Online publiziert: 08.05.2019

Einfluss des Diabetes mellitus Typ II auf Inzidenz, Mikrobiologie, Verlauf und Prognose des Erysipels*

Influence of Diabetes mellitus Type II on Incidence, Microbiology, Clinical Course and Prognosis of Erysipelas

Autoren

L. Eickenscheidt[1], J.-M. Pönnighaus[1,2], L. Kowalzick[1]

Institute

1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH

2 Abteilung für Berufsdermatologie, BG-Klinik Falkenstein

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0881-6683 |

Online-Publikation: 8.5.2019 |

Akt Dermatol 2020; 46: 94–101

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzick,, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen

lutz.kowalzick@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung Die Behandlung des Erysipels, einer klassischen Infektionskrankheit in der Dermatologie, wird durch die Auswirkungen des demografischen Wandels und multimorbidere Patienten zunehmend kompliziert. Es gibt kaum miteinander vergleichbare Daten zu Zusammenhängen zwischen Diabetes mellitus und Erysipelen. Anhand der Patienten des Helios Vogtland-Klinikums Plauen wird die Rolle des Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Inzidenz und den Verlauf von Erysipelen untersucht.

Patienten/Methodik In einer retrospektiven Untersuchung wurden 592 Patienten, die in den Jahren 2007–2017 stationär behandelt wurden, ausgewertet. Die Einschlusskriterien waren: Alter über 18 Jahre, Antibiose >5 Tage und Plausibilität der Befunde bei stationärer Aufnahme sowie eine vorliegende Diabetes-Diagnostik bzw. -Behandlung. Mikrobiologische Befunde waren kein Kriterium.

Ergebnisse Durchschnittlich 42 % der stationär behandelten Patienten mit Erysipel waren auch an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt oder hatten einen okkulten Diabetes, während der Anteil von Diabetes-Patienten im Krankenhaus insgesamt nur konstant ca. 20 % betrug (p < 0,001). Ein Wechsel des primär eingesetzten i. v. -Antbiotikums war bei Erysipel-Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II oder einem okkulten Diabetes aufgrund eines Therapieversagens in 46 % der Fälle erforderlich, bei Patienten ohne Diabetes mellitus in 33 % (OR: 1,7, p = 0,005). Eine Sepsis entwickelten 11 % bzw. 4 % (OR: 2,8, p = 0,002) und stationär behandelte Rezidive 19 % bzw. 10 % (OR: 2,0, p = 0,007) der jeweiligen Kollektive mit und ohne gleichzeitigem Diabetes. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen auf die Kombination Ceftriaxon/Ciprofloxacin als auf die Monotherapie mit Penicillin G (OR 4,1 [95 % CI 2,1 – 7,6]; p < 0,005).

Schlussfolgerungen Der Diabetes mellitus Typ II stellt bei stationär behandelten Patienten einen Risikofaktor für Inzidenz, Verlauf und Prognose der Erysipel-Erkrankung dar. Stationär behandelte Patienten mit Erysipel sollten ein Diabetes-Screening erhalten. Patienten mit klinischem Erysipel und Diabetes mellitus Typ II profitieren von der leitlinienempfohlenen Standard-Antibiose möglicherweise weitaus weniger als bisher angenommen.

ABSTRACT

Background and Purpose The treatment of erysipelas, a classic infectious disease in dermatology, is becoming increasingly complicated by the effects of demographic change and more multimorbidity in patients. Based on the current study situation, there are hardly any comparable data on erysipelas and diabetes mellitus. The role of diabetes mellitus as a risk factor for the incidence of erysipelas was investigated on the basis of patients at the Helios Vogtland-Klinikum Plauen.

Methods In a retrospective study, the clinical data on the influence of diabetes mellitus on the course of erysipelas were collected, classified and statistically evaluated from 592 patients who were hospitalized with erysipelas between 2007 and 2017.

Results On average, 42 % of inpatients with erysipelas suffered from diabetes mellitus type II or had an occult diabetes, while among all (about 27 000 per year) inpatients the percentage with diabetes mellitus was only around 20 % (p < 0.001). A change of the initially used i. v. – antibiotic due to therapy failure became necessary in 46 % of the ery-

* Diese Arbeit beinhaltet Teile der Promotionsschrift von L. Eickenscheidt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sipelas cases with diabetes mellitus type II or occult diabetes compared to 33 % in those patients without concomitant diabetes (OR: 1.7, p = 0.005). A sepsis developed in 11 % resp. 4 % (OR: 2.8, p = 0.002) and recurrences in 43 % resp. 30 % (OR: 2.0, p = 0.007) in the corresponding groups with or without concomitant diabetes. In patients with concomitat diabetes mellitus type II there was a better therapeutic response with the combined antibiotic treatment with ceftriaxon/ciprofloxacin compared to treatment with penicillin G (OR 4.1 [95 % CI 2.1 – 7.6]; p < 0.005) only.

Conclusions Hospitalized patients with erysipelas should receive a diabetes screening. Patients with clinical erysipelas and type II diabetes mellitus may benefit far less from the guideline-recommended standard antibiotic treatment than previously assumed. Local influencing factors and late effects of diabetes mellitus type II (vasculopathy and neuropathy) may be the reasons for the increased incidence of erysipelas. In addition, an altered immune status and elevated blood sugar levels play a role that has not yet been conclusively clarified.

