa A, Kobayashi S. Prevalence of *Candida albicans* and non-*albicans* on the tongue dorsa of elderly people living in a post-disaster area: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):51.
70. Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol*. 2015;60(6):894-901.
71. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, Phonyiam T, Chokchaitam O, Mungkung O. Oral *Candida* colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Dis*. 2019;25(7):1798-808.
72. Mothibe JV, Patel M. Pathogenic characteristics of *Candida albicans* isolated from oral cavities of denture wearers and cancer patients wearing oral prostheses. *Microb Pathog*. 2017;110:128-34.
73. Hahnel S. Mundtrockenheit : Ursachen, Diagnose, Therapie / Sebastian Hahnel. Balingen: Spitta; 2012.
74. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):239.

75. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):76-84.
76. Zeng X, Xiong C, Wang Z, Jiang L, Hou X, Shen J, Zhou M, Chen Q. Genotypic profiles and virulence attributes of *Candida albicans* isolates from patients with oral lichen planus. *APMIS.* 2008;116(4):284-91.
77. He H, Wang Y, Fan Y, Li C, Han J. Hypha essential genes in *Candida albicans* pathogenesis of oral lichen planus: an in-vitro study. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):614.
78. Li Y, Wang K, Zhang B, Tu Q, Yao Y, Cui B, Ren B, He J, Shen X, Van Nostrand JD, Zhou J, Shi W, Xiao L, Lu C, Zhou X. Mycobiome Dysbiosis in Oral Lichen Planus. In: Zhou X, Li Y, editors. *Atlas of Oral Microbiology: From Healthy Microflora to Disease.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 315-32.
79. Schmidt-Westhausen A. Die orale Candidiasis – Gibt es Neues hinsichtlich Diagnostik und Therapie? *Quintessenz Zahnmedizin.* 2021;72(8):910-7.
80. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 2:S58-61; discussion S144-51.
81. Matsubara VH, Bandara HMHN, Mayer MPA, Samaranayake LP. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(9):1143-53.
82. Han X, Zhang J, Tan Y, Zhou G. Probiotics: A non-conventional therapy for oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 2017;81:90-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Florian Molkenthin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf die Zusammensetzung des Hefespektrums und die Entstehung mykotischer Superinfektionen beim oralen Lichen planus“ („Factors influencing the yeast spectrum composition and the emergence of mycotic superinfections in oral lichen planus“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 30.08.2022

Unterschrift:

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Molkenthin F, Hertel M, Neumann K, Schmidt-Westhausen AM. Factors influencing the presence of *Candida dubliniensis* and other non-*albicans* species in patients with oral lichen planus: a retrospective observational study. *Clin Oral Investig.* 2022 Jan;26(1):333-342. doi: 10.1007/s00784-021-04004-5.

Beitrag im Einzelnen:

Ich, Florian Molkenthin, hatte maßgeblichen Anteil an sämtlichen Schritten der Studienplanung, Datenerhebung, statistischen Analyse sowie der Interpretation der Forschungsergebnisse, der Manuskripterstellung und der Veröffentlichung im gewählten Fachjournal.

Initial legte ich nach einer themenspezifischen Einarbeitung und Literaturrecherche und unter fachlicher Betreuung von Frau Prof. Dr. Schmidt-Westhausen den Untersuchungsschwerpunkt der vorliegenden Arbeit fest. Unter Beratung durch Frau Prof. Schmidt-Westhausen und Herrn PD Dr. Hertel erarbeitete ich eigenständig eine Arbeitshypothese, entwickelte das Studiendesign und konzipierte den detaillierten Ablauf der Studie, einschließlich der Erstellung eines initialen Datenerhebungsbogens und der Festlegung sinnvoller primärer Studienparameter sowie der Ein- und Ausschlusskriterien. Hauptanteilig verfasste ich den Ethikantrag und reichte diesen bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin ein. Selbstständig führte ich die Patient*innensuche und -selektion durch und trug die relevanten epidemiologischen, klinischen und mikrobiologischen Primärdaten systematisch in einer eigens konzipierten Datenbank zusammen. Dabei erfolgte ebenso eine Prüfung auf Plausibilität und Konsistenz zusammen mit Frau Prof. Dr. Schmidt-Westhausen. Die anschließende Aufarbeitung und statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgten hauptverantwortlich durch mich in beratender Zusammenarbeit mit dem Statistiker Herrn Dr. Neumann (Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin). Die nachfolgende kritische Würdigung der generierten Ergebnisse sowie die Einordnung in den aktuellen Forschungskontext erfolgten durch mich in konsensbasierter Zusammenarbeit mit meinen Betreuern. Anschließend erstellte ich selbstständig alle Tabellen und Grafiken zur Visualisierung der Ergebnisse. Das Manuskript wurde ebenfalls vollständig (Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion, Schlussfolgerung

und klinische Relevanz) selbst von mir nach eingehender Literaturrecherche und -auswahl verfasst, wobei mir Frau Prof. Dr. Schmidt-Westhausen und Herr PD Dr. Hertel beratend und revidierend zur Seite standen. Die Manuskripteinreichung beim Journal „Clinical Oral Investigations“, die Korrespondenz mit dem Redaktionsbüro sowie die Bearbeitung der Reviewer-Kommentare bis zur Open-Access-Veröffentlichung erfolgten eigenständig durch mich.

