

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stefan Schneider

Untersuchungen zum Einfluss des Diabetes mellitus auf das Erysipel bei stationär behandelten Patienten des Helios Vogtland-Klinikums Plauen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lena Eickenscheidt
aus München

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.04.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:	Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik
Prüfungsausschuss, 2. Gutachterin:	Prof. Dr. med. habil. Ingrid Moll

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese	5
2	Einleitung	6
2.1	Literaturzusammenfassung	6
2.2	Erysipel - Definition, klinisches Krankheitsbild	8
2.3	Erysipel - Differentialdiagnosen.....	8
2.4	Erysipel - Epidemiologie und Lokalisation	9
2.5	Erysipel - Komplikationen.....	10
2.6	Erysipel - Erregerspektrum und Diagnostik	10
2.7	Erysipel - Therapie	12
2.7.1	Behandlungsempfehlungen und Therapiedauer	12
2.7.2	Einzelsubstanzen in der Erysipel Therapie	13
2.8	Erysipel – Immunologische Grundlagen.....	17
2.9	Diabetes mellitus – Definition und Ätiologie	18
2.10	Diabetes mellitus Typ II - Diagnostische Kriterien.....	19
2.11	Diabetes mellitus Typ II - Prävalenz und Verlauf	20
2.12	Diabetes mellitus Typ II - Komplikationen und Spätfolgen	22
2.13	Diabetes mellitus Typ II - Therapie	24
2.14	Diabetes mellitus Typ II - Grundlagen der Immundefizienz.....	26
2.15	C-reaktives Protein (CRP).....	28
2.16	Body-Mass-Index (BMI)	29
3	Material und Methoden	30
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.2	Datenerhebung	31
3.3	Statistische Methoden	32
3.4	Labor- und Mikrobiologische Parameter.....	32
3.5	Erfolgte Antibiotika - Therapien	33
3.6	Erfasste Komorbiditäten und Komplikationen.....	35
3.7	Definition Rezidiv und Therapieversager.....	36

4	Ergebnisse	37
4.1	Unterteilung der Patienten mit Erysipel	37
4.2	Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Erysipel	43
4.3	Therapieversager (TV)	53
4.4	Patienten mit Erysipelrezidiv (RP)	55
5	Diskussion.....	58
5.1	Diabetes mellitus Typ II als Risikofaktor für die Inzidenz von Erysipelen	58
5.2	Diabetes mellitus Typ II als Risikofaktor für Therapieversagen, Komplikationen und Rezidive bei Patienten mit Erysipel	63
5.3	Schlussfolgerung für den klinischen Alltag	64
6	Zusammenfassung	65
7	Summary.....	66
8	Abkürzungsverzeichnis	67
9	Abbildungsverzeichnis	70
10	Tabellenverzeichnis	71
11	Literaturverzeichnis	73
12	Danksagung.....	87
13	Lebenslauf	88
14	Eidesstattliche Erklärung.....	90
15	Anhang.....	91

1 Arbeitshypothese

Mit dem demografischen Wandel kommen zunehmend multimorbide Patienten mit internistischen Begleiterkrankungen, die eine Behandlung komplizieren, zur stationären Behandlung, auch auf dermatologischen Abteilungen. So auch Patienten mit der klassischen Infektionskrankheit in der Dermatologie, dem Erysipel. Dabei entstand ein besonderes Interesse Risikofaktoren für ein Erysipel zu identifizieren. Eine leitliniengerechte Behandlung muss bei Patienten mit Komorbiditäten eventuell angepasst werden.

Die vorliegende Studie umfasst die retrospektive Datenauswertung von erwachsenen Patienten, die in den Jahren 2007 bis 2017 im Helios Vogtland-Klinikum Plauen mit der Diagnose Erysipel stationär antibiotisch behandelt wurden. Die Patienten hatten dabei einen bekannten Diabetes mellitus in der Anamnese oder wurden bezüglich eines Diabetes mellitus untersucht.

Ein inhaltlicher Zusammenhang zwischen den Verläufen beider Krankheitsbilder bildet die Hypothese dieser Arbeit. Im Besonderen wird der Fokus auf den Diabetes mellitus Typ II als Risikofaktor für die Entstehung, den Behandlungsverlauf, für Rezidive und das Ansprechen auf die Standardtherapie gelegt. Außerdem werden Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Erreger und Antibiotikatherapie ausgewertet, um eine generelle Verallgemeinerung zu ermöglichen.

Die Arbeitshypothese lautet, dass der Diabetes mellitus Typ II ein Risikofaktor für die Inzidenz des Erysipels und den Behandlungsverlauf ist. Im Rahmen der Arbeit soll der statistische Zusammenhang zwischen den Krankheitsbildern herausgearbeitet werden.

2 Einleitung

Diese Arbeit zielt darauf ab, eine umfängliche Studie zu Patienten mit Erysipel zu erstellen, die insbesondere den Diabetes mellitus Typ II im Rahmen einer stationären Therapie als möglichen Risikofaktor haben. Die Patientendaten werden zu anderen Risikofaktoren und Behandlungsdetails hin aufgeschlüsselt und in Korrelation gesetzt. Der aktuelle Wissenstand bezüglich des Themas wird in dem folgenden Kapitel zusammengefasst.

2.1 Literaturzusammenfassung

(Quellen siehe Tab. 27 im Anhang)

Dem Diabetes mellitus wurde vereinzelt eine Prädisposition für Infektionen wie dem Erysipel zugeschrieben (Bjornsdottir et al. 2005; Jorup-Ronstrom and Britton 1987; Quirke et al. 2017; Smolle et al. 2000). Jedoch konnten nur wenige Autoren (Eells et al. 2011; Bartholomeeusen et al. 2007; Shah 2003) in ihren Studien den Diabetes mellitus 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 (De Godoy et al. 2010; Koutkia et al. 1999; Jenkins et al. 2014). Die Blutzuckerentgleisung (Suaya et al. 2013; Musette et al. 2004) oder die Behandlung des Diabetes mellitus spielen selten eine wesentliche Rolle bei der Analyse (Wijayaratna et al. 2017). 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 (Bruun et al. 2016b; Bruun et al. 2016a; Dupuy et al. 1999; Halpern et al. 2008; Inghammar et al. 2014; Krasagakis et al. 2011; Krasagakis et al. 2010; Lewis et al. 2006; Tay et al. 2015), sondern nur angemerkt.

Krankheiten, die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II häufig vorkommen wie die Tinea pedis, Onychomykose (Dupuy et al. 1999; Bjornsdottir et al. 2005), Hautbarriere-Störungen (Karppelein et al. 2010; Akkus et al. 2016; Legge et al. 2008; Sinikumpu et al. 2017; Baddour 2001) oder diabetesbedingte Komplikationen, wie bspw. Neuropathie, Angiopathie, Lymphödeme oder Adipositas, wurden dagegen häufig als Risikofaktor für

das Erysipel identifiziert (Halpern 2012; Muller et al. 2005; Fantuzzi 2005; Yosipovitch et al. 2007; Baddour and Bisno 1984; Karppelin et al. 2010; Mokni et al. 2006; Roujeau et al. 2004). Auch Klima, Jahreszeit und demografische Einflüsse sind in manchen Studien Einflussfaktoren auf das Erysipel (Bartholomeeusen et al. 2007; McNamara et al. 2007a).

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. 2013 und Wijayaratna et al. 2017 beschrieben.

Einen Zusammenhang einzelner Komplikationen im Rahmen einer Erysipelerkrankung und undefiniertem Diabetes mellitus konnte gezeigt werden (Jorup-Rönström 1986; Garau et al. 2013; Musette et al. 2004; Suaya et al. 2013; Smolle et al. 2000). Weiterhin wurde ein verlängerter Krankenhausaufenthalt bzw. längere Antibiotikagaben bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II bei Garg et al. 2017, Grinlinton et al. 2018 und Inaoki et al. 2018 gezeigt. Jenkins et al. 2014 beschreiben die bevorzugte – jedoch in seinen Augen unbegründete – Gabe von Breitband-Antibiotika bei Diabetikern mit bakteriellen Infektionen, unterscheidet jedoch die Entität Erysipel in seiner Auswertung nicht explizit von Abszessen der Haut.

Eine Verbindung zwischen Diabetes mellitus und erhöhter Rezidivrate beschreiben Wijayaratna et al. 2017, Karppelin et al. 2013 und Garau et al. 2013. Diese Autoren werten jedoch Spezialfälle oder besondere Untergruppen aus. Zudem wird bei Cox 2006 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.

2.2 Erysipel - Definition, klinisches Krankheitsbild

Das Erysipel (griechisch ἐρυσίπελας für „gerötete Haut“) ist eine bakterielle, nicht eitrige Infektion der Haut, die sich von einer Eintrittspforte aus horizontal im Gewebe ausbreitet. Durch einen Epidermisbarrieredefekt dringt der Erreger in das Corium ein. Anschließend erfolgt eine Ausbreitung per continuitatem in den Lymphspalten der Haut und eine Lokal- und Fernwirkung von Endotoxinen.

Im englischen Sprachgebrauch besteht eine strikte Trennung zwischen „Erysipelas“ als Infektion der Haut und des oberflächlichen Lymphsystems durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A und „Cellulitis“. Dabei handelt es sich um eine Infektion der tieferen Dermis und des darunterliegenden Fettgewebes, die neben Streptokokken auch durch Staphylokokkus aureus ausgelöst wird (Canizares and Harman 1975; Sams and Lynch 1990). Im deutschsprachigen Raum werden diese beiden Infektionen meist als ein Krankheitsbild zusammengefasst und das Synonym Wundrose oder Rotlauf verwendet.

Bei meist plötzlichem Beginn ist die Erkrankung geprägt von Allgemeinsymptomen, wie Fieber, Schüttelfrost und starkem Krankheitsgefühl. Eine Lokalreaktion mit einer deutlichen Rötung (Rubor) mit flammenförmigen Ausläufern, die oft auch strangförmig den Lymphabflusswegen folgen, Schwellung (Tumor) der Haut, sowie Überwärmung (Calor) und Schmerzen (Dolor) gehören ebenfalls zum Erysipel. Auch lokale und teilweise schmerzhaft Lymphadenopathien der drainierenden Lymphknoten sind häufig.

2.3 Erysipel - Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch werden vor allem bei erythematösen Ausprägungen eine Unterschenkel-Stauungsdermatitis und eine Thrombophlebitis genannt.

Bei chronischen Formen des Erysipels sind als Differentialdiagnosen das chronische Lymphödem, die chronisch-venöse Insuffizienz, das postthrombotische Syndrom und die Kontaktdermatitis zu nennen. Im Gesicht sind auch eine Rosazea und ein Lupus erythematodes in Betracht zu ziehen. Im Falle von bullösen Veränderungen kommen der großblasige Herpes zoster, bullöse Kontaktdermatitiden, das bullöse Pemphigoid und die Bullosis diabetorum in erster Linie differentialdiagnostisch in Frage. Die klassische Differentialdiagnose eines Erysipeloides ist eine seltene Zoonose weniger Risikogruppen. Auch eine Lymphangiosis carcinomatosa cutis kann ein Erysipel imitieren.

2.4 Erysipel - Epidemiologie und Lokalisation

Zur Epidemiologie gibt es in Studien vorwiegend nur Daten zu hospitalisierten Patienten. Eine Datenerhebung in Flandern (Belgien) über einen Zeitraum von 10 Jahren (1994-2004) ergab eine steigende Inzidenzrate von 1,88 auf 2,49 auf 1.000 Patientenjahre für das Erysipel bei über 45-Jährigen und Inzidenzen von 6,8 auf 1.000 Patientenjahre für Patienten über 75 Jahre im ambulanten Bereich (Bartholomeeusen et al. 2007). In den Niederlanden ergab sich in einer Studie eine Inzidenz für ein Unterschenkelerysipel von 1,79 auf 1.000 Einwohner wobei nur 7% im Krankenhaus behandelt wurden (Goettsch et al. 2006). Einer amerikanischen Studie zu Folge lag die Inzidenz für Unterschenkel Erysipele bei 1,99 auf 1.000 Patientenjahre (McNamara et al. 2007b). Daten zur Epidemiologie im ambulanten deutschsprachigen Raum liegen unseres Wissens nicht vor.