Einleitung

Mit dem demografischen Wandel kommen zunehmend multimorbide Patienten mit internistischen Begleiterkrankungen, die eine Behandlung komplizieren, zur stationären Behandlung, auch auf dermatologischen Abteilungen. Somit wird auch die Therapie des Erysipels zunehmend anspruchsvoller. Es gibt kaum miteinander vergleichbare Daten zu Zusammenhängen zwischen Diabetes mellitus und Erysipelen. Anhand der Patienten des Helios Vogtland-Klinikums Plauen, einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung mit knapp 600 Betten, jährlich gut 27 000 vollstationären Patienten und einem Einzugsgebiet von gut 400 000 Einwohnern des Vogtlandes und der Region Hochfranken, wird die Rolle des Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Inzidenz und den Verlauf von Erysipelen untersucht.

Material und Methoden

Das Patientenkollektiv, das zur Auswertung herangezogen wurde, umfasst 981 Patienten des Vogtland-Klinikums Plauen in der Zeitspanne von 2007 bis einschließlich 2017, die mit der Haupt- oder Nebendiagnose Erysipel (A46) im DRG-System zur Abrechnung verschlüsselt wurden. Alle Patientenakten wurden auf die Plausibilität der Diagnose Erysipel hin geprüft, Kriterien für die Plausibilität dieser Diagnose waren die typische Anamnese und Klinik mit plötzlich aufgetretener flammender, zungenförmig begrenzter, sich zentrifugal ausbreitender, schmerzhafter und überwärmter Hautrötung sowie Fieber und/oder Schüttelfrost.

Fehlende Plausibilität mit dem Verdacht alternativer Diagnosen und/oder eine zu kurze Antibiosendauer (< 5 Tage) führten zum Ausschluss von 169 Patienten. Bei weiteren 159 Patienten fehlte die Diabetesdiagnostik. Grundsätzlich wurden Patienten < 18 Jahre von dieser Studie ausgeschlossen (61 Patienten).

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit bereits bekanntem Diabetes mellitus Typ II (insulinpflichtig 60,4 % [137 Pat.]), oraler DM-Medikation 35,2 % (80), diätetisch geführte Diabetiker 4,4 % (10) oder Patienten mit erfolgter Diabetes-Diagnostik (HbA1c-Wert, Nüchtern-Blutzucker oder oGTT entsprechend des Algorithmus zur Diagnose eines Typ II-Diabetes [1]) während des Aufenthaltes. Am Ende wurden 592 Patienten weiter ausgewertet, die den Kriterien der vorliegenden Studie entsprachen. 85 % dieser Patienten wurden in der Hautklinik behandelt, 4,2 % zeitweise in der Intensiv- bzw. Wachstation.

Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystemen MCC Doit (Fa. Maierhofer) bzw. ISHMed (Fa. SAP) erhoben. Zur Datenanalyse wurde das Programm Epi Info™ Vers. 7.2.2.6 (bereitgestellt vom Center for Disease Control and Prevention [CDC]) genutzt. Das Programm bedient sich der Algorithmen und Formulare von OpenEpi.com und der Berechnung der Standardabweichung des CDC's Early Aberration Reporting System (EARS). Dabei wurden die Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) und das 95 % Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Der korrigierte Chi^2-Test mit einem p-Wert von ≤ 0,05 (zweiseitig) wurde als statistisch signifikante Irrtumswahrscheinlichkeit angesehen.

Die laborchemische und mikrobiologische Diagnostik erfolgte durch das an das Klinikum angeschlossene Labormedizinische Zentrum (Diagnosticum Plauen). Eine Unterteilung entsprechend Entnahmeart und -ort (Hautabstrich, Wundabstrich, Ulkusabstrich, Punktat, Blutkulturen) erfolgte.

Als Rezidiv wurden alle Fälle gewertet, die aufgrund eines Erysipels an der gleichen Lokalisation in den letzten 4 Monaten eine Antibiose erhalten hatten und/oder eine Rezidivprophylaxe-Empfehlung erhielten oder bei denen bereits eine Rezidivprophylaxe erfolgte.

Ein Therapieversagen wurde durch die Kriterien eines nötigen Antibiotika-Wechsels (inkl. Patienten mit vorbestehender ambulanter oraler Antibiose ohne Ansprechen) wie bei Jenkins et al. [2] und/oder keinem messbareren CRP-Abfall (kein CRP-Abfall oder -Anstieg) und/oder eine Antibiosendauer über 17 Tage in Anlehnung an die Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2017 definiert.

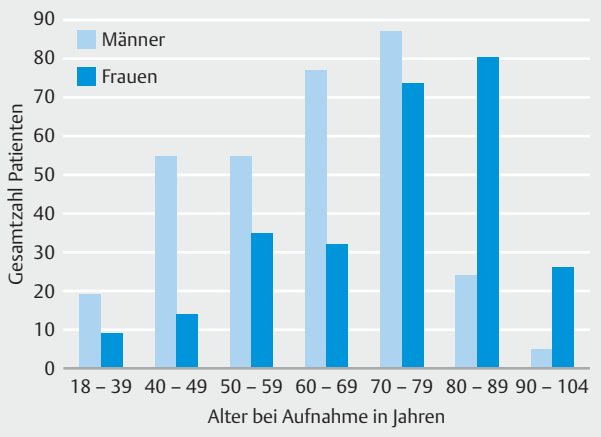
Ergebnisse

▶ **Abb. 1** zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der 592 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten.