Datum: 30.08.2022

Unterschrift:

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“DENTISTRY, ORAL SURGERY and MEDICINE”**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 91 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PERIODONTOLOGY 2000	5,159	7.718	0.006370
2	JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY	14,785	5.241	0.013030
3	JOURNAL OF DENTAL RESEARCH	20,557	4.914	0.019860
4	DENTAL MATERIALS	15,316	4.495	0.013450
5	ORAL ONCOLOGY	10,286	3.979	0.015760
6	INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL	7,453	3.801	0.006650
7	JOURNAL OF PERIODONTOLOGY	16,306	3.742	0.010140
8	CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH	14,178	3.723	0.013940
9	Clinical Implant Dentistry and Related Research	4,496	3.396	0.008270
10	JOURNAL OF DENTISTRY	9,650	3.242	0.011300
11	JOURNAL OF ENDODONTICS	16,951	3.118	0.012280
12	International Journal of Oral Science	1,204	3.047	0.002020
13	JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH	4,315	2.926	0.004240
14	Molecular Oral Microbiology	993	2.905	0.001720
15	Clinical Oral Investigations	6,849	2.812	0.011470
16	JOURNAL OF THE AMERICAN DENTAL ASSOCIATION	6,967	2.803	0.004990
17	Journal of Prosthodontic Research	1,283	2.662	0.002150
18	European Journal of Oral Implantology	1,227	2.619	0.002230
19	ORAL DISEASES	4,463	2.613	0.005080



Factors influencing the presence of *Candida dubliniensis* and other *non-albicans* species in patients with oral lichen planus: a retrospective observational study

Florian Molkenhain¹ · Moritz Hertel¹ · Konrad Neumann² · Andrea Maria Schmidt-Westhausen¹

Received: 19 January 2021 / Accepted: 20 May 2021 / Published online: 18 June 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Objectives The epidemiologic distribution of *non-albicans* species in the oral cavity of oral lichen planus (OLP) patients remains uncertain. Therefore, the aim of this study was to identify factors associated with the presence of *C. dubliniensis* and other *non-albicans* species. Furthermore, independent risk factors for *Candida* superinfection in OLP should be identified.

Material and methods Epidemiologic data and microbiological findings from 268 symptomatic OLP patients who underwent continuous oral swab culture over a 5-year period (2015–2019) were retrospectively reviewed. *Candida* species identification and semi-quantification were obtained by culture on CHROMagar Candida, followed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS).

Results *C. albicans* was the most frequently isolated species (72.3%), followed by *C. glabrata* (7.3%), *C. dubliniensis* (5.8%), *C. krusei* and *C. parapsilosis* (both 2.6%). The presence of *C. dubliniensis* was significantly associated with tobacco smoking. Other *non-albicans* spp. were significantly more often detected in patients using removable dentures. Increasing age and the intake of psychotropic drugs were identified as independent risk factors of *Candida* superinfection in OLP.

Inclusion In OLP patients, certain local and systemic factors increase the risk of carrying potentially drug-resistant *Candida* species and the development of *Candida* superinfection of OLP lesions.

Clinical relevance Due to the frequent detection of *non-albicans* species in OLP, resistance or at least reduced sensitivity to azole antifungals should be expected, especially in smokers and patients using removable dentures. In the case of oral complaints, a superinfection with *Candida* should be considered, whereby older patients and patients taking psychotropic drugs have an increased risk for oral infection with *Candida*.

Keywords *Candida* · Oral lichen planus · *Non-albicans* species · Oral candidiasis

Introduction

Due to the frequent and preventive use of antifungal drugs in immunocompromised patients and due to more precise and faster methods for the identification of *Candida* species, the emergence of *non-albicans* species (spp.) has been observed in recent years [1]. Although these species typically lack

the range of virulence factors found in *C. albicans*, they have come to prominence due to their frequent intrinsic or acquired resistance to azole antifungals [2, 3]. A paradigm of this selective process could be the emergence of *C. dubliniensis* [4]. This species shares many phenotypic characteristics with *C. albicans*, including the ability to produce hyphae and chlamydoconidia, features previously associated only with *C. albicans* [5]. Despite the phenotypic similarities, it is less pathogenic and less frequently isolated from the oral cavity [6]. However, *C. dubliniensis* is increasing in clinical significance as this species is potentially less susceptible or resistant to fluconazole, although mostly after extensive prophylaxis/therapy with this drug [7]. Furthermore, it has been demonstrated that fluconazole resistance in *C. dubliniensis* is easily inducible in vitro and that the adherence of

✉ Florian Molkenhain
florian.molkenhain@charite.de

¹ CharitéCentre 3, Department of Periodontology, Oral Medicine and Oral Surgery, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Aßmannshäuser Str. 4, 14197 Berlin, Germany

² Institute of Medical Biometrics and Clinical Epidemiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

this organism to epithelial cells increases in the presence of fluconazole [8, 9].

Oral mucosal diseases, such as oral lichen planus (OLP), may be influenced by the presence of *Candida* spp. [10–12]. OLP is a chronic inflammatory disease of autoimmune origin that affects between 0.9 and 2.6% of the population [13]. Several *Candida* species have been isolated from the oral cavity of OLP patients, with *C. albicans* being the most common [12, 14, 15]. However, it has been shown that *non-albicans* species are more frequently present in OLP patients compared to healthy subjects [16].

A challenge in the treatment of OLP is the presence or development of *Candida* superinfection, which makes antimycotic therapy necessary. Infections with *Candida* species can lead to both exacerbation and obscuration of the clinical features of OLP, as both conditions may be associated with burning pain and erythematous lesions [17]. In addition, hyphal invasion is a potential risk factor for malignant transformation through the production of carcinogenic metabolites of *Candida* such as nitrosamines and acetaldehyde [18, 19].

The presence of *non-albicans* species in patients with oral mucosal alterations and the respective clinical impact, especially of *C. dubliniensis*, remain partly unknown. In order to initiate an adequate antifungal therapy in OLP patients while avoiding potential problems related to microbial resistance, the aim of this study was (i) to determine factors associated with the presence of *C. dubliniensis* and other *non-albicans* species and (ii) to identify independent risk factors for the presence of *Candida* superinfection of OLP lesions.

Material and methods

Study design

A retrospective, observational and cross-sectional study was conducted at the Department of Periodontology, Oral Medicine and Oral Surgery of the Charité – Medical University Berlin. Microbiological findings and records of symptomatic OLP patients treated at the department between 01 January 2015 and 31 December 2019 (5 years) were eligible.

All patients (i) with the clinical and/or histological diagnosis of oral lichen planus (ii) and who underwent an oral swab culture testing for the presence of *Candida* spp. were included. The clinical diagnostic criteria for OLP included the presence of bilateral, more or less symmetrical lesions, the presence of a reticular pattern with grayish-white lines (*Wickham* striae) and papular, plaque-like, erythematous, erosive and bullous variants as subtypes. Exclusion criteria comprised all patients (i) with clinical/histological mucogingival disease other than OLP, (ii) under antifungal (including chlorhexidine) or antibiotic therapy, (iii) under systemic

immunosuppressive therapy, human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients and (iv) patients with a history of anaemia, and radiation therapy or surgery for head and neck malignancy.