Am gesamten Integument kann es zum Erysipel kommen. Zwei Lokalisationen sind jedoch deutlich bevorzugt. Bis in die 1970iger Jahre trat das Erysipel primär im Gesicht auf (aktuell ca. 13%). Inzwischen überwiegt jedoch die Lokalisation an den unteren Extremitäten (ca. 70%). In 12% der Fälle ist das Erysipel an der oberen Extremität und nur zur 3% am Rumpf lokalisiert (Altmeyer 2011).

Insgesamt gesehen ist die Mortalität durch das Erysipel sehr niedrig und wird mit 1% angegeben (Pasquale et al. 2014).

In der Untergruppe der Tumorkranken kommt das Erysipel meist in den operativ- oder strahlentherapeutisch behandelten Lokalisation vor, besonders bei postoperativer Lymphstauung (Matijasevic et al. 2012). Im Allgemeinen kommt das Erysipel bei erkrankten Patienten meist nach Insektenstichen/-bissen, Verletzungen oder kleineren medizinischen Eingriffen vor.

Die hospitalisierten Erysipel-Patienten stellen eine bereits selektierte Untergruppe aller Patienten mit Erysipel dar. Ambulantes Therapieversagen, Komplikationen, starkes Krankheitsgefühl, höheres Alter und Komorbiditäten führen in der Regel zur Vorstellung in einer Klinik.

Als Risikofaktoren für ein Erysipel werden vorangegangene Erysipele, venöse Insuffizienz und (tiefe) Venenthrombosen, Lymphödeme, chronische Wunden, Adipositas, Alkoholismus, Schwangerschaft, hohes Alter und Zehen-

zwischenraummykosen gewertet (Dupuy et al. 1999; Jorup-Rönström 1986; Bjornsdottir et al. 2005; Bartholomeeusen et al. 2007; Halpern 2012; Semel and Goldin 1996).

2.5 Erysipel – Komplikationen

Im Rahmen des Erysipels kann es zu zahlreichen lokalen Komplikationen kommen. Auch die toxische Fernwirkung bzw. die systemische Infektion mit ihren Organkomplikationen können im Rahmen einer Erysipelkrankung auftreten (siehe Tab. 1).

Tab. 1 Maximalvarianten und mögliche Komplikationen des Erysipels

Maximalvarianten	Häufigere Komplikationen	Seltenere Komplikationen
• Bullöses Erysipel • Phlegmonöses Erysipel • Gangränöses Erysipel • Rezidivierendes Erysipel	• Abszess • Sepsis • Sinusvenenthrombose • Lymphödem • Thrombophlebitis, Lymphangitis	• Osteomyelitis • Endokarditis • Glomerulonephritis • Toxic Shock Syndrom

2.6 Erysipel - Erregerspektrum und Diagnostik

Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptokokkus pyogenes*) werden im Normalfall als Erreger eines Erysipels angesehen (Canizares and Harman 1975). Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B, C und G sowie *Staphylokokkus aureus* werden seltener angeführt. In der Regel handelt es sich nicht um hochresistente Problemkeime (Plewig et al. 2015).

Da der definitive Erregernachweis schwierig ist, werden in der Literatur auch *Haemophilus influenza*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* als mögliche Erreger angeführt (Sams and Lynch 1990; Herold 2016).

Streptokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Ketten- und Paarkokken mit unterschiedlichem Hämolyse-Verhalten, welche durch Hugo Schottmüller (1867-1937) als Unterscheidungsmerkmal beschrieben wurden (Gatermann 2016). Die für das Erysipel verantwortlichen beta-hämolysierenden Streptokokken bauen das Hämoglobin des verwendeten Agars vollständig zu Bilirubin ab.

Die beta-hämolysierenden Streptokokken lassen sich in weitere Serogruppen unterteilen. Diese wurden durch die Mikrobiologin Rebecca Lancefield (1895-1981) eingeführt und beschreibt die Unterteilung anhand des C-Gruppen-Polysaccharides, gegen das sich Antikörper richten (Lancefield 1933).

Der Erregernachweis beim Erysipel stellt eine große Herausforderung dar. In der Regel erfolgt lediglich ein Haut- bzw. Wundabstrich an der Eintrittspforte (Mazeration/Blase, Wunde, Ulkus). Punktionen sind nur bei Abszessen zielführend. In einigen Antibiotikastudien werden Biopsien der entzündeten Haut oder Einspritzen von sterilem NaCl 0,9% und anschließende Aspiration zur Erregergewinnung verwendet (Matijasevic et al. 2012). Im Falle einer Sepsis als Komplikation erfolgt der Erregernachweis in der Blutkultur.

All diese Vorgehensweisen sind unsicher und mit einer hohen Fehlerquote bezüglich des Nachweises des tatsächlich krankheitsauslösenden Erregers behaftet (Becker et al. 2013b). Einige Autoren bezweifeln deswegen grundsätzlich die Sinnhaftigkeit der Probenentnahme (Brodth 2013). Es gibt jedoch Untersuchungen zu infizierten Wunden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und dem bakteriellen Besiedlungsmilieu, welche eine gute Korrelation zwischen Abstrichergebnis und dem Ergebnis einer Probenentnahme aus dem umgebenden infizierten Areal zeigen (Slater et al. 2004; Becker et al. 2013a).

2.7 Erysipel – Therapie

Das Erysipel war vor der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Flemming (1881-1955) eine oft tödlich verlaufende Erkrankung. Durch Antibiotika wurde die Behandlung Mitte des letzten Jahrhunderts möglich und unproblematisch. Die Besserung der allgemeinen Lebensumstände tat ihr Übriges. Aktuell wird die Behandlung des Erysipels wieder zunehmend schwieriger, vor allem aufgrund von Mischformen und weil Patienten häufig multimorbider sind (Chartier and Grosshans 1996; Smolle et al. 2000).

2.7.1 Behandlungsempfehlungen und Therapiedauer

Die Standardtherapieempfehlung des Erysipels resultiert aus den grundsätzlich angenommenen Krankheitserregern (Streptokokken) und wird bei Dermatologen und anderen Fachgruppen gleich gehandhabt.

Penicillin V gilt als Therapie der Wahl für 7-14 Tage oral bei unkomplizierten Verläufen. Bei Komplikationen, Gesichtserysipelen und Indikation zur i.v.-Antibiose wird Penicillin G für 7-10 Tage und anschließend Penicillin V für weitere 7-10 Tage [bis 2 Tage nach Rückgang der Symptome] (Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2017; Karow and Lang-Roth 2017a) empfohlen.

Eine zu kurze Therapie birgt die erhöhte Gefahr eines Rezidiv-Erysipels. Auch die Gefahr des post-infektiösen Lymphödems nimmt zu (Brodt 2013).

Im Falle einer Penicillin-Allergie wird Clindamycin empfohlen. Bei fehlendem Ansprechen auf die primäre Penicillin-Therapie wird eine Umstellung auf Cefuroxim vorgeschlagen (Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2017).

Zusätzlich zur antibiotischen Therapie gibt es noch allgemeine Maßnahmen wie Bettruhe, Hochlagerung der Extremität, kühlende/desinfizierende Umschläge und Antikoagulation. Zudem können Antipyretika und Analgetika eingesetzt werden. Die Eintrittspforte sollte saniert bzw. behandelt werden. Bei Erysipelen im Gesichtsbereich ist die Verordnung von weicher Kost und ggf. Einschränkung des Sprechens indiziert. Im Verlauf kann an den Extremitäten eine Kompressionstherapie zur Prophylaxe des Lymphödems erfolgen.

Karow and Lang-Roth 2017b unterteilen die Therapieempfehlung des Erysipels für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus wie folgt:

Bei Patienten ohne Diabetes mellitus ist die Empfehlung der o.g. kongruent.

Im Gesichtsbereich wird ein (Staphylokokken-wirksames) Flucloxacillin, alternativ Cefazolin/Cefuroxim (alternativ Clindamycin) vorgeschlagen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II werden ein 2. oder 3. Generations Cefalosporin oder Amoxicillin/Clavulansäure, bei schwereren Verläufen Carbapenem empfohlen.

Rezidiv-Erysipale stellen in der Regel eine therapeutische Herausforderung dar. Die Empfehlung geht in Richtung Penicillinen in hoher Dosierung über einen langen Zeitraum.

Dabei kann mit hohen i.v.-Dosen (10-20 Mio IE/Infusion) begonnen werden, danach sollte eine Fortführung mit Tardocillin i.m. (1,2 Mio/Injektion monatlich über 3-24 Monate) erfolgen. Bei Penicillin-Allergien wird Clarithromycin 2x250mg p.o. über 12 Monate empfohlen.

Bei chronischem Lymphödem und zusätzlich rezidivierend-chronischem Erysipel kann man trotz Langzeittherapie und Langzeit-Suppressiv-Behandlung oft keine Besserung mehr erreichen (Brodts 2013; Oh et al. 2014).

2.7.2 Einzelsubstanzen in der Erysipel-Therapie

Einen Überblick über die verwendeten Antibiotika geben Karow and Lang-Roth 2017c, die Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2017 sowie Brodt 2013, und werden im Folgenden, sofern nicht anders gekennzeichnet, zusammengefasst:

Beta-Laktam-Antibiotika

Die meisten Streptokokken sind gegenüber Beta-Lactam Antibiotika sensibel.

Beta-Laktam-Antibiotika sind zeitabhängige Bakterizide gegenüber proliferierenden Bakterien durch die Hemmung der Peptidoglykansynthese der Bakterienzellwand. Eine verlängerte Infusionsdauer zum Aufrechterhalten des Spiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ist entscheidend (0,5-1h). Bei komplizierten Verläufen ist eine Infusionsdauer von 2-4 Stunden, vor allem bei Antibiotika mit kurzer Halbwertszeit (ggf. auch Dauerinfusion), empfehlenswert (Roberts et al. 2016).

Penicillin

Da Penicillin auch heute noch die Standardempfehlung in der Erysipeltherapie darstellt, wird die Substanz im Folgenden besonders ausführlich dargestellt:

Das Penicillin wurde von Alexander Flemming entdeckt und war das erste verfügbare Antibiotikum. Es ist ein Derivat der 6-Aminopenicillansäure und besteht aus einem Beta-Lactam Ring mit verschiedenen sauren Radikalen als Seitenkette.

Der Schwerpunkt des Wirkspektrums des Penicillin G liegt im gram-positiven Bereich (Kokken, Stäbchen, Spirochäten) und umfasst aber auch gram-negative Kokken.

Penicillin G ist ein Schmalspektrum-Penicillin, zugelassen bei Infekten aller Art, unabhängig von der Infektlokalisation. Durch die günstige Gewebepenetration, die gute Verträglichkeit sowie der in Deutschland niedrigen Resistenzraten, gilt Penicillin G als das Mittel der Wahl beim Erysipel. Andere Penicilline weisen eine erweiterte Wirkung im gram-negativen Bereich auf. Diese sind Penicillinasefest oder durch Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor bei Beta-Lactamase-Bildnern einsetzbar.

In der Depotform liegt bspw. Tardocillin für die intramuskuläre Injektion vor. Diese Verabreichungsweise bewirkt einen niedrigen, aber kontinuierlichen Plasmaspiegel zur Prophylaxe eines rezidivierenden Erysipels.