Im Durchschnitt der untersuchten Jahre waren 42 % der stationär behandelten Patienten mit Erysipel auch an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt oder hatten einen okkulten Diabetes, während der Anteil von Diabetes-Patienten im Krankenhaus insgesamt nur konstant ca. 20 % betrug (p < 0,001). Dieser Unterschied war auch in fast allen Alters- und Geschlechtsgruppen signifikant (▶ **Tab. 1** und ▶ **Tab. 2**).

Die in ▶ **Tab. 3** zusammengefassten Werte zeigen, dass der Diabetes mellitus Typ II und die Adipositas (BMI > 30) signifikant voneinander abhängen (OR 2,7 [95 %CI 1,95 – 3,98]; p < 0,005). Auch bez. eines BMI größer 25 und dem Diabetes mellitus Typ II

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Alters- und Geschlechtsverteilung aller eingeschlossenen Patienten mit Erysipel.

bei Erysipelerkrankung lässt sich eine hohe Signifikanz nachweisen (OR 4,1 [95 %CI 2,2 – 7,7]; p < 0,005).

Der mediane BMI aller Patienten mit Erysipel betrug 30,5 und lag somit im Bereich der Adipositas. Im Bevölkerungsdurchschnitt liegt der BMI erwachsener Einwohner Sachsens bei 25,9 (25,9 ebenfalls in Deutschland) und somit deutlich niedriger. Der Anteil der adipösen Patienten (BMI > 30) mit Erysipel liegt zwischen 40 % (kein Diabetes) bis zu 68,4 % (Diabetes) und ist somit deutlich höher als die 15,6 % im Mittel der Erwachsenen in Sachsen (14,7 % deutschlandweit) [3, 4].

Bei 88 % der 227 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und der 30 mit okkultem Diabetes war das Erysipel an der unteren Extremität lokalisiert, bei den 335 Patienten ohne Diabetes mellitus in 80 %.

Chronisch bestehende Ulzerationen wurden bez. der Ätiologie nicht unterteilt. Es gab chronisch venöse, arterielle und Diabetes bedingte Ulzerationen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Diabetes/entgleistem Blutzucker 13 % (77) zu Patienten mit Erysipel ohne Diabetes mellitus 9,8 % (58) bez. des Anteils mit Ulzera (OR 2,04 [95 %CI 1,35 – 3,07]; p < 0,005).

Bei 81 % der ausgewerteten Patienten erfolgte eine mikrobiologische Diagnostik. Es zeigt sich (▶ **Tab. 4**) keinerlei Abweichung bei den nachgewiesenen Erregern bei Erysipel-Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II. In allen Gruppen sind die verschiedenen Erregerisolate ähnlich verteilt.

In Abhängigkeit von der Entnahmeart in den Untergruppen zeigt sich naturgemäß in den Hautabstrichen ein hoher Anteil an Normalflora (86,7 % bei Diabetikern/okkulten Diabetikern und 77,6 % bei Patienten ohne Diabetes mellitus), wohingegen sich nur ein geringer Anteil an gram-negativen Isolaten fand (11,1 % DM und 13,6 % kDM). In den Wundabstrichen sind die Nachweise zugunsten der gram-negativen Bakterien verschoben (DM 35,4 % und 37,2 %). Betrachtet man die expliziten Ulkusabstriche, zeigt sich ein Normalfloranachweis von 30,6 % bei Diabetikern und 27,3 % bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die gram-negativen Erreger in Ulkusabstrichen fanden sich häufiger bei Patienten ohne Diabetes mellitus (41,3 % DM/oDM [51,1 % DM allein] zu 60 % kDM).

Wie weit die nachgewiesenen gram-negativen Keime für die klinisch diagnostizierten Erysipele verantwortlich waren, muss dahingestellt bleiben.

Die Patienten mit Erysipel in dieser Untersuchung erhielten initial 16 verschiedene Antibiotika, als Monotherapie oder in unterschiedlichen Kombinationen. Bei dem Vergleich aller verabreichter Antibiosen zeigen die Daten (▶ **Tab. 5**) ein signifikant schlechteres Ansprechen der Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II, das zur Therapieumstellung zwang (OR 1,7 [95 %CI 1,2 – 2,4]; p = 0,005).

In der Hautklinik in Plauen gab es, trotz der 10-Jahres-Spanne, 2 eindeutig favorisierte initiale Therapien: Die Penicillin-Monotherapie und die Kombination von Ceftriaxon und Ciprofloxacin. Diese wurden in der Auswertung besonders betrachtet (▶ **Tab. 6** und ▶ **Tab. 7**).

▶ **Tab. 1** Verteilung männlicher Patienten mit Erysipel, mit und ohne Diabetes mellitus Typ II, in den einzelnen Altersgruppen mit dem zugehörigen Chancenverhältnis (Odds Ratio), 95 % Konfidenzintervall und Signifikanz (X^2-Test).