During the above-mentioned period, all patients underwent an intraoral examination by an oral medicine specialist. Demographic data including age and gender, clinical features of OLP, current use of topical immunosuppressive drugs, concomitant diseases, medication taken, presence of removable dentures and complete smoking history (i.e. daily consumption and pack years) were documented. The data were recorded using a standardized data entry form. Based on this information, a de-identified database was created.

Diagnosis of oral candidiasis

Superinfection with *Candida* species was diagnosed based on clinical signs (loss of lingual papillae, redness and fissures on the tongue, erythematous oral mucosa and white, removable plaques) and/or symptoms (loss of taste, burning, pain) associated with at least moderate growth of one *Candida* species in culture. Accordingly, these patients received local antifungal therapy with nystatin ointment or amphotericin B troches for at least 3 weeks.

Yeast sampling and culture

Specimens were obtained by swabbing of the affected OLP lesions with a nylon-flocked sample collection swab (ESwab™, COPAN Diagnostics Inc., USA). After the swab was taken, the samples were immediately transferred into a transport tube with 1 ml Amies medium (COPAN Diagnostics Inc., USA) and sent to the laboratory within 24 h for microbiological diagnostics. Samples were fractionally spread on the culture media. Each sample was plated on Sabouraud Dextrose Agar (SDA with chloramphenicol and gentamicin, pH = 6.8 ± 0.2) and on CHROMagar™ *Candida* (Becton Dickinson, USA). The SDA plate was incubated at 28 °C, and the CHROMagar™ plate at 36 °C for 4 days each. If no growth occurred after 4 days, the incubation time was extended to 7 days. A presumptive assignment according to the growth on CHROMagar™ *Candida* was followed by the exact species identification. Samples from pre-cultured single colonies were analyzed by matrix-assisted laser desorption/ionization and time-of-flight mass spectrometry (MALDITOF MS, Vitek® MS, bioMérieux, France) or by biochemical identification with the Vitek® 2 ID-card (bioMérieux, France). In order to distinguish between *C. albicans* and *C. dubliniensis* the latex agglutination test (BICHRO-DUBLI FUMOUEZ®, Biosynex, France) was performed after growth of green colonies on CHROMagar™ *Candida*. A semi-quantitative estimation of fungal growth was carried out, and the following classification was used:

sporadic growth: ≤ 10 colony forming units (CFU) in the first section; low growth: > 10 CFU and growth in the first section; moderate growth: growth up to the second section; abundant growth: growth up to the third section.

Statistical analysis

For all categorical variables absolute and relative frequencies were given. Continuous variables were described by mean value and standard deviation. Furthermore, Pearson's Chi-square test (or Fisher's exact test if one of the expected cell frequencies was below 5) was used to determine whether patient characteristics were associated with the detection of *C. dubliniensis* or other *non-albicans* species, and with the presence of *Candida* superinfection. Mean values of continuous variables were compared using Student's *t*-test. All variables with *p*-values ≤ 0.2 in the simple bivariate analysis, including demographic, local, systemic and lifestyle factors, were included in binomial logistic regression models. We did not apply model selection algorithms such as backward or forward selection. The dependent variables of three logistic regression models were the presence of *C. dubliniensis* and *non-albicans* species, respectively, and the occurrence of *Candida* superinfection of OLP.

All statistical tests were performed two-sided and a *p*-value of ≤ 0.05 was considered significant. In this exploratory study, all *p*-values are unadjusted. Statistical analysis was performed using IBM® SPSS® Version 25.0.

Results

Study population

In total, 268 patients met the inclusion and exclusion criteria (210 females, mean age: 64.9 ± 11.7 years; 58 males, mean age: 60.2 ± 13.4 years). Demographic, clinical, and anamnestic characteristics of the patients are presented in Table 1. The demographic data and data regarding the clinical characteristics and therapy of OLP were completely available in all patients. Data on concomitant diseases were missing in two patients and data on medication, prosthetics and smoking history were missing in three patients, respectively. The mean age of the patients was 63.9 ± 12.2 years (range: 26–88), with the mean age of female patients being significantly higher than that of male patients ($p = 0.019$). In addition, female patients suffered significantly more frequently from hypothyroidism ($p < 0.001$), autoimmune diseases (except lichen planus; $p = 0.025$) and asthma/COPD ($p = 0.047$) compared to male patients. Regarding the clinical features of OLP, 112 patients (41.8%) showed erosive or ulcerative lesions at the time of examination. In addition, 33 patients (12.3%) had extraoral manifestations of lichen

planus, while women were significantly more likely to have extraoral involvement ($p = 0.020$). In 142 of 268 cases (53.0%), a biopsy was taken, and the clinical diagnosis was confirmed by histopathological examination. In all other cases, a biopsy was not performed due to the typical pattern of OLP. Within the last 4 weeks before the examination, 42 of 268 patients (15.7%) applied topical steroids for a maximum of 14 consecutive days. Regarding drug history, 140 of 265 patients (52.8%) were treated with antihypertensives (ACE inhibitors, AT2 receptor blockers, beta-receptor blockers, diuretics and calcium antagonists). Among them, 57 patients (40.7%) took two or more antihypertensive drugs. Thirty-one of 265 patients (11.7%) regularly took psychotropic drugs (antidepressants, antipsychotics, antiepileptic drugs, anxiolytics, and hypnotics), with antidepressants being the most frequent (80.6%).