Hauptnebenwirkung des Penicillins ist die Sensibilisierung und die darauffolgende Typ I-IV Reaktion auf die zuvor gebildeten Hapten-Komplexe. Dabei unterscheidet man zwei Arten von Haptenen:

- Minor-Determinanten (Benzylpenicilloat, Benzylpenilloat – Entstehung durch alkalische bzw. saure Hydrolyse des Penicillins)
- Major-Determinanten (Penicilloysäure, Penicilloansäure – Metabolit bzw. Nebenprodukt, das beim Auflösen des Medikamentes entsteht)

Minor-Determinanten führen zur Typ I-Reaktion (IgE vermittelt) in Form von Urtikaria und Quincke Ödem. Major-Determinanten hingegen lösen Typ II-Reaktionen (IgM, IgG-AK) mit zytotoxisch/-lytischen Reaktionen wie hämolytischer Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, interstitieller Nephritis oder Typ III-Reaktionen in Form von Immunkomplexen bei Serumkrankheit aus.

Typ IV-Reaktionen in Form einer Kontaktdermatitis kommen bei inzwischen obsoletter lokaler Anwendung von Penicillin nicht mehr vor.

Aufgrund der chemischen Grundstruktur besteht eine Kreuzallergie unter allen Penicillinen. Eine Behandlung mit Cefalosporinen oder Carbapenem ist bei nicht IgE-vermittelter (Typ I)-Reaktion meist jedoch noch möglich.

Cephalosporine

Cephalosporine bestehen in ihrer Grundstruktur aus einem Betalaktam Ring und einem Dihydrothiazinring (= 7-Aminocephalosporansäure als Kern).

Die bakterizide Wirkung findet nur in der Wachstumsphase der Bakterien durch Hemmung der Zellwandsynthese statt.

Allergische und anaphylaktische Reaktionen sind seltener als bei Penicillinen und können als Kreuzreaktion bei Penicillinallergie vorkommen. Hier ist eine erhöhte Blutungsneigung durch die Verminderung der Vitamin K-abhängigen Synthese von Gerinnungsfaktoren und ein positiver direkter Coombs-Test durch Schädigung der Erythrozytenoberfläche möglich.

Cephalosporine der 2. Generation (Cefuroxim)

Das Wirkspektrum der 2. Generations-Cephalosporine ist breiter als das der ersten Generation mit breiterer Wirksamkeit im gram-negativen Bereich. Dabei sind sie noch ausreichend gegen gram-positiv (besonders gut bei A- und B-Streptokokken) wirksam, weisen jedoch Pseudomonas, MRSA und Enterokokken Lücken auf.

Eine orale Gabe ist nicht möglich. Auch erfolgt eine fast vollständige Elimination über die Niere.

Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon Gr. 3a)

Ceftriaxon gilt als Breitspektrumscephalosporin mit einer ausgeprägten Wirkung gegen gram-negative Erreger (Ausnahme ESBL), jedoch einer schwächeren Wirkung bezüglich der gram-positiven Bakterien (teils unzureichend bei Staphylokokken). Die Gruppe 3a zeigt parenteral eine gute Wirkung bei Streptokokken, jedoch keine Wirkung bei Pseudomonas.

Der Einsatz von Cephalosporinen wird u.a. bei schweren Haut-/Weichteil- und Knocheninfekten sowie Sepsis empfohlen.

Aufgrund der langen HWZ von 7-8 Stunden und guter Verträglichkeit ist Ceftriaxon ein geeignetes Mittel zur Sequenztherapie mit einer einmal täglichen Gabe. Die Elimination erfolgt renal sowie über die Galle und den Darm zu gleichen Teilen.

Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)

Gyrasehemmer sind degenerativ bakterizide Antibiotika (Hemmung der DNA-Topoisomerase (=Gyrase)). Moderne Gyrasehemmer sind meist fluoriierte Chinolin-derivate mit einer modifizierten Pyrrolidin-Seitenkette. Sie sind sehr gut gewebebegänglich. Ciprofloxacin wirkt gut bei Enterobakterien und Haemophilus influenza, ist aber schwächer gegen Enterokokken und Staphylokokken und wird u.a. bei Haut-/Weichteil-/Knochen- und Gelenkinfektionen sowie bei Sepsis und Infektionen bei neutropenischen Patienten empfohlen. Einige Streptokokkenstämme weisen eine primäre Resistenz gegenüber Ciprofloxacin auf.

Gyrasehemmer sind sehr unterschiedlich in ihren Nebenwirkungen. Vor allem sind Photoxizität (UVA), ZNS-Symptomaten, Magen-Darm-Probleme, Knorpelschäden bei noch nicht abgeschlossenem Wachstum, Achillessehnenentzündungen/-risse zu erwähnen.

Ciprofloxacin wird renal und über den Darm eliminiert, und kann in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zu erhöhter Krampfbereitschaft führen. Bei gleichzeitiger Gabe von Glibenclamid können verstärkt Hypoglykämien auftreten.

Lincosamine (Clindamycin)

Clindamycin ist ein halbsynthetisches Derivat des Lincomycins und liegt je nach Applikationsform als Hydrochlorid (Kapsel), Palmitat (Suspension) oder Phosphat (topisch) vor. Die beiden letzten Formen sind erst nach Hydrolyse antibakteriell wirksam.

Clindamycin wirkt bakteriostatisch bzw. bakteriozid durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese, je nach Konzentration am Wirkort sowie Erregerempfindlichkeit und hemmt die Toxinproduktion bei Staphylokokken und Streptokokken.

Das Wirkspektrum liegt sowohl im gram-positiven Bereich bei Staphylokokken und Streptokokken als auch im gram-negativen Bereich. 20% aller Staphylokokkenstämme (fast alle Methicillin-resistenten Stämme) sind resistent gegenüber Clindamycin.

Die Anwendung erfolgt bei einer Penicillinallergie, bei Haut-/Weichteilinfektionen als auch bei gynäkologischen Infektionen. Eine gute Wirksamkeit bei septischen Komplikationen sowie Knochen und Gelenkinfekten ist beschrieben. Es kommt zu einer Anreicherung in Makrophagen und Granulozyten so dass auch in Abszessen eine Wirksamkeit vorhanden ist.

Clindamycin gilt als Reserveantibiotikum und wird vor allem bei therapieresistenten Staphylokokken und Anaerobiern eingesetzt. Die Resistenzhäufigkeit nimmt jedoch zu. Eine häufige Nebenwirkung ist die pseudomembranöse Enterokolitis / Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe. Als allergische Reaktion kommen v.a. makulo-papulöse Exantheme vor.

2.8 Erysipel – Immunologische Grundlagen

Bei der Invasion des Gewebes mit Streptokokken der Gruppe A laufen folgende Prozesse ab:

Die auf der Oberfläche vorhandenen F-Proteine sorgen für die Adhäsion an das Fibronektin der Wirtszelle (Gatermann 2016). Anschließend wirkt das M-Protein in der Peptidoglykanschicht der Zellwand antiphagozytär indem es zum Abbau des C3b-Komplementfaktors führt. C3b lagert sich an der Bakterienwand an um die C5-Konvertase zu aktivieren (Murphy et al. 2009). Zudem führt die C5a-Peptidase zur Verminderung von C5a, das Granulozyten zur Phagozytose aktiviert. Die Streptolysin O und S sorgen für die Autophagie der Granulozyten durch Zerstörung der Zellmembran (Gatermann 2016) .

Die Invasion der Streptokokken wird beschleunigt durch die Hyaluronidase, die eine Aufweichung des Gewebezusammenhaltes bewirkt. Streptokinasen fungieren als Plasminogenaktivatoren für die Auflösung der die Bakterien umgebende Fibrinschicht, wobei die Streptodornasen durch Viskositätsverminderung des Entzündungsexsudates das Eindringen unterstützen (Gatermann 2016).

2.9 Diabetes mellitus – Definition und Ätiologie

Der Begriff Diabetes mellitus („honigsüßer Durchfluss“, griechisch „διαβήτης“ und lateinisch „mellitus“) beschreibt eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen die sich durch das gemeinsame Hauptsymptom der Glukosurie und Hyperglykämie auszeichnen.

Je nach Ursache der Erkrankung kann man den Diabetes mellitus in Untergruppen einteilen. Dabei unterscheidet man den Typ I Diabetes, der durch absoluten Insulinmangel bei immunvermittelten oder idiopathisch zerstörten Langerhans-Betazellen in dem Pankreas gekennzeichnet ist. Beim Typ II Diabetes kommt es zu relativem Insulinmangel, Sekretionsstörungen, Insulinresistenz und Hyperinsulinismus, oft als Teil eines metabolischen Syndroms. Daneben werden der Schwangerschaftsdiabetes und die Gruppe der anderen spezifisch definierten Diabetes-Typen (Typ A-H) unterschieden (Nauck et al. 2017).

Der bei Typ II Diabetes zu Grunde liegende Pathomechanismus ist gezeichnet durch einen oft jahrelang unbemerkt veränderten Glukosestoffwechsel, der sich durch die Insulinresistenz an den peripheren Geweben wie dem Skelett, Fettgewebe und Leber auszeichnet. Durch verschiedene Faktoren, wie die genetische Disposition, Bewegungsmangel und Adipositas, kommt es zum Hyperinsulinismus. Eine Hyperalimentation durch eine vermehrte Zufuhr von Glukose, Monoglyceriden und künstlichen Süßungsmitteln, stimuliert zusätzlich die basale Insulinsekretion (Kuk and Brown 2016; Karimian Azari et al. 2017). Es kommt daher zu einer Herunterregulierung der Insulinrezeptoren und somit zu einer Insulinresistenz. In einem Circulus vitiosus kommt es nun zum Ansteigen des Insulinbedarfs und erhöhter Ausschüttung. Wenn der erhöhte Insulinbedarf nicht mehr gedeckt werden kann, kommt es zum Anstieg des Blutzuckerspiegels (relativer Insulinmangel, gestörte Glukosetoleranz) und dann zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ II (Lu et al. 2018).

2.10 Diabetes mellitus Typ II – Diagnostische Kriterien

Durch die Nationale Versorgungsleitlinie Therapie Diabetes Typ II (S3) (Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014) ist ein „Algorithmus zur Diagnose eines Typ-II-Diabetes“ vorhanden (siehe Abb. 1).