Alter Männer	alle Patienten mit Erysipel	Erysipel und Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95 % Konfidenzintervall	X^2-Test (zweiseitig)
18 – 39	19	1	6,5	0,91 – 42,9	p = 0,39
40 – 49	55	13	4,18	2,05 – 7,99	p < 0,005
50 – 59	55	14	1,72	0,86 – 3,11	p = 0,11
60 – 69	77	46	3,85	2,38 – 6,28	p < 0,005
70 – 79	87	41	1,72	1,1 – 2,68	p < 0,05
80 – 89	24	15	3,39	1,39 – 8,81	p < 0,005
90 – 104	5	2	1,62	0,26 – 9,73	p = 0,96
40 – 89	**298**	**129**	**2,15**	**1,69 – 2,72**	**p < 0,005**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Verteilung weiblicher Patienten mit Erysipel, mit und ohne Diabetes mellitus Typ II, in den einzelnen Altersgruppen mit dem zugehörigen Chancenverhältnis (Odds Ratio), 95 % Konfidenzintervall und Signifikanz (X^2-Test).

Alter Frauen	alle Patienten mit Erysipel	Erysipel und Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95 % Konfidenzintervall	X^2-Test (zweiseitig)
18 – 39	9	1	165,3	44,01 – 621,2	p < 0,005
40 – 49	14	2	3,5	0,3 – 16,1	p = 0,25
50 – 59	35	12	4,4	2,0 – 9,3	p < 0,005
60 – 69	32	14	2,9	1,3 – 6,2	p < 0,005
70 – 79	74	45	3,5	2,2 – 5,7	p < 0,005
80 – 89	80	42	2,3	1,4 – 3,6	p < 0,005
90 – 104	26	6	0,72	0,29 – 1,81	p = 0,63
40 – 89	**235**	**115**	**3,0**	**2,2 – 3,9**	**p < 0,005**

▶ **Tab. 3** Einordnung anhand des BMI und prozentualer Anteil an allen Patienten mit Erysipel.

	BMI Range	Medianer BMI	BMI > 30	BMI 25 – 29,9	BMI < 25
Diabetes mellitus Typ II	17,9 – 61	33,7	119 (68,4 %)	41 (23,6 %)	14 (8 %)
okkulter Diabetes mellitus	25 – 43,6	30,3	13 (54,4 %)	9 (37,4 %)	2 (8,2 %)
Kein Diabetes	17,9 – 66,8	28	92 (40 %)	82 (35,6 %)	56 (24,4 %)

▶ **Tab. 4** Erfolgter Erregernachweis bei Patienten mit Erysipel nach Untergruppen unterteilt (abweichende Zahlen: fehlende mikrobiologische Diagnostik und ggf. Mehrfachnachweis verschiedener Erregergruppen) [Patientenzahlen n = Pat. mit mikrobiologischer Diagnostik/alle Patienten der entsprechenden Gruppe].

	Normalflora	Streptokokken Gr. A	Alle Streptokokken	S. aureus	Gram-negative Bakterien
Diabetes (n = 181/227) mit Ulzera (n = 45/48)	80 (44,2 %) 13 (28,8 %)	6 (3,3 %) 1 (2,2 %)	70 (38,7 %) 25 (55,5 %)	69 (38,1 %) 24 (53,3 %)	64 (35,4 %) 23 (51,1 %)
Okkulter Diabetes (n = 22/30) mit Ulzeration (n = 4/10)	10 (45,5 %) 2 (50 %)	2 (9,1 %) 1 (25 %)	10 (45,5 %) 1 (25 %)	6 (27,2 %) 1 (25 %)	7 (31,8 %) 1 (25 %)
Kein Diabetes (n = 280/335) mit Ulzeration (n = 55/58)	139 (49,6 %) 15 (27,3 %)	8 (2,9 %) 16 (29,1 %)	74 (26,4 %) 25 (45,5 %)	87 (31,1 %) 27 (49,1 %)	82 (29,3 %) 33 (60 %)
Gesamt (n = 483/592) Ulzerationen (n = 104/116)	229 (47,4 %) 30 (28,8 %)	16 (3,3 %) 5 (4,8 %)	154 (31,5 %) 51 (49 %)	162 (33,5 %) 52 (50 %)	153 (31,7 %) 57 (54,8 %)

▶ **Tab. 5** Vergleich aller verabreichten Antibiosen bei den Erysipelen.

Alle Antibiosen	DM und oDM	kDM	alle Erysipele
Patienten	257	335	592
Median i. v. Gabe (Tage)	9	9	9
Median ges. Antibiosen-Dauer (Tage)	10	10	10
Antibiose umgestellt im Verlauf	46,3 % (119)	33,1 % (111)	38,9 % (230)

Unter den von uns mit Fluorchinolonen behandelten Patienten wurden keine Nebenwirkungen [5, 6] dokumentiert, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass während des stationären Aufenthaltes nicht gezielt nach ihnen gesucht wurde.

Eine initiale Penicillinmonotherapie erfolgte bei 26,7 % (158) der Patienten. Im Median erhielten diese Patienten 8 Tage intravenös und 10 Tage insgesamt diese Antibiose, unabhängig vom Diabetes mellitus. Einen Unterschied konnte man im Ansprechen sehen. Patienten, die initial mit Penicillin behandelt wurden und die zudem Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II waren, wurden zu 65,4 % (50) im Verlauf auf ein anderes Antibiotikum umgestellt. Bei Patienten

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 6** Patienten mit alleiniger Penicillin-Therapie initial bez. der Antibiose-Dauer und -Effektivität.