Microbiological results

In 160 of 268 OLP patients (59.7%), a total of 191 yeasts were isolated. The spectrum of isolated *Candida* species is shown in Fig. 1. Among all 191 isolates, *C. albicans* was the most frequent species (72.3%). Thirteen different *non-albicans* species accounted for 27.7%. The most common *non-albicans* species were *C. glabrata* (7.3%), *C. dubliniensis* (5.8%), *C. krusei* and *C. parapsilosis* (both 2.6%). Species known to be less susceptible or resistant to azole antifungals (*C. glabrata*, *C. krusei* and *C. dubliniensis*) accounted for 15.7% (30/191) of all isolates and 56.6% (30/53) of *non-albicans* species. In 22 samples, more than one *Candida* species was found (mixed cultures). *C. albicans* was isolated as monoculture in 117 patients. *C. dubliniensis* was isolated from oral samples of 11 patients, in 7/11 cases as monoculture and in 4/11 cases co-isolated as mixed culture with *C. albicans*. In 36 patients *non-albicans* species other than *C. dubliniensis* were isolated, with 16/36 cases being mixed cultures consisting of more than one species (with or without *C. albicans*).

Factors associated with the presence of *C. dubliniensis*

Cross-tabulation analysis revealed that the presence of *C. dubliniensis* was not significantly associated with gender, clinical characteristics of OLP, current use of topical steroids, the presence of removable dentures, diabetes mellitus, other autoimmune diseases, use of antihypertensive drugs, psychotropic drugs, inhaled steroids or proton pump inhibitors. The mean age of patients with *C. dubliniensis* was significantly lower than that of patients with *C. albicans* ($p = 0.039$). Furthermore, tobacco smoking was significantly associated with colonization/infection by *C. dubliniensis* ($p < 0.001$) (Table 2).

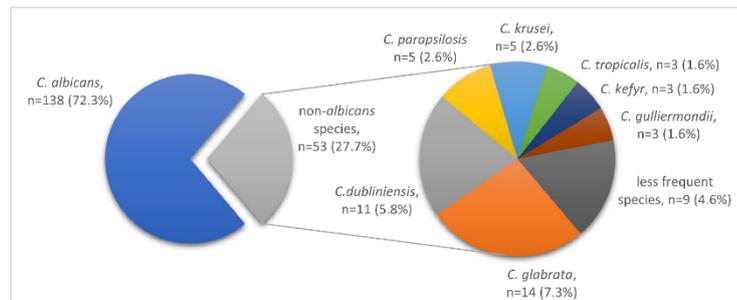
Table 1 Demographic, clinical and anamnestic characteristics of OLP patients

Feature (n)	Total No. (%)	Female No. (%)	Male No. (%)	P ^a
Total	268 (100)	210 (78.4)	58 (21.6)	–
Mean age (SD)	63.9 (± 12.2)	64.9 (± 11.7)	60.2 (± 13.4)	0.019
Clinical features (268)				
Erosive	112 (41.8)	88 (41.9)	24 (41.4)	0.943
Non-erosive	156 (58.2)	122 (58.1)	34 (58.6)	
Extraoral involvement	33 (12.3)	31 (14.8)	2 (3.4)	0.020
Treatment (268)				
Topical steroids	42 (15.7)	37 (17.6)	5 (8.6)	0.095
Removable denture (265)				
Present	63 (23.8)	51 (24.6)	12 (20.7)	0.532
Concomitant disease (266)				
Hypertension	149 (56.0)	119 (57.2)	30 (51.7)	0.457
Hypothyroidism	76 (28.6)	72 (34.6)	4 (6.9)	<0.001
Diabetes mellitus	36 (13.5)	29 (13.9)	7 (12.1)	0.712
Autoimmune disease	44 (16.5)	40 (19.2)	4 (6.9)	0.025
Asthma/COPD	28 (10.5)	26 (12.5)	2 (3.4)	0.047
Mental disorders	30 (11.3)	21 (10.1)	9 (15.5)	0.299
Allergies	88 (33.1)	71 (34.1)	17 (29.3)	0.490
Medication (265)				
Antihypertensives	140 (52.8)	111 (53.6)	29 (50.0)	0.625
NSAID	41 (15.5)	33 (15.9)	8 (13.8)	0.689
Inhaled steroids	14 (5.3)	12 (5.8)	2 (3.4)	0.741
Psychotropic drugs	31 (11.7)	23 (11.1)	8 (13.8)	0.574
Proton pump inhibitors	26 (9.8)	22 (10.6)	4 (6.9)	0.398
Lifestyle (265)				
Smoker	40 (15.1)	33 (15.9)	7 (12.1)	0.466
Former smoker	55 (20.8)	44 (21.3)	11 (19.0)	0.704

Complete data for concomitant diseases were available from 266 patients and for medication, presence of removable dentures, and smoking from 265 patients

SD standard deviation; COPD chronic obstructive pulmonary disease; NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs

^a Referring to inter-gender comparison

Fig. 1 Distribution of *Candida* isolates from the oral cavity of OLP patients

A logistic regression model, including age, asthma/COPD, inhalative steroids and tobacco smoking showed that

only tobacco smoking significantly increased the odds to carry *C. dubliniensis* ($p=0.001$, OR = 10.51 [95% CI [2.52,

Table 2 Comparison of factors influencing the detection of certain *Candida* species

Influencing factors	<i>Candida albicans</i> (n=117) No. (%)	<i>Candida dubliniensis</i> (n=11) No. (%)	<i>P</i> ^a	Other <i>non-albicans</i> spp. (n=36) No. (%)	<i>P</i> ^a
Demography					
Mean age (SD)	66.2 (± 10.5)	58.9 (± 16.1)	0.039	69.1 (± 9.5)	0.129
Gender (male)	24 (20.5)	0 (0)	–	6 (16.7)	0.611
Local					
Erosive OLP	56 (47.9)	4 (36.4)	0.465	13 (36.1)	0.215
Topical steroids	18 (15.4)	2 (18.2)	0.682	7 (19.4)	0.565
Inhaled steroids	6 (5.2)	2 (18.2)	0.145	2 (5.6)	1.000
Removable denture	28 (24.3)	4 (36.4)	0.469	21 (58.3)	<0.001
Systemic					
Hypothyroidism	38 (32.8)	3 (27.3)	1.000	9 (25.0)	0.379
Diabetes mellitus	21 (18.1)	0 (0)	–	7 (19.4)	0.856
Autoimmune disease	20 (17.2)	3 (27.3)	0.418	11 (30.6)	0.083
Asthma/COPD	13 (11.2)	3 (27.3)	0.144	3 (8.3)	0.763
Drug-induced^b					
Antihypertensives	70 (60.9)	5 (45.5)	0.320	20 (55.6)	0.571
Psychotropic drugs	18 (15.7)	2 (18.2)	0.686	6 (16.7)	0.884
Proton pump inhibitors	13 (11.3)	1 (9.1)	1.000	6 (16.7)	0.397
Lifestyle					
Smoker	14 (12.2)	7 (63.6)	<0.001	2 (5.6)	0.360
Former smoker	27 (23.5)	1 (9.1)	0.453	8 (22.2)	0.876