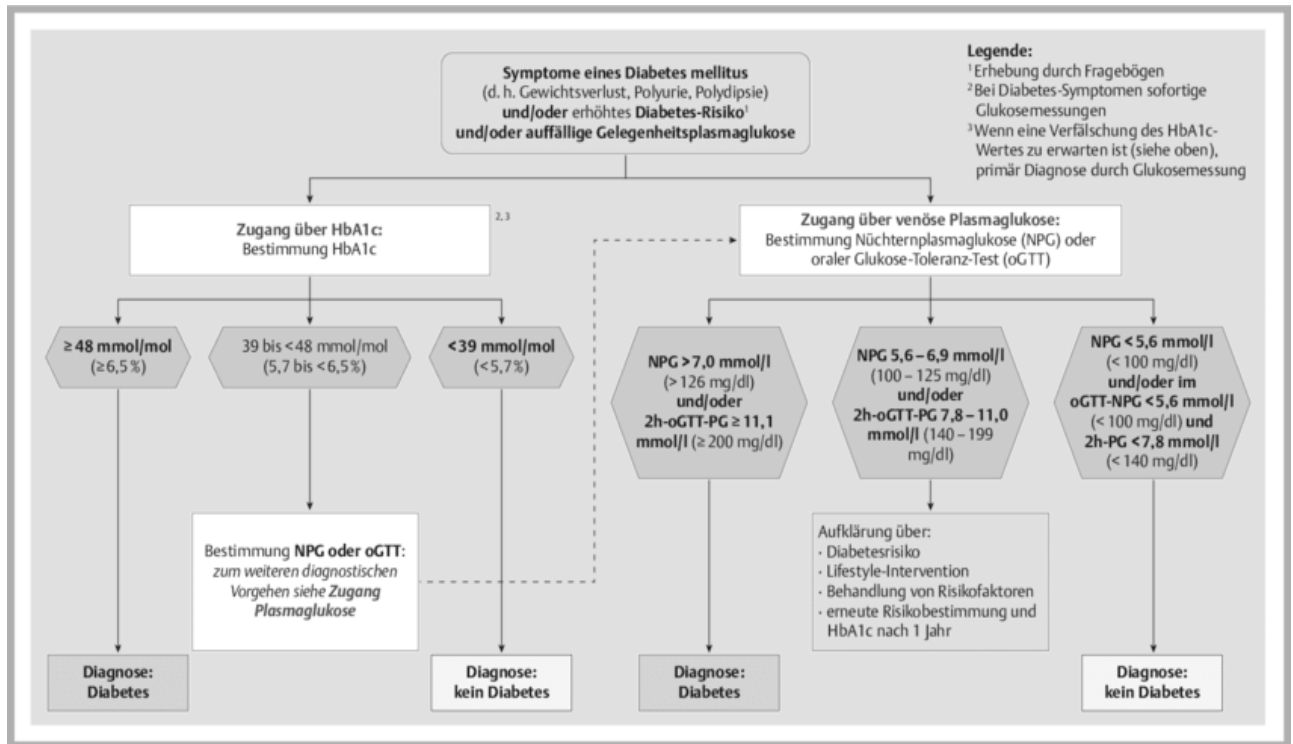


Abb. 1 Algorithmus zur Diagnose eines Typ-II-Diabetes entnommen aus der Nationale Versorgungsleitlinie Therapie Diabetes Typ II (S3) der Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014

Die Diagnose Diabetes mellitus Typ II kann durch die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgen.

Das HbA1c ist ein stabiles Glykosilierungsprodukt, das bei einer Kopplung von Glucose an die β -Kette des A1-Hämoglobin Anteiles entsteht. Es stellt einen Messwert für die Stoffwechselleistung eines Menschen im Verlauf der letzten 4-12 Wochen bezüglich des Glukosestoffwechsels dar. Bei Werten kleiner 5,7% kann ein Diabetes mellitus Typ II ausgeschlossen werden. Für Patienten mit einem HbA1c größer 6,5% kann die Diagnose Diabetes mellitus Typ II gestellt werden. Bei Messwerten zwischen 5,7 % und 6,5% sollte sich eine weiterführende Diagnostik anschließen.

Mit Hilfe der Nüchternplasmaglukose oder des Oralen Glucose Toleranztestes (oGTT) kann eine weitere Klassifikation der Patienten erfolgen.

Die Nüchternblutzucker (NBZ) Messung sollte mit einer standardisierten, qualitätskontrollierten Messmethode erfolgen. Die üblichen Selbstmessgeräte für die Patienten sind dazu nicht geeignet. Gemessen wird Morgens, nüchtern in Form einer venösen oder kapillaren Blutentnahme.

Beim oGTT trinkt der Patient Morgens, nüchtern, nach einer mindestens 12 stündigen Nahrungskarenz, 75mg Glucose in 300ml Wasser in maximal 5 Minuten. Eine zweitägige kohlenhydratreiche Ernährung wird vor der Nahrungskarenz empfohlen. Es erfolgt ein NBZ- und eine BZ-Bestimmung nach 120 Minuten.

Der Test gilt international, trotz eingeschränkter Reproduzierbarkeit und umständlicher Durchführbarkeit in der täglichen Praxis, immer noch als Goldstandard in der Diabetesdiagnostik (Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014).

2.11 Diabetes mellitus Typ II – Prävalenz und Verlauf

In Deutschland sind etwa 6,7 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt, wovon min 5,8 Mio. Typ II Diabetiker sind. Nach neuesten Zahlen geht man von einer zusätzlichen Dunkelziffer von 2 Millionen Erkrankten aus. Der Diabetes mellitus stellt einen volkswirtschaftlichen Faktor (Dall et al. 2014) dar. Patienten mit unentdecktem Diabetes weisen eine erhöhte Sterblichkeit auf. Insofern sind verlässlichere Zahlen wünschenswert (Kowall et al. 2011). Trotz diverser Studien und Befragungen liegen in Deutschland keine flächendeckenden Daten zur Prävalenzrate des Diabetes mellitus Typ II vor (Deutsche Diabetes-Hilfe 2017).

Die Studien geben durchschnittlich 6,1-8,6 % Diabeteserkrankte in Deutschland an. Diese Zahlen variieren je nach Altersgruppe deutlich (siehe Abb. 2 und 3). Die DEGS1-Studie geht zudem von ca. 2,1% Patienten mit unentdeckten Diabetes mellitus Typ II in der Altersgruppe 20-79 Jahre aus (Fuchs and Scheidt-Nave 2015).

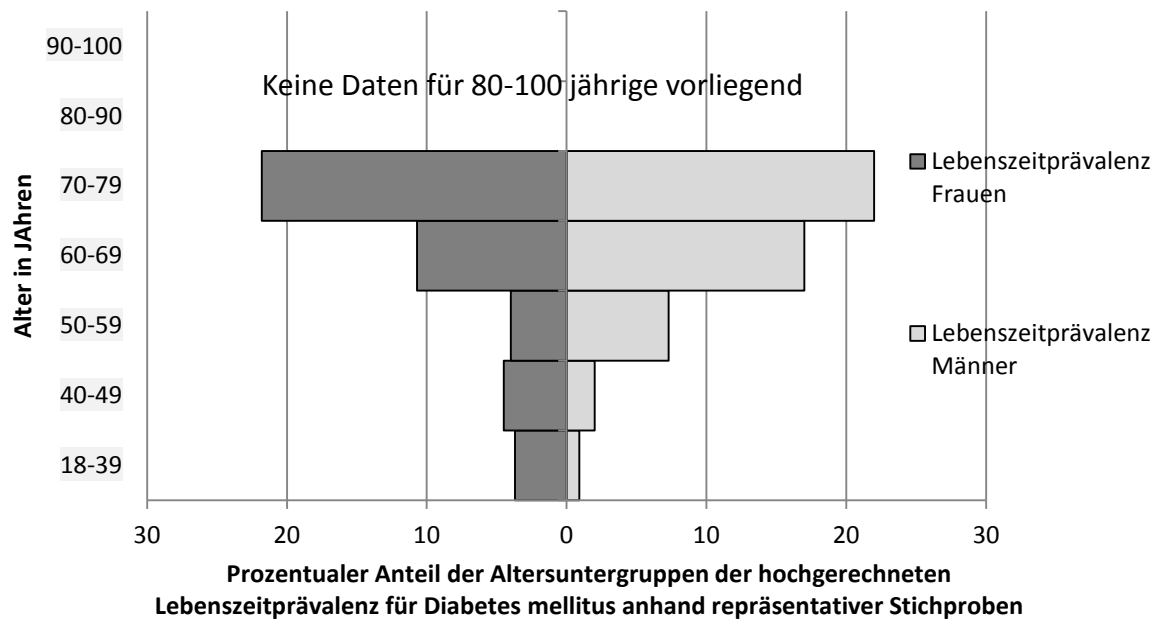


Abb. 2 Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus Typ II bei 18-79-jährigen in Deutschland (Nettostichprobe $n=7988$, auf die Allgemeinbevölkerung hochgerechnet und statistisch bereinigt)
Modifiziert nach Fuchs and Scheidt-Nave 2015 und Heidemann et al. 2013

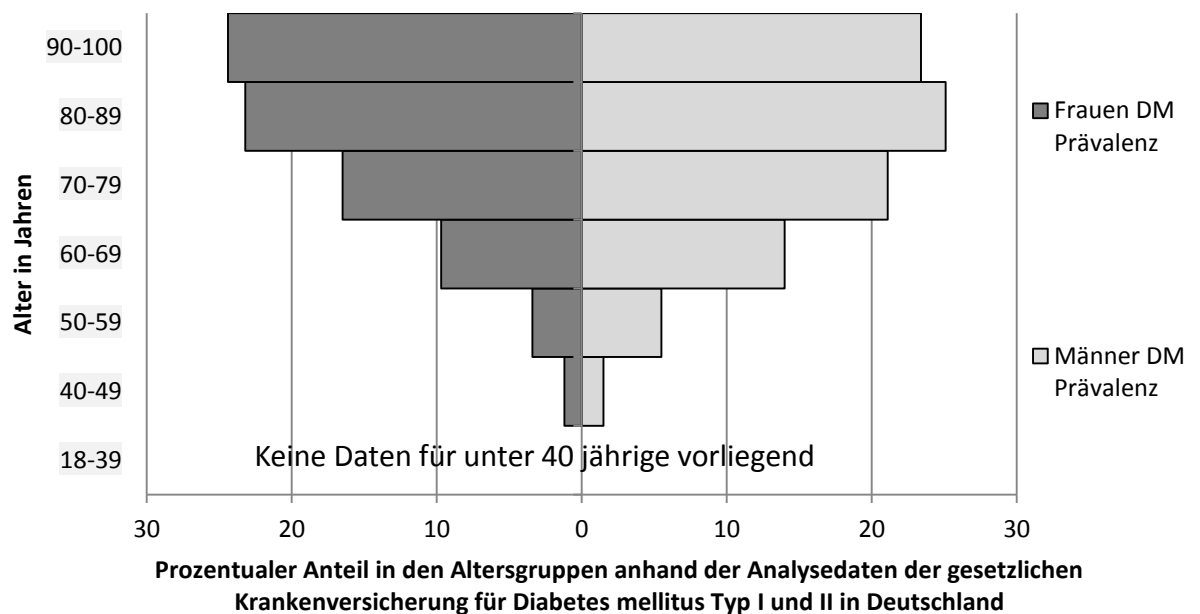


Abb. 3 Prävalenz (95%-Konfidenzintervall) des Typ II Diabetes bei weiblichen und männlichen Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung ab 40 Jahren (2009 $n=65,6$ Mio; 2010 $n=64,9$ Mio))
Modifiziert nach Tamayo et al. 2016

Die Daten der letzten Jahre zeigen steigende Inzidenzen vor allem bei Patienten über 65 Jahren, hohem BMI ($>30\text{kg/m}^2$), geringer körperlicher Bewegung und niedrigem Bildungsstatus (Maier et al. 2013). Außerdem wird diskutiert, dass die steigenden Zahlen durch das vermehrte und einfachere Screening mittels HbA1c und Nutzung von Risiko Scores eine Verschiebung der Dunkelziffer hin zu den Erkrankten bewirkt hat (Heidemann et al. 2016).

Es werden Unterschiede (Nordosten/Süden) mit besonders hohen Prävalenzen des Diabetes mellitus im Gebiet der ehemaligen DDR angegeben [Nordosten 16% zu Süden 9,3% pro 1000 Patientenjahre] (Schipf et al. 2014).

2.12 Diabetes mellitus Typ II – Komplikationen und Spätfolgen

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ist eine Reihe von akuten, chronischen und Folge-Erkrankungen möglich (siehe Tab.2). In der Folge der Hyperglykämie kommt es zu einer mikrovaskulären Schädigung von peripheren Neuronen und Schwann-Zellen, kapillaren Endothelzellen der Netzhaut und glomerulären Mesangiumzellen. Diese Zellentypen können im Gegensatz zu den anderen Körperzellen den transmembranösen Glukosetransport nicht herunterregulieren. Die daraus folgenden hohen Glukose-Konzentrationen in der Zelle führen zu oxidativem Stress (Brownlee 2005). Dieser oxidative Stress zeichnet Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas aus und initiiert die endotheliale Dysfunktion als initial reversibles Arteriosklerose Stadium (Münzel 2008).