Penicillin	DM und oDM	kDM	ges.
Patienten	81	77	158
Median i. v. Gabe (Tage)	8	8	8
Median ges. Antibiosen-Dauer (Tage)	10	10	10
Antibiose umgestellt im Verlauf	65,4 % (53)	41,5 % (32)	53,8 % (85)

▶ **Tab. 7** Patienten mit initialer Ceftriaxon/Ciprofloxacin-Therapie bez. der Antibiosen- Dauer und -Effektivität.

Ceftriaxon/Ciprofloxacin	DM und oDM	kDM	ges.
Patienten	98	166	264
Median i. v. Gabe (Tage)	10	9	9
Median ges. Antibiosen-Dauer (Tage)	10	10	10
Antibiose umgestellt im Verlauf	31,6 % (31)	24,1 % (40)	26,8 % (71)

ohne Diabetes mellitus erfolgte dies nur zu 41,5 % (32) (OR 2,6 [95 %CI 1,4 – 5,0]; p < 0,005).

In 44,5 % (264) der Erysipelbehandlungen wurde die Kombination Ceftriaxon i. v./Ciprofloxacin i. v. bzw. p. o. initial angesetzt. Von diesen erhielten 31,6 % (31) der Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II im Verlauf ein anderes Antibiotikum, demgegenüber 24,1 % (40) der Patienten ohne Diabetes mellitus, ohne dass dieser Unterschied signifikant wäre (OR 1,4 [95 %CI 0,8 – 2,5]; p = 0,18).

Vergleicht man das Ansprechen der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II bez. der beiden Standard-Antibiosen, sieht man ein signifikant besseres Ansprechen auf die Kombination Ceftriaxon/Ciprofloxacin als auf die Monotherapie mit Penicillin G (OR 4,1 [95 % CI 2,1 – 7,6]; p < 0,005).

Von 592 Patienten entwickelten 7,9 % (42) im Verlauf eine Sepsis oder positive SIRS-Kriterien. 33,3 % (14) dieser Sepsis-Patienten waren zeitweise intensivpflichtig. Patienten mit Diabetes mellitus Typ II entwickelten häufiger eine septische Komplikation als Patienten ohne Diabetes mellitus. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ II kam es in 10,9 % (28 Pat.) zu einer Sepsis bzw. positiven SIRS-Kriterien, im Vergleich dazu bei Patienten ohne Diabetes mellitus nur zu 4,2 % (14). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (OR 2,8; [95 %CI 1,4 – 5,4]; p = 0,002).

Insgesamt wurden 39 % (208) der Patienten zwischen 40 und 89 Jahren mit klinischem Erysipel als Therapieversager eingestuft. Die ausgewerteten Daten zeigen, dass unter diesen Therapieversagern 53 % (110) einen okkulten oder manifesten Diabetes aufwiesen, die Therapieversager waren zu 61 % (126) Männer. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Therapieversagen und einer Diabetes mellitus-Erkrankung konnte für die Gesamtheit der ausgewerteten Männer (im Gegensatz zu den Frauen) gezeigt werden. Betrachtet man beide Geschlechter gemeinsam, hatten Patienten (40 – 89-Jährige) mit Diabetes mellitus Typ II einen signifikant höheren Anteil an Therapieversagern als Patienten ohne Diabetes mellitus (OR 1,59 [95 %CI 1,12 – 2,27]; p = 0,01).

Die Datenauswertung ergab, dass der Diabetes mellitus insgesamt einen statistisch signifikanten Risikofaktor (p < 0,01) für ein Rezidiv bei Männern darstellt. Betrachtet man beide Geschlechter (40 – 89-Jährige) gemeinsam, so hatten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II einen signifikant höheren Anteil an den Patienten mit Rezidiv-Erysipel als Patienten ohne Diabetes mellitus (OR 2,0 [95 %CI 1,22 – 3,29]; p = 0,007).

Diskussion

Eine Aussage darüber, ob der Diabetes mellitus Typ II tatsächlich – wie von uns gefunden – ein Risikofaktor für die Inzidenzrate des Erysipeles ist, kann nur dann mit letzter Sicherheit festgestellt werden, wenn ausgeschlossen ist, dass niedergelassene Ärzte Patienten mit Diabetes mellitus und Erysipel häufiger einweisen als Patienten mit Erysipel ohne Diabetes mellitus. Aus eigenen Erfahrungen kann nur festgestellt werden, dass in der Rettungsstelle des Klinikums die Diagnose eines Diabetes mellitus keine Rolle für die stationäre Aufnahme bei einer Erysipel-Erkrankung spielt.

In der weiteren Diskussion wird daher davon ausgegangen, dass der Diabetes mellitus tatsächlich ein Risikofaktor ist, wenngleich die von uns gefundene Höhe des Risikofaktors überhöht sein könnte.