Classification: *C. albicans* monoculture, *C. dubliniensis*, and other *non-albicans* species (both with and without *C. albicans*). Complete data for concomitant diseases were available from 116 patients and for medication, presence of a removable denture and smoking from 115 patients with *C. albicans*

SD standard deviation; OLP oral lichen planus; COPD chronic obstructive pulmonary disease

^a Colonisation/infection with *C. albicans* as reference

^b Drugs with a high level of evidence for causing hyposalivation

43.83)). The logistic regression model was statistically significant, $\chi^2(4) = 18.13$, $p = 0.001$. The Hosmer–Lemeshow test indicated a good model fit ($\chi^2(7) = 4.99$, $p = 0.662$). None of the correlations between predictor variables were high (Pearson correlation $r < 0.70$), indicating that multicollinearity was not a confounding factor in the analysis.

Factors associated with the presence of other non-albicans species

Cross-tabulation and *t*-test analyses revealed no statistically significant associations between sex, age, clinical forms of OLP, current use of topical steroids, diabetes mellitus, other autoimmune diseases, use of antihypertensive drugs, psychotropic drugs, inhaled steroids or proton pump inhibitors, and smoking with the presence of *non-albicans* species other than *C. dubliniensis*. Compared to *C. albicans*, patients who wore a removable denture were significantly prone to colonization/infection by other *non-albicans* species (with or without *C. albicans*) ($p < 0.001$). Patients with other autoimmune diseases (than lichen planus) also tended to be more

frequently colonized/infected with other *non-albicans* species, although this was not statistically significant ($p = 0.083$) (Table 2).

The binomial logistic regression analysis, including age, autoimmune diseases and removable dentures confirmed, that only the presence of removable dentures was statistically significant ($p = 0.001$), increasing the likelihood for the presence of *non-albicans* species other than *C. dubliniensis* in OLP patients (OR = 4.19, 95% CI [1.78, 9.88]). The logistic regression model was statistically significant, $\chi^2(3) = 15.92$, $p = 0.001$. The Hosmer–Lemeshow test indicated a good model fit ($\chi^2(8) = 1.61$, $p = 0.991$). Correlations between predictor variables were low (Pearson correlation $r < 0.40$), indicating that multicollinearity was not a confounding factor in the analysis.

Risk factors for *Candida* superinfection

In total, in 97/268 patients (36.2%), superinfection of OLP with *Candida* species was diagnosed. Contingency table analysis showed no significant association of sex, current use of topical steroids, intake of proton pump inhibitors, inhaled

steroids and positive smoking history with the occurrence of a *Candida* superinfection. The mean age of *Candida* superinfected patients was significantly higher than that of non-infected patients ($p < 0.001$). A statistically significant association was also found for the presence of removable dentures ($p = 0.031$), other autoimmune diseases ($p = 0.041$), the use of antihypertensive ($p = 0.002$) and psychotropic drugs ($p = 0.002$). Moreover, a significantly larger proportion of patients with erosive OLP than with non-erosive OLP suffered from *Candida* superinfection ($p = 0.029$). However, it was not possible to distinguish whether the erosive areas were the manifestation of lichen planus itself or the result of *Candida* infection. Therefore, this factor was not included into multivariate analysis. Patients with diabetes mellitus also suffered more frequently from *Candida* superinfection, although the difference was not statistically significant ($p = 0.070$) (Table 3).

The binomial logistic regression analysis, including the factors mentioned above, revealed that only two variables were statistically significant: age ($p = 0.016$) and the intake of psychotropic drugs ($p = 0.008$). Each year of life increased the odds of contracting *Candida* superinfection by OR = 1.03 (95% CI [1.01, 1.06]), as did intake of psychotropic drugs

(OR = 3.15 95% CI [1.36, 7.29]). The logistic regression model was statistically significant, $\chi^2(6) = 28.19$, $p < 0.001$. The Hosmer–Lemeshow test indicated a good model fit ($\chi^2(8) = 4.96$, $p = 0.762$). Correlations between predictor variables were low (Pearson correlation $r < 0.40$), indicating that multicollinearity was not a confounding factor in the analysis.

Discussion

In the Department of Periodontology, Oral Medicine and Oral Surgery of the Charité - Medical University Berlin, oral swabs are routinely used for the detection of *Candida* species in cases of suspected infections/superinfections. The advantages of this method are the site-specific isolation of viable cells and the easy application of this diagnostic tool. The disadvantage of this method is that it does not allow quantification but only a semi-quantitative estimation of microorganisms [20]. The most reliable diagnosis of *Candida* infection is the detection of hyphae invading the tissue [21]. Nevertheless, the oral swab technique was

Table 3 Comparison of predisposing factors for *Candida* superinfection in OLP

Influencing factors	No infection ($n = 171$) No. (%)	Superinfection ($n = 97$) No. (%)	P^a
Demography			
Mean age (SD)	61.7 (± 12.8)	67.6 (± 10.1)	< 0.001
Gender (male)	39 (22.8)	19 (19.6)	0.539
Local			
Erosive OLP	63 (36.8)	49 (50.5)	0.029
Topical steroids	27 (15.8)	15 (15.5)	0.944
Inhaled steroids	7 (4.1)	7 (7.3)	0.271
Removable denture	33 (19.5)	30 (31.3)	0.031
Systemic			
Hypothyroidism	47 (27.8)	29 (29.9)	0.717
Diabetes mellitus	18 (10.7)	18 (18.6)	0.070
Autoimmune disease	22 (13.0)	22 (22.7)	0.041
Asthma/COPD	15 (8.9)	13 (13.4)	0.247
Drug-induced^b			
Antihypertensives	77 (45.6)	63 (65.6)	0.002
Psychotropic drugs	12 (7.1)	19 (19.8)	0.002
Proton pump inhibitors	14 (8.3)	12 (12.5)	0.267
Lifestyle			
Smoker	27 (16.0)	13 (13.5)	0.595
Former smoker	33 (19.5)	22 (22.9)	0.513

Complete data for concomitant diseases were available from 266 patients and for medication, presence of removable dentures and smoking from 265 patients

SD standard deviation; OLP oral lichen planus; COPD chronic obstructive pulmonary disease

^a No infection vs. superinfection

^b Drugs with a high level of evidence for causing hyposalivation

used because the focus of this research was on the correct identification of *Candida* species and the clinical relevance of oral fungal infections in OLP.