Zudem kommt es zur Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) durch Glykierung (Maillard-Reaktion) von Lipiden und Proteinen wie bspw. HbA1c (Balletshofer and Häring 2001). Diese AGEs entstehen kontinuierlich intra- und extrazellulär zunächst als reversible Formen und werden dann in irreversible umgewandelt. Diese Endprodukte werden als eine der Hauptursachen der Gefäßschäden angeführt („Glykotoxine“). AGEs sind als Rohform in vielen Lebensmitteln (Farbe, Aroma, Geschmack) vorhanden und werden durch die Zubereitung der Speisen (Hitze) um ein vielfaches in der Konzentration gesteigert (Goldberg et al. 2004). AGEs werden durch Makrophagen abgebaut und renal eliminiert (Vlassara 1997). AGEs wirken direkt auf die Endothelfunktion, aktivieren die inflammatorisch wirksame iNOS (Wever et al. 1998), induzieren Zytokine wie IGF-1 und PDGF und führen so zur vaskulären endothelialen Dysfunktion (Vlassara 1996;

Stirban 2010). Die Endothelzellen erfüllen ihre protektive Wirkung bezüglich der Arteriosklerose nicht mehr. Sie wirken sogar gerinnungsfördernd, proinflammatorisch, proliferativ und verstärken den oxidativen Stress (Bonetti et al. 2003). Die Makroangiopathie und die damit resultierenden Herz-Kreislauf Erkrankungen durch Arteriosklerose stellen die häufigsten Todesursachen unter Patienten mit Diabetes mellitus Typ II dar (Stamler et al. 1993).

Die peripheren Neuropathien verlaufen oft asymptomatisch. Man unterscheidet zum einen belastende Symptome (brennende, dumpfe, stechend einschießende Schmerzen, schmerzhaftes Parästhesien, Allodynien, Hyperalgesien, Taubheitsgefühl) als auch die gefährlicheren Defizite (Hypo-/Anästhesie, Hypo-/Analgesie, Herabsetzung von Wärme-/Vibrations- und Druckempfinden sowie eine Herabsetzung der Reflexe). Es besteht ein erhöhtes Risiko für Verletzungen, Druckulzerationen und in der Folge einem Diabetischen Fuß (Boulton et al. 2005).

Eine Hautbarrierestörung in Form einer Zwischenzehenmykose kann ein Hinweis auf einen okkulten Diabetes mellitus sein (Sinikumpu et al. 2017).

Tab. 2 Komplikationen und mögliche Spätfolgen im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II

Akute Komplikationen	Chronische Komplikationen	Mögliche Spätfolgen
• Hypoglykämie • Hyperglykämie • Diabetische Ketoazidose • Koma: - Hyperosmolares bzw. ketoazidotisches - nicht ketoazidotisches	• Mikroangiopathie: - Retinopathie - Nephropathie - Neuropathie - Hörverlust • Makroangiopathie: - Koronare Herzerkrankung - Diabetischer Fuß	• (Renaler) Arterieller Hypertonus • Fettstoffwechselstörungen - ↑Lipolyse - ↑Triglyceridbildung - Fettleber (hepatitis) • Gingivitis/ Parodontitis • Osteoporose / Charcot-Fuß • Depression, Demenz

2.13 Diabetes mellitus Typ II – Therapie

Die Therapie beim Diabetes mellitus Typ II entspricht einem Vier-Stufenplan (vgl. Abb.5). Die Basistherapie als Initialstufe legt eine Lebensstiländerung zu Grunde und kann bei gestörter Glukosetoleranz das Risiko für eine Manifestation eines Diabetes mellitus Typ II um mehr als 50% reduzieren (Karow and Lang-Roth 2017d).

Falls nach 3-6 Monaten durch reine Änderung der Lebensumstände keine Verbesserung (HbA1c 6,5-7,5%) erreicht wird oder dies schon initial ein unerreichbares Ziel darstellt, wird der Einsatz von Medikamenten unumgänglich.

Die verschiedenen deutschen Fachgesellschaften (DEGAM/AkdÄ bzw. DDG/DGIM) haben diesbezüglich auch in der nationalen Versorgungsleitlinie zu keinem Konsens in Form von einheitlichen Therapieempfehlungen gefunden.

In der medikamentösen Therapie kommt als initiales Mittel der Wahl Metformin zum Einsatz. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen wird je nach Fachgesellschaft eine andere Monotherapie vorgeschlagen. Die Variabilität der Empfehlungen ist hoch und enthält neben anderen oralen Antidiabetika auch Insulin.

Bei nicht ausreichender Monotherapie wird in der dritten Stufe eine 2-fach Kombinationstherapie aus Metformin und einem zweiten oralen Antidiabetikum oder Insulin bzw. eine Monotherapie mit Insulin empfohlen.

Falls dies ebenfalls nicht den erwünschten Effekt der HbA1c-Senkung bringt, kann in der vierten Stufe eine intensivierte Insulin- oder Kombinationstherapie erfolgen. Auch in dieser Stufe sind die Kombinationsmöglichkeiten zahlreich (siehe Abb. 4).

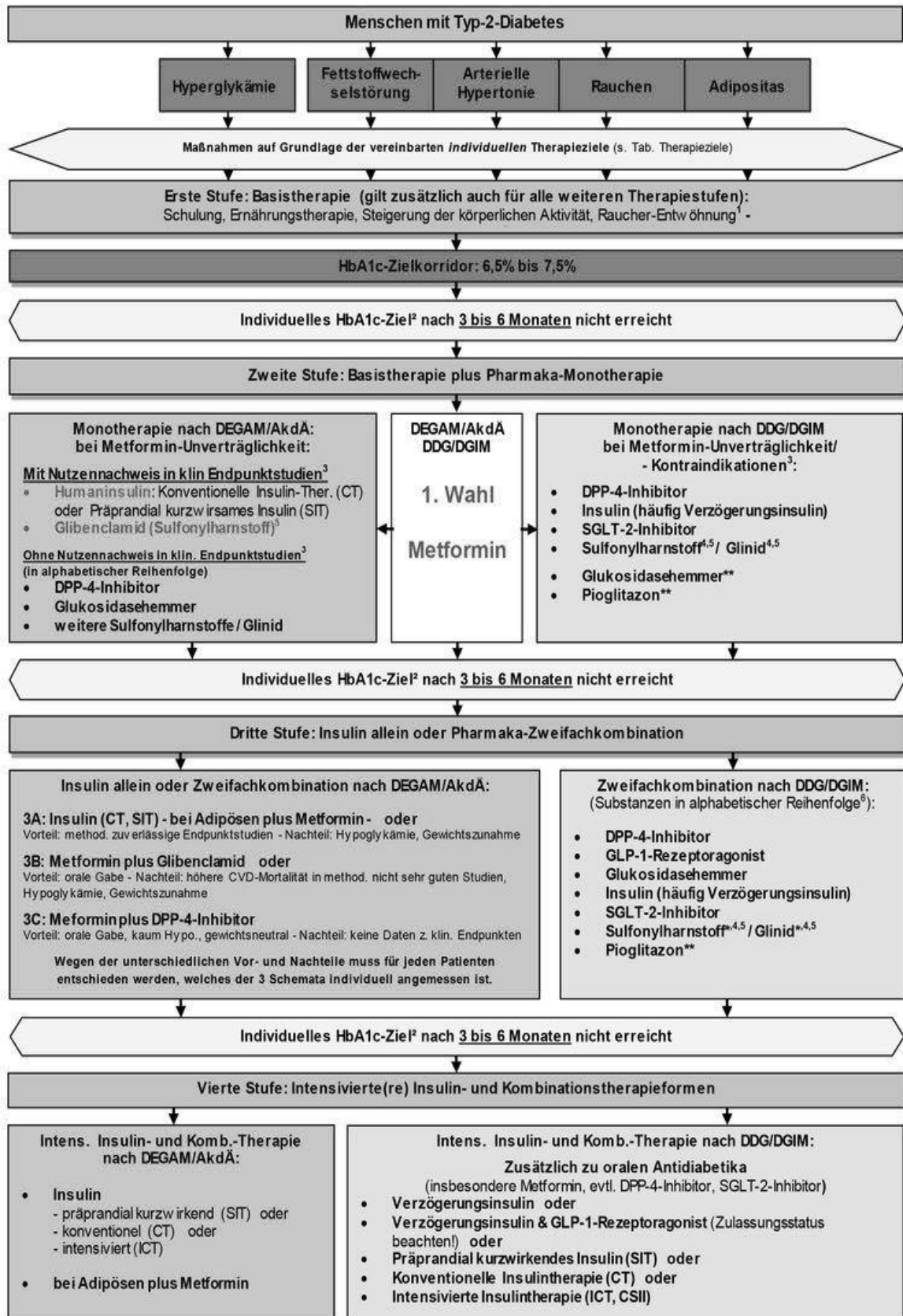


Abb. 4 Vierstufiger Algorithmus zur Behandlung des Typ-II Diabetes
entnommen aus Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014

2.14 Diabetes mellitus Typ II - Grundlagen der Immundefizienz

Die Immundefizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ist ein komplexes Geschehen und nicht in allen Einzelheiten durch Studien vollständig beschrieben. Ob es sich um primäre Diabetes assoziierte oder sekundäre durch metabolische Entgleisungen hervorgerufene Phänomene handelt ist unklar (Peleg et al. 2007).

Dabei lassen sich allgemeine, unspezifische Faktoren anführen:

- Patienten mit Diabetes mellitus Typ II weisen überdurchschnittlich hohe Zahlen an Besiedlungen mit *Staphylokokkus aureus* und *Candida* auf. (Lipsky et al. 1987) Durch Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ II werden Patienten häufiger hospitalisiert und somit öfter resistenten Hospitalkeimen ausgesetzt. Aufgrund gehäufte Infektionen werden Patienten mit Diabetes mellitus Typ II häufiger mit Antibiotika behandelt und somit möglicherweise iatrogen resistentere Keime selektiert (Xavier et al. 2014).
- Bei bestehender Neuropathie werden kleinere Verletzungen nicht bemerkt, so dass Ulzerationen mit entsprechendem Besiedelungskeimen einen guten Ausgangspunkt für Infektionen darstellen.
- Die vaskuläre Komponente des Diabetes mellitus sorgt mit Mikro- und Makroangiopathie zu einer lokalen Sauerstoffarmut im Gewebe und schafft ein gutes Wachstumsmilieu für mikroaerophile und anaerobe Bakterien. Somit kommt es häufiger zu aerob-anaeroben Mischinfektionen, was ein gutes Mikroklima für die fakultativ anaeroben Streptokokken darstellt.
Eine verminderte Vasodilatation führt zu einer verminderten endothelialen NO-Synthese, das die lokale Blutdruckregulation und Immunantwort beeinflusst.
Zudem ist die sauerstoffabhängige bakterizide Antwort der Leukozyten herabgesetzt (Bagdade et al. 1974).

Zum anderen immunologische Störungen auf molekularer Ebene (Turina et al. 2005):

- Die Transmigration der Leukozyten ist parallel zur Konzentration der AGEs erhöht (Turina et al. 2005).
- Die Chemotaxis der Granulozyten ist bei hohen Glukosekonzentrationen (über 12 mmol/l) deutlich vermindert (Nolan et al. 1978).
- Die Hyperglykämie hat eine erhöhte Ausschüttung von NETs (Neutrophil Extracellular Traps) und eine erhöhte NETose [eine Sonderform des Zelltodes der neutrophilen Granulozyten die durch Ausschüttung von Zellproteinen bei der

Zellwandrupturierung eine Art Netz bilden an dem antimikrobielle Proteine angelagert sind] zu Folge. Diese NETs spielen eine entscheidende Rolle in der endothelialen Dysfunktion (Carestia et al. 2016).