Dem Diabetes mellitus wurde bereits mehrfach eine Prädisposition für Infektionen wie dem Erysipel zugeschrieben [7 – 10]. Jedoch konnten nur wenige Autoren [11 – 13] in Studien diesen Zusammenhang definitiv als Risikofaktor für eine Infektion nachweisen. Eine statistische Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und einer Erysipelerkrankung konnte nur für spezielle Subgruppen gezeigt werden.

In Studien zum Erysipel wird der Diabetes mellitus oft nur als Grundkrankheit in der Anamnese mit aufgenommen oder als Komorbidität erfasst [2, 13, 14]. Die Blutzuckerentgleisung [16, 17] oder die Behandlung des Diabetes mellitus spielen selten eine wesentliche Rolle bei der Analyse [18]. Trotz oft hoher prozentualer Anteile der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II unter den Patienten mit Erysipel wird dieser bei vielen Autoren nicht per se als Risikofaktor für das Erysipel eingestuft [19 – 27], sondern nur angemerkt.

Krankheiten, die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II häufig vorkommen wie die Tinea pedis, Onychomykose [7, 21], Hautbarriere-Störungen [28 – 32] oder diabetesbedingte Komplikationen wie bspw. Neuropathie, Angiopathie, Lymphödeme oder Adipositas, wurden dagegen häufig als Risikofaktor für das Erysipel identifiziert [28, 33 – 39]. Auch Klima, Jahreszeit und demografische Einflüsse sind in manchen Untersuchungen Einflussfaktoren auf das Erysipel [12, 40].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Erysipel häufiger stationär behandelt werden als Patienten mit Erysipel ohne Diabetes mellitus, wird bei Suaya et al. und Wijayaratna et al. [16, 18] für Neuseeland und die USA beschrieben.

Ein Zusammenhang einzelner Komplikationen im Rahmen einer Erysipelerkrankung und undefiniertem Diabetes mellitus konnte gezeigt werden [10, 16, 17, 41, 42]. Weiterhin wurden ein verlängerter Krankenhausaufenthalt bzw. längere Antibiotikagaben bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II [43 – 45] gezeigt. Jenkins et al. [2] beschreiben die bevorzugte – jedoch in ihren Augen unbegründete – Gabe von Breitband-Antibiotika bei Diabetikern mit bakteriellen Infektionen, unterscheiden jedoch die Entität Erysipel in ihrer Auswertung nicht explizit von Abszessen der Haut.

Eine Verbindung zwischen Diabetes mellitus und erhöhter Rezidivrate beschreiben Wijayaratna et al., Karppelin et al. und Garau et al. 2013 [18, 42, 46]. Diese Autoren werten jedoch Spezialfälle oder besondere Untergruppen aus. Zudem wird bei Cox [47] eine vorangegangene Erysipelerkrankung im Sinne eines „Teufelskreises“ als mögliche Ursache eines rezidivierenden Erysipels angeführt; er behandelt aber nicht gesondert den Diabetes mellitus als Risikofaktor für Rezidive.

Der Diabetes mellitus Typ II ist in der vorliegenden Untersuchung ein Risikofaktor für die Inzidenz von Erysipelen, für ein schlechteres Ansprechen auf die Antibiose und eine höhere Rate an septischen Komplikationen.

Folgende mögliche Ursachen lassen sich dafür anführen:

1. Erhöhte Blutzuckerwerte begünstigen die eingedrungenen Bakterien. Für eine Begünstigung des Bakterienwachstumes bei hohen (entgleisten) Blutzuckerwerten spricht die Abhängigkeit der Bakterien von der Glukose in ihrem Stoffwechsel [48, 49], auch glukoseabhängige Veränderungen der Virulenz bei A-Streptokokken konnten bereits nachgewiesen werden [50], eine veränderte Immunantwort auf Bakterien bei gestörtem Glukosestoffwechsel wurde beschrieben [51].
2. Ein geschwächtes Immunsystem resultiert aus einer Diabetes mellitus Typ II-Erkrankung, zahlreiche Autoren beschreiben eine veränderte zelluläre und humorale Immunabwehr bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, beispielhaft dafür seien Elkind-Hirsch et al., Itariu und Stulnig, Lee und Frydrych et al. [52 – 55] genannt.
3. Spätfolgen des Diabetes mellitus Typ II auf Nerven und Blutgefäße der Haut und weitere diabetesbedingte lokale Einflussfaktoren [7, 21, 28 – 39] können vermehrt zu Eintrittspforten für die Erreger des Erysipels führen.

Bei einer Dunkelziffer von 2 % unentdeckten Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland [56] könnte man Erysipele und erhöhten BMI bei stationär behandelten Patienten als Indikatorkrankheit für einen möglicherweise vorliegenden Diabetes mellitus benennen [57, 58]. Das routinemäßige Screening von Patienten mit Erysipel, wie auch von Prä-/Adipositas Patienten (BMI > 25) bez. eines Diabetes mellitus, ist sinnvoll.

Die große Diskrepanz zwischen den erwarteten „typischen“ Erysipel-Erregern und den tatsächlichen Erregernachweisen verdeutlicht das therapeutische Dilemma in der täglichen Praxis. Eine gut durchgeführte Erregergewinnung stellt eine Herausforderung dar [59]. Eine Abgrenzung in der Praxis zur begrenzten Phlegmone oder anderen Infektionen der Haut und Unterhaut ist nicht immer möglich und sollte nicht alleinig von der unsicheren Erregerdiagnostik abhängig gemacht werden. Eine Antibiotikaanpassung sollte aber nicht automatisch ohne Betrachtung des klinischen Verlaufes erfolgen, da für das Erysipel irrelevante Bakterien isoliert worden sein könnten.