Regarding the species spectrum, *C. albicans* was the predominant species in OLP patients. *Non-albicans* species accounted for 27% in total. This is consistent with recent findings by Arora and colleagues who also found a prevalence of 27% of *non-albicans* species in OLP patients in their prospective study [14]. Earlier studies reported a lower proportion of *non-albicans* species in OLP patients [10, 15, 22, 23]. This discrepancy may already be due to an emerging selective process or may be caused by differences in sample collection and methods for species identification. In agreement with other reports, the most frequently isolated *non-albicans* species was *C. glabrata* [24, 25]. *C. dubliniensis* was the second most common *non-albicans* species in the present study. Although this species was first detected in the oral cavity of HIV-positive patients, several studies have reported the detection of *C. dubliniensis* in HIV-negative patients and healthy persons [26, 27]. In the present study, none of the included patients was HIV positive. In recent years, *C. dubliniensis* has also been detected in the oral cavity of OLP patients, with and without oral candidiasis [14, 28–30]. These data and the present findings confirm the assumption that *C. dubliniensis* may also be a part of the oral microflora of patients with OLP.

Many local and systemic factors have been previously identified to enhance oral carriage of *Candida* species. These factors include, but not limited to, use of dentures, local steroids, tobacco smoking, reduced salivary flow, immunosuppressed states (such as HIV or secondary to age), endocrine disorders, receipt of xenogenic drugs and broad-spectrum antibiotics [31–35]. In the present study, a number of such factors were analysed. To take all these factors into account, it was necessary to conduct multivariate analyses using binomial logistic regression.

So far, no study of patients with OLP has assessed the influence of certain factors on the composition of the yeast spectrum. Thus, the primary aim of this study was to identify factors associated with the detection of *C. dubliniensis* and other *non-albicans* species, respectively, compared to *C. albicans*. As a result, logistic regression analysis indicated a significant association between tobacco smoking and the presence of *C. dubliniensis*. Recent evidence supports these findings, as this study demonstrated that exposure of oral *C. dubliniensis* isolates to cigarette smoke condensate significantly enhanced in vitro adhesion traits and haemolysin production of these isolates [36]. All these attributes are considered essential virulence factors of *Candida* species, thereby increasing the pathogenicity of this species in the presence of cigarette smoke. Although *C. albicans* isolates showed a comparable increase of pathogenic attributes in the abovementioned study, in our investigation tobacco smoking

was significantly more prevalent in *C. dubliniensis* carriers than in *C. albicans* carriers ($p < 0.001$). Smoking further reduces gingival exudate, resulting in a decrease in the number of leukocytes and immunoglobulins in the oral cavity [37]. Both are important factors in host defense to prevent *Candida* colonization [31]. In accordance with research by Al-Karawii et al., who reported local colonization-enhancing factors in 93% of the patients carrying *C. dubliniensis*, in the present study 91% of the patients carrying *C. dubliniensis* exhibited those factors that may enhance colonization/infection by this species [28]. Kragelund et al. found this species to be overrepresented among OLP patients who were previously exposed to antimycotic drugs [30]. Since data regarding antimycotic treatment was only available between 2015 and 2019, it was not possible to verify the findings of Kragelund and coworkers in our study population. In conclusion, the diversity of the available data indicates a high variance in the epidemiological profile of *C. dubliniensis*, and further studies will be necessary to clarify its distribution pattern as well as the clinical implication of the presence of this yeast species.

Previous studies have reported high prevalences of *non-albicans* species in oral specimens of denture wearers with or without denture stomatitis [38–40]. Consistent with this, logistic regression analysis in this series revealed that using removable dentures was significantly associated with the presence of *non-albicans* species (other than *C. dubliniensis*). It has been hypothesized that the frequent detection of *non-albicans* species in denture wearers may already reflect a selection process due to multiple antifungal treatments [40]. It has further been demonstrated that *non-albicans* species have a high cell surface hydrophobicity and a distinct ability to form biofilms compared to *C. albicans*, traits found to be beneficial for adherence to acrylic surfaces [25, 41, 42]. In addition, the mean age of patients carrying *non-albicans* species was higher than that of patients carrying only *C. albicans*, although this association was not significant. Nevertheless, this trend was probable, as the frequency of denture use increases with age.

The secondary aim of the study was to determine independent factors that increase the risk of superinfection of OLP lesions with *Candida* species. Multivariate analysis identified increasing age and the use of psychotropic drugs as independent risk factors for *Candida* superinfection in the present cohort studied. Matching these findings, low unstimulated salivary flow rate and the intake of anxiolytics have already been found to be risk factors for oral fungal infections in OLP subjects [43]. Moreover, various psychotropic drugs such as antidepressants, antipsychotics, hypnotics and benzodiazepines, but also antiepileptic drugs (especially GABA agonists) show a high level of evidence for causing hyposalivation as an adverse drug reaction [44, 45]. In a large-scale study with more than 1200 participants,

it was found that both increasing age and the use of psychotropic drugs were significantly associated with subjective dry mouth and an unstimulated salivary flow rate < 1 ml/min [46]. Reduced salivary flow rate, which may be age related, drug induced or due to an underlying disease, is a known predisposing factor for oral candidiasis [31]. Furthermore, it has been shown that the prevalence of oral candidiasis increases with age, although it is not clear whether age per se is a predisposing factor [47]. However, the present study was able to show through multivariate analysis that the likelihood of contracting *Candida* superinfection increased with each year of life.