- Die Phagozytose durch Granulozyten ist vermindert (Turina et al. 2005).
- Die Bildung von Superoxid zur Keimabtötung ist bei Glukosewerten >12 mmol/l vermindert (Mazade and Edwards 2001).
- Trotz primär normaler Immunantwort kommt es bei schlechter Stoffwechseleinstellung zu einer Reduktion der CD4+ Zell Proliferation (Spatz et al. 2003).
- Es kommt zu einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine (TNF α , IL-6, IL-1 β) (Turina et al. 2005).
- Im Rahmen der AGE-Bildung erfolgt die Glykosylierung von IgG proportional zur Bildung von HbA1c (Turina et al. 2005).
- Erhöhte Werte der reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) werden durch Hyperglykämien gebildet und fördern den oxidativen Stress (Schulz et al. 2007; Giacco and Brownlee 2010).

2.15 C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das in der Leber v.a. durch einen Interleukin-6-Reiz oder lokal durch aktivierte Makrophagen und Fibroblasten gebildet wird. Es sorgt für die Aktivierung des Komplementsystemes und begünstigt die Opsonierung der Bakterien für die Phagozytose (Rink et al. 2015; Hurlimann et al. 1966).

Bei der Beurteilung der CRP-Werte im Rahmen einer Entzündung ist zu beachten, dass der Anstieg erst nach 12-24 Stunden erfolgt. Der Maximalwert ist nach 48-72 Stunden erreicht. Bakterielle Infektionen sind der stärkste Reiz zur CRP-Synthese (Thomas 2016; Mölkänen et al. 2016; Póvoa et al. 2006).

Bei metastasierten malignen Tumoren stellt das CRP einen unspezifischen Marker v.a. für einen Progress dar. Dabei werden Konzentrationen von 8-328 mg/l gemessen, dabei finden sich besonders hohe Werte bei Knochenmetastasen (Thomas 2016). Mit steigendem BMI steigt auch der Basis CRP Wert (Ajani et al. 2004).

Die biologische Halbwertszeit des CRP ist 19 h. In der Regel wird das CRP durch Bindung an Liganden eliminiert, nachdem es auf diese Art und Weise das Komplementsystem, Makrophagen, natürliche Killerzellen, Granulozyten und die Phagozytose aktiviert hat.

Im Fall von Diabetes mellitus Typ II, Metabolischem Syndrom, Arteriosklerose und endothelialer Dysfunktion spielt das CRP eine bedeutende Rolle durch die Aktivierung des Komplementes, Expression des Gewebethromboplastin (Faktor III, Tissue factor) und vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen (Thomas 2016; Guerrero-Romero et al. 2014; Chen et al. 2017; Balamir et al. 2017).

Das CRP spielt in Veröffentlichungen über Erysipele nur eine untergeordnete Rolle. Ein verlängerter Krankenhausaufenthalt bei höherem CRP beschreiben Lazzarini et al. 2005 und eine erhöhte Komplikationsrate Krasagakis et al. 2011. Im Falle einer Sepsis wird das CRP jedoch durch das Procalcitonin (PCT) abgelöst, da es eine höhere Zuverlässigkeit bei der Diagnosestellung einer bakteriellen Sepsis aufweist. Abgesehen davon ist in der täglichen Routine das CRP jedoch ein wichtiger Verlaufsparemeter zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie und wird in Studien meist aber nur als Median-Wert angegeben (Eriksson et al. 1996).

2.16 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI ist ein grober Richtwert, der die Körpermasse zur Körpergröße in Relation setzt. Individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Muskelmasse finden keinen Einfluss. Berechnet wird der BMI für Erwachsene durch die Division der Körpermasse durch das Quadrat der Körpergröße ($\text{BMI} = \text{kg/m}^2$).

Nach dem berechneten Wert kann dann eine Klassifikation in Risikogruppen erfolgen (siehe Tab. 3). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) setzen unterschiedliche Grenzwerte für Männer und Frauen (Normalgewicht) fest, der Geschlechterunterschied spielt in der WHO-Einteilung keine Rolle.

Tab. 3 Klassifikation des Gewichts anhand des BMI
(World Health Organization 2018)

Kategorie WHO	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 bis <25
Prä-Adipositas	25 bis <30
Adipositas Grad I	30 bis <35
Adipositas Grad II	35 bis <40
Adipositas Grad III	40 und mehr

Tab. 4 Durchschnittliche BMI-Werte für Männer und Frauen, Sachsen sowie Deutschland mit den prozentualen Anteilen in den Untergruppen (Statistisches Bundesamt 2014)

	Ø BMI	Untergewicht BMI <18,5	Normalgewicht BMI 18,5 bis <25	Prä-Adipositas BMI 25 bis <30	Adipositas I-III BMI >30
Männer	26,2	0,7%	40,6%	43,3%	15,4%
Frauen	25,5	2,5%	48,8%	31,5%	17,2%
Sachsen	25,9	2,7%	43,3%	38,3%	15,6%
Deutschland	25,7	2,1%	46,5%	36,7%	14,7%

Ein hoher BMI ist ein Risikofaktor an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (Ganz et al. 2014; Nordström et al. 2016). Ein Screening bezüglich des Diabetesrisikos wird ab einem BMI >25 bei Patienten empfohlen, welche einen weiteren Risikofaktor aufweisen (Thomas 2016). Adipositas ist ein Risikofaktor für eine Erysipelkrankung bei Bartholomeeusen et al. 2007, Dupuy et al. 1999 und Roujeau et al. 2004.

3 Material und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

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 worden sind.

Für den Einschluss in diese Studie betrug das Mindestalter bei Erstaufnahme 18 Jahre. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine Antibiose von mindestens 5 Tagen während des stationären Aufenthaltes. Betrachtet wurden dabei nur Patienten mit bereits bekanntem Diabetes mellitus Typ II oder erfolgter Diabetes-Diagnostik während des Aufenthaltes. Somit wurden 61 Kinder, 169 Patienten mit zu kurzer Antibiosendauer und 159 Patienten aufgrund der fehlenden Diabetes-Diagnostik ausgeschlossen.

Am Ende wurden 592 Patienten ausgewertet, die den Kriterien entsprachen (siehe Abb.5)

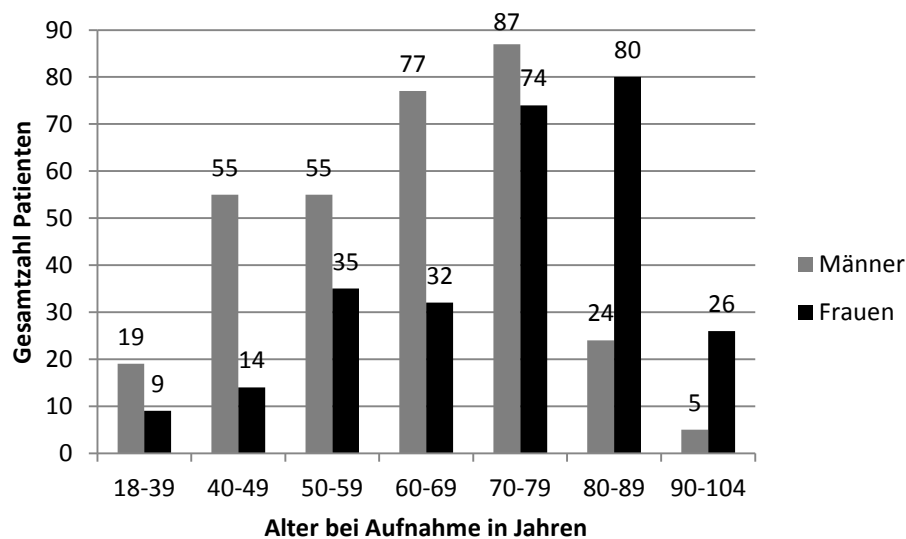


Abb. 5 Alters- und Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patienten mit Erysipel

Die Mehrzahl der Patienten wurden in der Hautklinik betreut. Zudem wurden Patienten durch die Geriatrie, Frauenklinik, Urologie sowie verschiedene internistische und chirurgische Unterabteilungen behandelt (siehe Tab. 5). Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Intensiv- und Wachstation des Helios Vogtland-Klinikums war bei 4,2% (25) der Fälle erforderlich.

Tab. 5 Verteilung der behandelten Patienten mit Erysipel auf die verschiedenen Fachabteilungen des Klinikums in absoluten Zahlen

		+Hautklinik	+Wache - ITS
Hautklinik	494	-	5 - 4
Geriatrie	9	3	0 - 0
Frauenklinik	2	0	0 - 0
Urologie	1	0	0 - 0
Innere Medizin	30	5	13 - 2
Chirurgie/ZUO	23	1	0 - 1

3.2 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus den entsprechenden Akten des Klinikums erhoben. Dabei wurden die von 2011-2017 im ISH med (Software von SAP) digital gescannten Akten verwendet. Fehlende Details wurden durch Briefe (2011-2009: ISH med (SAP); 2009-2007 MCC.Doit (Fa.Maierhofer)) und, wenn erforderlich, durch vorhandene Papierakten des Klinik-Archivs vervollständigt.

Die Daten wurden in einer Excel Tabelle (Microsoft Office 2010) gesammelt und für die weitere Auswertung gefiltert. Die Daten wurden aus Datenschutzgründen anonymisiert.

Demografischen Daten der Patienten (Geburtsdatum, Geschlecht, behandelnde Grundklinik), die Erysipel-Charakteristika (Lokalisation/Eintrittspforte, Therapie, Therapiedauer/Verlauf, CRP-Verlauf, Erregermaterial und nachgewiesene Erreger), die Diabetes-Charakteristika (Diabetes mellitus bekannt, Diabetes Typ, Therapie, Entgleisung), Komorbiditäten (BMI, vorhandene Ulzerationen, Immunsuppressive Therapie oder Erkrankung), Komplikationen (v.a. Sepsis) sowie weitere Details (Bek. AB-Allergien, AB-Prophylaxe, multiresistenter Erregernachweis) sind als Datengrundlage dieser Studie erhoben worden.

3.3 Statistische Methoden

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 95% Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Der korrigierte Chi²-Test mit einem p-Wert von ≤ 0.05 (zweiseitig) wurde als statistisch signifikante Irrtumswahrscheinlichkeit angesehen.

3.4 Labor- und Mikrobiologische Parameter

CRP

Die CRP-Bestimmung erfolgt durch das, an das Klinikum angeschlossene, Labormedizinische Zentrum (Diagnosticum Plauen). Die Messung erfolgt im Serum mittels photometrischer Messung nach Antigen-Antikörper-Reaktion gegenüber humanem CRP. Der Normbereich ist mit <5 mg/l angegeben. Bei 13% aller Patienten wurde trotz einer Erysipel-Diagnose kein CRP bzw. kein Verlaufswert bestimmt.

Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt ebenfalls durch das, an das Klinikum angeschlossene, Labormedizinische Zentrum (Diagnosticum Plauen).

Die Entnahme der mikrobiologischen Proben erfolgte durch die behandelnden Ärzte bzw. nach Delegation auch durch die entsprechenden pflegerischen Kräfte.

Die bakteriologischen Nachweise wurden durch die Entnahme der Probe unterklassifiziert:

- Hautabstrich (als Hautabstrich wurden alle Abstriche definiert bei denen im Hautbefund keine eindeutige Eintrittspforte im Form einer Epidermis-Verletzung, Blasenbildung oder Ulzeration bzw. Wunde beschrieben wurde)
- Wundabstrich (umfasste alle Abstriche aus frischen und chronischen Wunde bzw. Erosionen/eröffneten Blasen)
- Punktat (invasive Erregergewinnung durch intakte Haut)
- Blutkultur

Falls trotz positiven SIRS Kriterien (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) kein Erregernachweis im Blut erfolgen konnte, wurde der entsprechende Haut-/Wundabstrich ausgewertet.

Die Einteilung der Bakterien erfolgte entsprechend der Veröffentlichung über das Erregerspektrum bei Erysipelen 1996 (Eriksson et al. 1996) in 8 Untergruppen, zusammengefasst in Tab. 6.