Die Standard-Antibiose mit Penicillin als Mittel der Wahl bei Patienten mit Erysipel [60] führt bei stationär behandelten Patienten mit gleichzeitigem Diabetes mellitus Typ II, verglichen mit anderen Antibiosen, zu einem statistisch signifikant schlechterem Ansprechen und Therapiewechsel. Daher empfiehlt es sich in diesen Fällen, eine breiter wirksame Antibiose bereits initial zu erwägen, wie dies bereits in den gängigen Leitlinien [60] bei initialem Therapieversagen empfohlen wird.

Limitationen dieser Untersuchung sind ihr retrospektiver Charakter und ihr selektioniertes stationäres Patientengut, weitere Studien sind sinnvoll.

Ethische Aspekte

Die Autoren erklären, dass es sich bei der Arbeit um eine retrospektive Analyse und nicht um eine interventionelle oder prospektive Studie am Menschen oder am Tier handelt.

Interessenkonflikt

L. Eickenscheidt und L. Kowalzick sind bzw. waren Prüfärzte bei klinischen Studien bzw. Referenten für die Firmen Novartis, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dome und Cerexa.
J.-M. Pönnighaus gibt keinen Interessenkonflikt an.

Literatur

[1] Bundesärztekammer. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung 1. Auflage [Internet]. AWMF-Register: Nr.: nvl-001g. 2014. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf

[2] Jenkins TC, Knepper BC, Jason Moore S et al. Comparison of the microbiology and antibiotic treatment among diabetic and nondiabetic patients hospitalized for cellulitis or cutaneous abscess. J Hosp Med NIH Public Access 2014; 9: 788 – 794

[3] Stöckl D, Rückert-Eheberg IM, Heier M et al. Regional variability of lifestyle factors and hypertension with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: The population-based KORA-F4 and SHIP-TREND studies in Germany. PLoS One 2016; 11: e0156736

[4] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2013. 2014. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

[5] BfArM. Risikobewertungsverfahren – Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. Available from: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoin-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

formationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html

[6] BfArM. Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe – Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen: Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.pdf?__blob=publicationFile&v=2

[7] Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS et al. Risk Factors for Acute Cellulitis of the Lower Limb: A Prospective Case-Control Study. Clin Infect Dis 2005; 41: 1416 – 1422

[8] Jorup-Ronstrom C, Britton S. Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis. Infection 1987; 15: 105 – 106

[9] Quirke M, Ayoub F, McCabe A et al. Risk factors for nonpurulent leg cellulitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2017; 177: 382 – 394

[10] Smolle J, Kahofer P, Pfaffentaler E et al. Risikofaktoren für das Auftreten von lokalen Komplikationen beim Erysipel. Der Hautarzt 2000; 51: 14 – 18

[11] Eells SJ, Chira S, David CG et al. Non-suppurative cellulitis: Risk factors and its association with Staphylococcus aureus colonization in an area of endemic community-associated methicillin-resistant S. aureus infections. Epidemiol Infect 2011; 139: 606 – 612

[12] Bartholomeeusen S, Vandenbroucke J, Truyers C et al. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. Dermatology 2007; 215: 118 – 122

[13] Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 510 – 513

[14] De Godoy JMP, Massari PG, Rosinha MY et al. Epidemiological data and comorbidities of 428 patients hospitalized with erysipelas. Angiology 2010; 61: 492 – 494

[15] Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: Evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 325 – 327

[16] Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C et al. Skin and Soft Tissue Infections and Associated Complications among Commercially Insured Patients Aged 0 – 64 Years with and without Diabetes in the U.S. PLoS One 2013; 8: e60057

[17] Musette P, Benichou J, Noblesse I et al. Determinants of severity for superficial cellutitis (erysipelas) of the leg: A retrospective study. Eur J Intern Med 2004; 15: 446 – 450

[18] Wijayaratna SM, Cundy T, Drury PL et al. Association of type 2 diabetes with prolonged hospital stay and increased rate of readmission in patients with lower limb cellulitis. Intern Med J 2017; 47: 82 – 88

[19] Bruun T, Oppegaard O, Kittang BR et al. Etiology of cellulitis and clinical prediction of streptococcal disease: A prospective study. Open Forum Infect Dis 2016; 3: ofv81

[20] Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO et al. Early Response in Cellulitis: A Prospective Study of Dynamics and Predictors. Clin Infect Dis 2016; 63: 1034 – 1041

[21] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): Case-control study. Br Med J 1999; 318: 1591 – 1594

[22] Halpern J, Holder R, Langford NJ. Ethnicity and other risk factors for acute lower limb cellulitis: A U.K.-based prospective case-control study. Br J Dermatol 2008; 158: 1288 – 1292

[23] Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas – risk factors and clinical presentation. BMC Infect Dis 2014; 14: 270

[24] Krasagakis K, Samonis G, Valachis A et al. Local complications of erysipelas: A study of associated risk factors. Clin Exp Dermatol 2011; 36: 351 – 354