Extrapolation of the study results may be affected by several limitations. Firstly, due to the retrospective nature of the present study, it was not conducted under controlled conditions and there is a possibility of missing data. This fact in mind and due to the small sample size of patients carrying *C. dubliniensis*, the results of this study should be understood as a trend. Furthermore, in this retrospective analysis neither *Candida* quantification nor testing of susceptibility to common antifungal drugs could be performed. Future and prospective studies might consider these aspects.

Conclusion

The results of this study indicate that *C. albicans* is the predominant species in OLP patients, but *non-albicans* species account for over 27% of all isolates. In smoking patients and subjects with removable dentures, *C. dubliniensis* and other *non-albicans* species were significantly more frequently detected than in non-smokers and patients without removable prostheses. Despite the limitations of the study, this should be considered in the antimycotic therapy of superinfected OLP lesions. In particular the use of azole antifungals in patients matching the criteria mentioned above should be conducted restrainedly due to potential drug resistance. Hence, yeast identification prior to antimycotic therapy appears to be recommendable, especially as resistance testing is usually not performed for oral candidiasis treatment. Furthermore, patients of increasing age and/or on psychotropic drugs require special attention in order to initiate appropriate therapy, i.e. early administration of antimycotic drugs.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. No external funding, apart from the support of the authors' institution, was received for this study.

Declarations

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors. All procedures retrospectively using data from humans were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Formal approval was granted by the institutional ethical review committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin (EA4/108/14). Data collected were pseudonymized at the stage of extraction from the patient's charts.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Johnson EM (2009) Rare and emerging *Candida* species. *Curr Fungal Infect Rep* 3(3):152–159
2. Oxman DA, Chow JK, Frenkl G, Hadley S, Hershkovitz S, Ireland P, McDermott LA, Tsai K, Marty FM, Kontoyiannis DP, Golan Y (2010) Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 65(7):1460–1465. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq136>
3. Lewis MAO, Williams DW (2017) Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J* 223(9):675–681. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>
4. Gutierrez J, Morales P, Gonzalez MA, Quindos G (2002) *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen. *J Basic Microbiol* 42(3):207–227. [https://doi.org/10.1002/1521-4028\(200206\)42:3%3c207::AID-JOBM207%3e3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1521-4028(200206)42:3%3c207::AID-JOBM207%3e3.0.CO;2-C)
5. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC (1995) *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 141(Pt 7):1507–1521. <https://doi.org/10.1099/13500872-141-7-1507>
6. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C, Coleman DC (2004) Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res* 4(4–5):369–376. [https://doi.org/10.1016/S1567-1356\(03\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S1567-1356(03)00240-X)
7. Coleman DC, Moran GP, McManus BA, Sullivan DJ (2010) Mechanisms of antifungal drug resistance in *Candida dubliniensis*. *Future Microbiol* 5(6):935–949. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.51>
8. Moran GP, Sullivan DJ, Henman MC, McCreary CE, Harrington BJ, Shanley DB, Coleman DC (1997) Antifungal drug

- susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 41(3):617–623
9. Borg-von Zepelin M, Niederhaus T, Gross U, Seibold M, Monod M, Tintelnot K (2002) Adherence of different *Candida dubliniensis* isolates in the presence of fluconazole. *AIDS* 16(9):1237–1244
 10. Lundstrom IM, Anneroth GB, Holmberg K (1984) *Candida* in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 13(3):226–238. [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(84\)80008-3](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(84)80008-3)
 11. Zeng X, Hou X, Wang Z, Jiang L, Xiong C, Zhou M, Chen Q (2009) Carriage rate and virulence attributes of oral *Candida albicans* isolates from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *Mycoses* 52(2):161–165. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01554.x>
 12. Jainkitivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W (2007) *Candida* in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(1):61–66. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.024>
 13. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB (2007) Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 49(2):89–106. <https://doi.org/10.2334/josnusd.49.89>
 14. Arora S, Verma M, Gupta SR, Urs AB, Dhakad MS, Kaur R (2016) Phenotypic variability and therapeutic implications of *Candida* species in patients with oral lichen planus. *Biochem Biophys Res Commun* 473(4):237–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.274>
 15. Artico G, Freitas RS, Santos Filho AM, Benard G, Romiti R, Migliari DA (2014) Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus—a controlled study. *Oral Dis* 20(3):e36–e41. <https://doi.org/10.1111/odi.12120>
 16. Masaki M, Sato T, Sugawara Y, Sasano T, Takahashi N (2011) Detection and identification of non-*Candida albicans* species in human oral lichen planus. *Microbiol Immunol* 55(1):66–70. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2010.00285.x>
 17. Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM, Sankar V, DeRossi SS, Thoppay JR, Brennan MT (2016) Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus. *Oral Dis* 22(2):140–147. <https://doi.org/10.1111/odi.12399>
 18. Krogh P, Hald B, Holmstrup P (1987) Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 8(10):1543–1548. <https://doi.org/10.1093/carcin/8.10.1543>
 19. Marttilä E, Bowyer P, Sanglard D, Uittamo J, Kaihovaara P, Salaspuuro M, Richardson M, Rautema R (2013) Fermentative 2-carbon metabolism produces carcinogenic levels of acetaldehyde in *Candida albicans*. *Mol Oral Microbiol* 28(4):281–291. <https://doi.org/10.1111/omi.12024>
 20. Silverman S Jr, Migliorati CA, Epstein JB, Samaranayake LP (1990) In: Samaranayake LP, MacFarlane TW (eds) Laboratory diagnosis of oral candidosis, 1st edn. Wright, London, pp 213–237
 21. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y (2013) Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent* 5(5):e279–286. <https://doi.org/10.4317/jced.51242>
 22. Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Heckmatfar S, Adibpour M, Bahramian A, Khorshidi R (2010) Prevalence of *Candida* species in erosive oral lichen planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 4(1):14–16. <https://doi.org/10.5681/joddd.2010.004>
 23. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ (1987) Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63(1):48–54. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90339-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90339-2)
 24. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G (2008) Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol* 23(5):377–383. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00439.x>
 25. Muadcheingka T, Tantivitayakul P (2015) Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol* 60(6):894–901. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.002>
 26. Loreto ES, Scheid LA, Nogueira CW, Zeni G, Santurio JM, Alves SH (2010) *Candida dubliniensis*: epidemiology and phenotypic methods for identification. *Mycopathologia* 169(6):431–443. <https://doi.org/10.1007/s11046-010-9286-5>
 27. Mahelova M, Ruzicka F (2017) Methods of *Candida dubliniensis* identification and its occurrence in human clinical material. *Folia Microbiol (Praha)* 62(5):401–408. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0510-2>
 28. Al-Karaawi ZM, Manfredi M, Waugh ACW, McCullough MJ, Jorge J, Scully C, Porter SR (2002) Molecular characterization of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. *Oral Microbiol Immunol* 17(1):44–49. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2001.00081.x>
 29. Pereira TdSF, Silva Alves JdFC, Gomes CC, Rocha do Nascimento A, Stoianoff MAdR, Gomez RS (2014) Kinetics of oral colonization by *Candida* spp during topical corticotherapy for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 43(8):570–575. <https://doi.org/10.1111/jop.12174>
 30. Kragelund C, Kieffer-Kristensen L, Reibel J, Bennett EP (2013) Oral candidosis in lichen planus: the diagnostic approach is of major therapeutic importance. *Clin Oral Investig* 17(3):957–965. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0757-6>
 31. Samaranayake LP (1990) In: Samaranayake LP, MacFarlane TW (eds) Host factors and oral candidosis, 1st edn. Wright, London, pp 66–105
 32. Williams DW, Kuriyama T, Silva S, Malic S (2000) Lewis MA (2011) *Candida* biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol* 55(1):250–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00338.x>
 33. Ellepola A, Samaranayake L (2001) Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. *Oral Dis* 7(4):211–216. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2001.70402.x>
 34. Shimizu C, Kuriyama T, Williams DW, Karasawa T, Inoue K, Nakagawa K, Yamamoto E (2008) Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol* 105(4):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.11.030>
 35. Millsop JW, Fazel N (2016) Oral candidiasis. *Clin Dermatol* 34(4):487–494. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.022>
 36. Ellepola ANB, Khan ZU (2019) Impact of cigarette smoke condensate on adhesion-related traits and hemolysin production of oral *Candida dubliniensis* isolates. *Mycopathologia*. <https://doi.org/10.1007/s11046-11019-00411-11041>
 37. Soysa NS, Ellepola ANB (2005) The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral Dis* 11(5):268–273. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01115.x>
 38. Sanitá PV, Pavarina AC, Giampaolo ET, Silva MM, Mima EG, Ribeiro DG, Vergani CE (2011) *Candida* spp. prevalence in well controlled type 2 diabetic patients with denture stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111(6):726–733. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.033>
 39. Zomorodian K, Haghighi NN, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, Sedaghat F, Vosoghi M (2011) Assessment of *Candida* species colonization and denture-related stomatitis in