Tab. 6 Verwendete Einteilung der Bakterien und Aufzählung der bei den Patienten mit Erysipel nachgewiesenen Erreger

Untergruppen / Gattung	In der Studie nachgewiesen Arten: (die in der 2. Spalte verwendeten Nummerierungen dienen der Verschlüsselung der Erreger in der Auswertung)
Keine/Normalflora	0: kein Abstrich/BK o.Ä erfolgt 1: kein Nachweis 2: Normalflora (Koagulase neg. Staphylokokken: <i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. cohnii</i> , <i>S. simulans</i> , <i>S. scuri</i> , <i>S. auricularis</i> ; Corynebakterien, Propionibakterien ssp.; <i>Micrococcus</i> ssp.)
A-Streptokokken	(β -hämolsierende) <i>Streptococcus pyogenes</i>
B-Streptokokken	(β -hämolsierende) <i>Streptococcus agalactiae</i>
C-Streptokokken	(β -hämolsierende) 1: C-Streptokokken (<i>Str. dysagalacticae</i> subsp. <i>dysagalacticae</i>); 2: Schleimhautbesiedlergruppe: Viridansstreptokokken (α -hämolsierend / vergrünend), <i>Str. mitis</i> , <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Actinomyces</i>)
(D) Enterokokken	<i>Enterococcus faecalis</i> / <i>Streptococcus liquefaciens</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus durans</i> , <i>Enterococcus caseliflavus</i>
G/F Streptokokken	(β -hämolsierend): <i>Str. dysagalacticae</i> ssp. <i>equisimilis</i> , Andere Streptokokken Gr. G (nnb)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1: <i>S. aureus</i> ; 2: MRSA (Methicillin resistenter <i>S. aureus</i>)
Gramnegative Bakterien	1: alle nicht resistenten; 2: ESBL (Bakterien die Extended Spectrum β -Lactamasen produzieren); 3: 3 MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen - Definition nach Robert Koch-Institut 2012)

3.5 Erfolgte Antibiotika-Therapien

Die meisten Patienten mit Erysipel wurden in der Hautklinik behandelt (siehe Tab. 5). Bis 2010 wurde vor allem mit Penicillin G als Monotherapie, bei fehlendem oder schlechtem Ansprechen ergänzt mit Ciprofloxacin behandelt.

In den letzten Jahren hat sich als interner Standard der Hautklinik die Therapie mit Penicillin initial, und bei fehlendem Ansprechen eine Kombination von Ceftriaxon und Ciprofloxacin, durchgesetzt. Dabei wurde auch eine eventuelle ambulante Vortherapie berücksichtigt. Im Falle einer Penicillin-Allergie wurde auf Clindamycin oder Ceftriaxon / Ceftriaxon ausgewichen.

Verwendete Einzelantibiotika

Bei den ausgewerteten Patienten wurden die in Tab.7 im Folgenden aufgelisteten Antibiotika verwendet.

Tab. 7 Alle verwendeten Antibiotika bei den untersuchten Patienten mit Erysipel

	Einzelsubstanzen
Penicilline/+ β -Lactamasehemmer	Penicillin G/V, Amoxicillin, Piperacillin/ Tazobactam, Ampicillin/ Sulbactam
Cefalosporine	Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefixim, Cefuroxim, Cefazolin
Carbapeneme	Meropenem, Imipenem
Monobactame	Aztreonam
Makrolide / Lincosamide	Clindamycin, Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin
Tetracycline	Tetracyclin/Doxycyclin
Gyrasehemmer	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin
Glycopeptid Antibiotikum	Vancomycin
Aminoglycosid Antibiotikum	Gentamycin
Sulfonamid-Diaminopyrimidin-Kombination	Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)
Nitrofurane	Nitrofurantoin

Verteilung initialer Antibiosen

Auch wenn in den ersten ausgewerteten Jahren die Penicillin-Therapie deutlich überwog wurden die meisten Patienten im gesamten ausgewerteten Zeitraum mit einer Kombinationstherapie eines Cefalosporines und eines Gyrasehemmers behandelt. Eine Penicillin Monotherapie wurde am zweithäufigsten verabreicht (siehe Tab.8).

Tab. 8 Verteilung der initialen Antibiotika Mono- bzw. Kombinationstherapien in absoluten Patientenzahlen

	Penicilline	Cefalosporine	Makrolid	Gyrasehemmer	Doxycyclin	Carbapeneme	Vancomycin
Monotherapie	155	33	10	14	4	2	2
Cefalosporine	2						
Carbapeneme	1						
Makrolide	9	5					
Tetracyclin/Doxycyclin				1			
Gyrasehemmer	76	264	5				
Vancomycin	1					1	
Gentamycin			1				
Cotrimoxazol	2						
Monobactam							2

Antibiosen bei Therapieversagen

Genau wie bei allen bekannten Therapiestandards, Leitlinie (Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2017), SOP Hautinfektionen Helios (Fachgruppe Klinische Hygiene und Infektiologie Helios 2013) und Lehrbüchern herrscht ein Konsens bezüglich der Initialtherapie. Bei Therapieversagen jedoch herrscht eine breite Varianz der Empfehlungen und offensichtlich kein wirklich eindeutiges Schema.

In 178 Fällen (30%) musste die initial verabreichte Antibiose bei fehlendem bzw. schlechtem Ansprechen geändert werden. Dabei wurde bei 46 Patienten von der initialen Penicillinmonotherapie auf die Kombination Cefalosporin/Gyrasehemmer gewechselt.

Insgesamt wurden 26 verschiedene Kombinationen und Reserveantibiotika verwendet, eine weitere Analyse entfällt bei zu wenig Patienten in den entsprechenden Untergruppen.

Erfolgte (Empfehlungen zur) Rezidiv Prophylaxe

Patienten mit 3-4 Erysipelen in einem Zeitraum von einem Jahr werden als chronisch rezidivierende Erysipale eingestuft. Hier wird eine Rezidiv-Prophylaxe empfohlen.

Patienten mit chronisch rezidivierendem Erysipel wurde eine Prophylaxe mit Tardocillin i.m. (11 Patienten), Erythromycin oral (1 Patient), Cotrimoxazol oral (1 Patient) und Doxycyclin oral (2 Patienten) empfohlen.

3.6 Erfasste Komorbiditäten und Komplikationen

Ulzera und Malum perforans

Unter dem Aspekt Ulzeration wurden die Patienten zusammengefasst, die einen chronischen Hautdefekt der unteren Extremität aufwiesen, der wundtherapeutisch dokumentiert und/oder behandelt wurde. Sofern die Ulzeration eindeutig als Malum perforans bzw. diabetischer Fuß beschrieben oder kodiert wurde, ist dies gesondert dokumentiert. Eine weitere Spezifizierung bezüglich der Pathogenese erfolgte nicht.

Adipositas

Der Body-Mass-Index wurde anhand des durch das Pflegepersonal erhobenen Gewichtes und der Körpergröße errechnet. Von 592 Patienten konnte bei 425 Patienten ein BMI berechnet werden. Bei den anderen fehlten Körpergröße und/oder Gewicht in den vorhandenen Akten.

Sepsis

Als Sepsispatienten wurden alle Patienten mit Erysipel und einem Erregernachweis in der Blutkultur, zusätzlich alle Patienten mit positiven SIRS Kriterien markiert.

Um mit Hilfe der SIRS Kriterien die Diagnose einer Sepsis zu stellen, müssen alle der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Körpertemperatur $\leq 36^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rektale Messung)
- Herzfrequenz $<40/\text{min}$ oder $\geq 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$
- Leukozytose $\leq 4000/\text{mm}^3$ oder $\geq 12000/\text{mm}^3$,

ohne dass die dazu gehörige Blutkultur einen Erreger nachweist.

Immunsuppression

Als immunsupprimiert sind Patienten mit Tumoranamnese, Schwangere, HIV-Positive, Patienten mit aktiver Hepatitis-Erkrankung und Patienten mit anderen Autoimmun-Diagnosen oder immunsupprimierender Medikation zusammengefasst worden.

3.7 Definition Rezidiv und Therapieversager

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 bereits eine Rezidivprophylaxe erfolgte.

Ein Therapieversagen wurde durch die Kriterien eines nötigen Antibiotika-Wechsels (incl. Patienten mit vorbestehender ambulanter oraler Antibiose ohne Ansprechen) wie bei Jenkins et al. 2014 und/oder keinem messbareren CRP-Abfall (CRP Abfall 0 bzw. Anstieg) und/oder eine Antibiosendauer über 17 Tage in Anlehnung an die Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2017 definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Unterteilung der Patienten mit Erysipel

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zur Auswertung und individuellen Risikoabschätzung zunächst in drei Untergruppen eingeteilt, vor allem um den Diabetes mellitus als Risikofaktor abzugrenzen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (Gruppe 1)

Die Gruppe 1 umfasst alle Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ II. Unter allen ausgewerteten Patienten gab es keinen mit einem Diabetes mellitus Typ I. In der Gruppe sind auch Patienten mit eingeschlossen, bei denen im stationären Aufenthalt ein Diabetes-Screening (HbA1c-Wert, Nüchtern Blutzucker oder oGTT) durchgeführt wurde, und dieses Screening eindeutig pathologische Werte entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie Diabetes Typ II (S3) der Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014 zeigte. Daraufhin wurden sie als neu diagnostizierte Typ II Diabetiker eingestuft.

Demografische Daten

Gruppe 1 schließt insgesamt 227 Patienten ein (siehe Abb.6), davon wurde bei 30 Patienten während des Aufenthaltes der Diabetes mellitus Typ II neu diagnostiziert und durch die Internisten des Hauses medikamentös eingestellt.

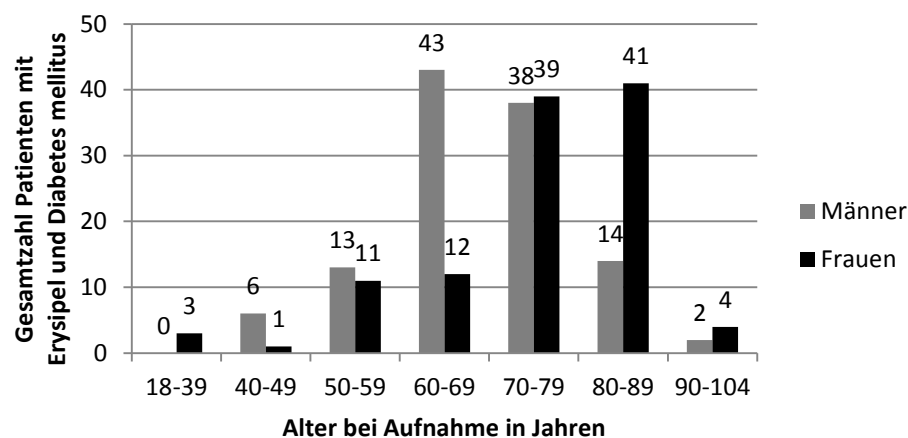


Abb. 6 Alters- und Geschlechtsverteilung Gruppe 1.
Gezeigt werden die absoluten Patientenzahlen mit Diabetes mellitus Typ II und Erysipel unterteilt in den vordefinierten Altersgruppen und nach Geschlecht getrennt.