[25] Krasagakis K, Valachis A, Maniatakis P et al. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. Int J Dermatol 2010; 49: 1012 – 1017

[26] Lewis SD, Peter GS, Gómez-Marín O et al. Risk factors for recurrent lower extremity cellulitis in a U.S. Veterans Medical Center population. Am J Med Sci 2006; 332: 304 – 307

[27] Tay EY, Fook-Chong S, Oh CC et al. Cellulitis Recurrence Score: A tool for predicting recurrence of lower limb cellulitis. J Am Acad Dermatol 2015; 72: 140 – 145

[28] Karppelin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: A prospective case-control study. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 729 – 734

[29] Akkus G, Evran M, Gungor D et al. Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers: A cross sectional – observational study. Pakistan J Med Sci 2016; 32: 891 – 895

[30] Legge BS, Grady JF, Lacey AM. The incidence of tinea pedis in diabetic versus nondiabetic patients with interdigital macerations: a prospective study. J Am Podiatr Med Assoc 2008; 98: 353 – 356

[31] Sinikumpu SP, Auvinen J, Jokelainen J et al. Abnormal skin in toe webs is a marker for abnormal glucose metabolism. A cross-sectional survey among 1,849 adults in Finland. Sci Rep 2017; 7: 9125

[32] Baddour LM. Recent Considerations in Recurrent Cellulitis. Curr Infect Dis Rep 2001; 3: 461 – 465

[33] Halpern JS. Fungal infection, not diabetes, is risk factor for cellulitis. Br Med J 2012; 345: e5877; author reply e5881

[34] Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis 2005; 41: 281 – 288

[35] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 911 – 920

[36] Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 901 – 916

[37] Baddour LM, Bisno AL. Recurrent Cellulitis After Coronary Bypass Surgery: Association With Superficial Fungal Infection in Saphenous Venectomy Limbs. J Am Med Assoc 1984; 251: 1049 – 1052

[38] Mokni M, Dupuy A, Denguezli M et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: A multicenter case-control study. Dermatology 2006; 212: 108 – 112

[39] Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: A case-control study. Dermatology 2004; 209: 301 – 307

[40] McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. Arch Intern Med 2007; 167: 709 – 715

[41] Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. Scand J Infect Dis 1986; 18: 519 – 524

[42] Garau J, Ostermann H, Medina J et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010 – 2011): Assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. Clin Microbiol Infect 2013; 19: e377 – e385

[43] Garg A, Lavian J, Lin G et al. Clinical characteristics associated with days to discharge among patients admitted with a primary diagnosis of lower limb cellulitis. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 626 – 631

[44] Grinlinton M, Sohn S, Hill A et al. Clinical characteristics affecting length of stay in patients with cellulitis. ANZ J Surg 2018. doi:10.1111/ans.14413

[45] Inaoki M, Inaoki A, Nishijima C. Factors that affect the duration of antimicrobial therapy for cellulitis. J Infect Chemother 2018; 24: 256 – 261

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[46] Karppelin M, Siljander T, Huhtala H et al. Recurrent cellulitis with benzathine penicillin prophylaxis is associated with diabetes and psoriasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013; 32: 369 – 372

[47] Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: A series with community follow-up. Br J Dermatol 2006; 155: 947 – 950

[48] Ferreira MT, Manso AS, Gaspar P et al. Effect of Oxygen on Glucose Metabolism: Utilization of Lactate in Staphylococcus Aureus as Revealed by In Vivo NMR studies. PLoS One 2013; 8: e58277

[49] Paixiao L, Caldas J, Kloosterman TG et al. Transcriptional and metabolic effects of glucose on Streptococcus pneumoniae sugar metabolism. Front Microbiol 2015; 6: 1041

[50] Valdes KM, Sundar GS, Belew AT et al. Glucose Levels Alter the Mga Virulence Regulon in the Group A Streptococcus. Sci Rep 2018; 8: 4971

[51] Gleeson LE, Sheedy FJ. Metabolic reprogramming & inflammation: Fuelling the host response to pathogens. Semin Immunol 2016; 28: 450 – 468

[52] Elkind-Hirsch K, Butler WJ, Bhushan M et al. Clinical experience with the addition of pramlintide in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. Diabetes Care 2008; 31: 39 – 40

[53] Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus – A mini-review. Gerontology 2014; 60: 189 – 196

[54] Lee MS. Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. J Korean Med Sci 2014; 29: 1038 – 1041

[55] Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. J Leukoc Biol 2018; 104: 525 – 534

[56] Heidemann C, Du Y, Paprott R et al. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997 – 1999 and 2008 – 2011. Diabet Med 2016; 33: 1406 – 1414

[57] Harris RA, Hardman DT, Brown AR. Cellulitis and the occult diabetic. Aust New Zeal J Surg 1996; 66: 175 – 177

[58] Burekovic A, Dizdarevic-Bostandzic A, Godinjak A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. Med Arch 2014; 68: 163 – 166

[59] Dissemond J, Bültemann A, Gerber V et al. Diagnosis and treatment of chronic wounds: current standards of Germany's Initiative for Chronic Wounds e.V. Wound Care 2017; 26: 727 – 732

[60] Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M et al. S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018-1.pdf 339-242

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.