- complete denture wearers. *Med Mycol* 49(2):208–211. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.507605>
40. Hertel M, Schmidt-Westhausen AM, Strietzel FP (2016) Local, systemic, demographic, and health-related factors influencing pathogenic yeast spectrum and antifungal drug administration frequency in oral candidiasis: a retrospective study. *Clin Oral Investig* 20(7):1477–1486. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1631-0>
41. Silva S, Henriques M, Martins A, Oliveira R, Williams D, Azcredo J (2009) Biofilms of non-Candida albicans Candida species: quantification, structure and matrix composition. *Med Mycol* 47(7):681–689. <https://doi.org/10.3109/13693780802549594>
42. He XY, Meurman JH, Kari K, Rautemaa R, Samaranayake LP (2006) In vitro adhesion of Candida species to denture base materials. *Mycoses* 49(2):80–84. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01189.x>
43. Bokor-Bratic M, Cankovic M, Dragic N (2013) Unstimulated whole salivary flow rate and anxiolytics intake are independently associated with oral Candida infection in patients with oral lichen planus. *Eur J Oral Sci* 121(5):427–433. <https://doi.org/10.1111/eos.12073>
44. Scully C, Bagan JV (2004) Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 15(4):221–239. <https://doi.org/10.1177/154411130401500405>
45. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G, Narayana N, Villa A, Sia YW, Aliko A, McGowan R, Kerr AR, Jensen SB, Vissink A, Dawes C (2017) A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI. *Drugs R D* 17(1):1–28. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>
46. Bergdahl M, Bergdahl J (2000) Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 79(9):1652–1658. <https://doi.org/10.1177/00220345000790090301>
47. Weerasuriya N, Snape J (2008) Oesophageal candidiasis in elderly patients: risk factors, prevention and management. *Drugs Aging* 25(2):119–130. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825020-00004>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Danksagung

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Molkenthin F, Hertel M, Neumann K, Schmidt-Westhausen AM. Factors influencing the presence of *Candida dubliniensis* and other non-albicans species in patients with oral lichen planus: a retrospective observational study. *Clin Oral Investig*. 2022 Jan;26(1):333-342. doi: 10.1007/s00784-021-04004-5.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. Andrea Maria Schmidt-Westhausen für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie dessen inhaltliche Ausrichtung. Ihre Betreuung habe ich stets als fachliche und persönliche Ermutigung erlebt. Sie hat mir eine Orientierung im Arbeitsprozess geboten und durch ihre verlässliche Expertise maßgeblich zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen.

Meinem Zweitbetreuer PD Dr. Moritz Hertel danke ich für seine nachhaltige Förderung meines Promotionsvorhabens sowie seine konstruktiven und fachlichen Anregungen.

Ein weiterer Dank gilt Dr. Konrad Neumann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin für seine wertvolle Unterstützung als methodisch-statistischer Berater. Des Weiteren danke ich Dr. Barbara Graf und Dr. Reinhold-Andreas Schiller vom Labor Berlin (Charité Vivantes GmbH) für ihre hilfreiche Beratung im Bereich der medizinischen Mykologie.

Außerdem möchte ich mich beim Team der Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie des Instituts für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité für die freundliche Unterstützung bedanken.

Innigster Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für alles, was sie mir ermöglicht haben sowie für ihre immerwährende Unterstützung und Motivation in allen Lebenslagen.