Erysipel-Charakteristika

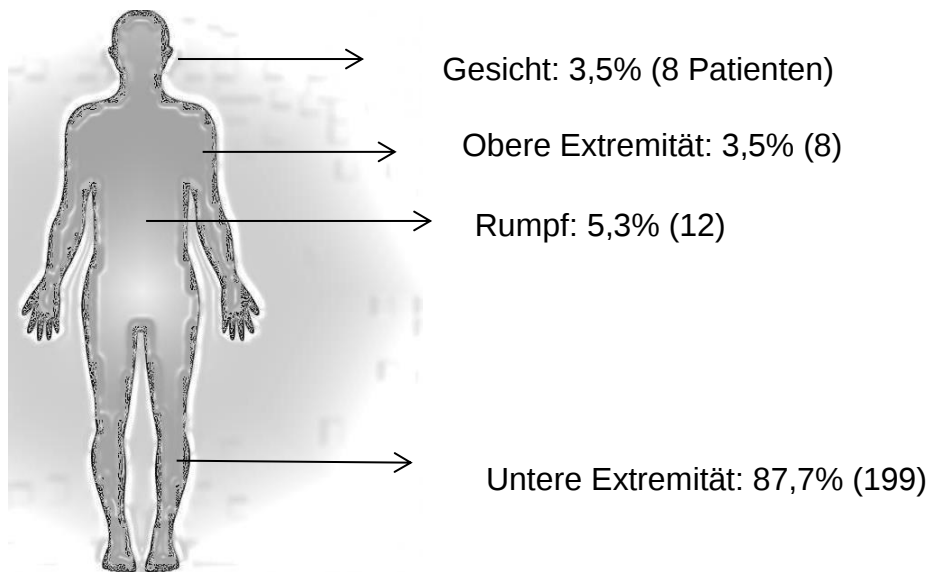


Abb. 7 Lokalisation des Erysipels bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II

Tab. 9 Gruppe 1: Verteilung der Erysipel Charakteristika nach Lokalisation

Zusätzliche Befunde:	Lokalisation:			
	Kopf	Obere Extremität	Rumpf	Untere Extremität
Ulcer Malum perforans	-	-	-	67 Ulcera 9 Malum perforans
Sepsis	-	-	1	25 davon 4 Immunsupprimierte
Immunsuppression	1x Melanom 1x Lymphom	2x MammaCa 1x Lymphom 1x Melanom+ IFN	2x HerzTX	19x Tumorpatienten 2x Dialyse 1x MS 1x Schwanger
MRE	2x MRSA	1xMRSA 1x 3 MRGN	-	8x MRSA 5x ESBL 7x 3 MRGN 5x VRE

Die meisten Sepsis-Patienten waren Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (61,9%). Von 26 Sepsis-Patienten ergaben sich 12 Mal positive Blutkulturen, bei allen anderen positive SIRS-Kriterien. Es wurden 5 Mal Streptokokken (keine der Gruppe A) und 3 Mal *S. aureus* sowie 1 Mal *E.coli* in der Blutkultur nachgewiesen (sonst Normalflora).

Diabetestherapie

60,4% (137) der behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Erysipel waren Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ II, 35,2% (80) erhielten orale Antidiabetika, 4,4% (10) waren Patienten mit diätetisch geführten Diabetes mellitus Typ II.

In der Gruppe I zeigten besonders die Patienten mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II erhöhte Blutzuckerwerte im Rahmen der Infektion. Die Patienten mit einem diätetisch geführten Diabetes mellitus Typ II waren im Rahmen der Infektion alle blutzuckerentgleist (siehe Abb.8).

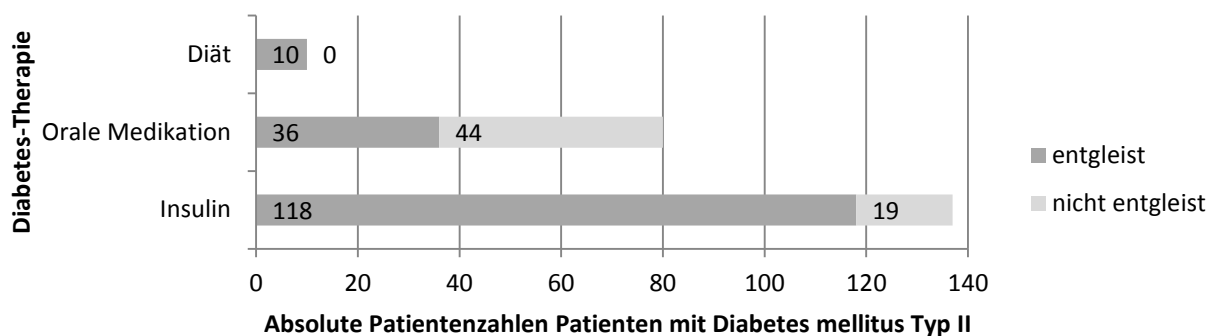


Abb. 8 Die Abbildung zeigt die absolute Zahl der Diabetes Patienten unterteilt nach der Therapie des Diabetes mellitus Typ II und den Anteil der Blutzuckerentgleisten.

Patienten mit okkultem Diabetes mellitus (Gruppe 2)

In Gruppe 2 wurden die Patienten zusammengefasst bei denen ein Diabetesrisiko besteht (siehe Abb.9). Die Bezeichnung erfolgte in Anlehnung an die Originalarbeit von Harris et al. 1996. Als Patienten mit Diabetesrisiko werden Personen mit gestörter Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) bei 2 Stunden Blutzucker Werten von mehr als 7,8 mmol/l, aber unter 11,1 mmol/l im oGTT eingestuft. Zudem wurden Personen mit abnormer Nüchternglucose (Impaired Fasting Glucose, IFG) mit NBZ-Werten zwischen 5,6 mmol/l und 7,0 mmol/l (Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2014) in der Gruppe geführt.

Im Laufe der Datenauswertung zeigte sich, dass okkulte Diabetiker und Patienten mit manifestem Diabetes sich in den Krankheitsverläufen kongruent verhalten. Gruppe 1 und 2 wurden in den Auswertungen größtenteils zusammengefasst.

Demografische Daten

Insgesamt wurden bei 5% (30 Patienten) des betrachteten Patientenkollektives ein Diabetesrisiko festgestellt (vgl. Abb.9), bei denen die Kriterien für einen manifesten Diabetes mellitus jedoch noch nicht erfüllt sind.

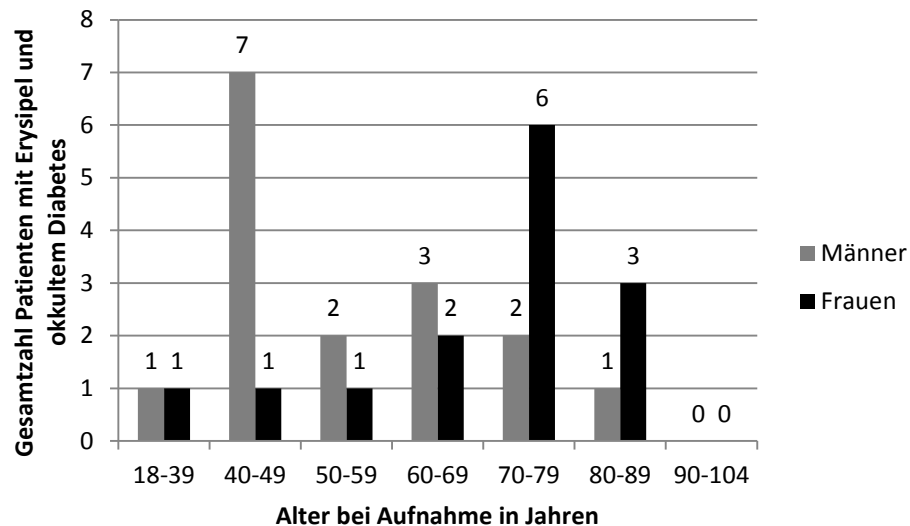


Abb. 9 Alters- und Geschlechtsverteilung Patienten der Gruppe 2
Gezeigt werden die absoluten Patientenzahlen mit okkultem Diabetes mellitus und Erysipel unterteilt in den vordefinierten Altersgruppen nach Geschlecht getrennt.

Erysipel-Charakteristika

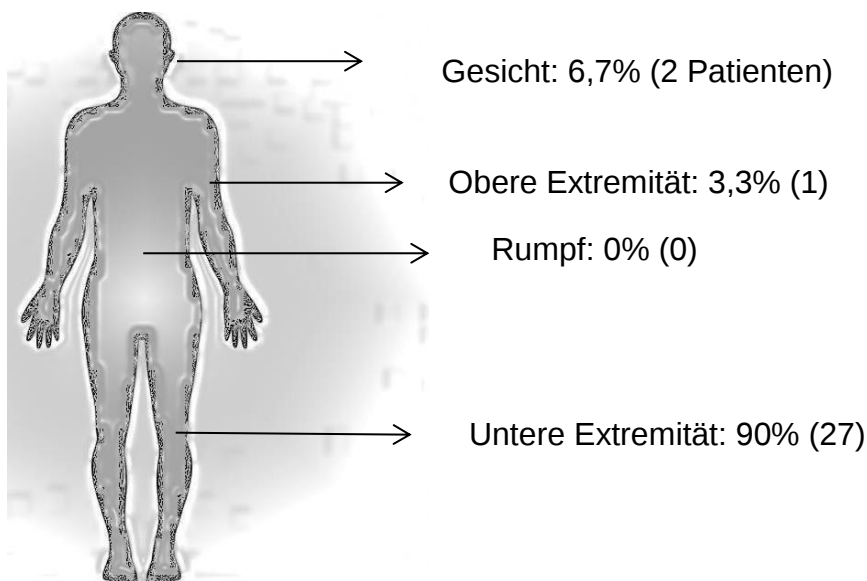


Abb. 10 Lokalisation des Erysipels bei Patienten in Gruppe 2

Tab. 10 Gruppe 2: Verteilung der Erysipel Charakteristika nach Lokalisation

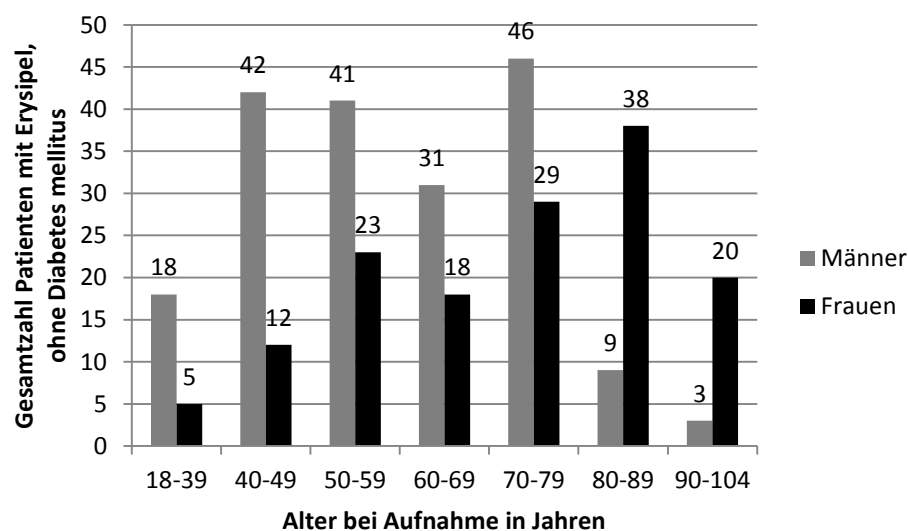
Zusätzliche Befunde:	Lokalisation:			
	Kopf	Obere Extremität	Rumpf	Untere Extremität
Ulcer	-	-	-	10
Sepsis	-	-	-	2 (beide TumorPatienten)
Immunsuppression	-	1x MammaCa	-	5x Tumor 5x Hepatitis B/C
MRE	-	-	-	1x MRSA 1x VRE

Patienten ohne Diabetes mellitus (Gruppe 3)

Gruppe 3 beschreibt alle erfassten Patienten bei denen zum Zeitpunkt der Erysipelerkrankung kein manifester Diabetes mellitus Typ II bekannt war, und bei denen durch Diagnostik (HbA1c-Wert, Nüchtern Blutzucker oder oGTT) ein Diabetes mellitus Typ II ausgeschlossen wurde.

Demografische Daten

In Gruppe 3 sind insgesamt 290 Patienten ohne Diabetesnachweis zusammengefasst (siehe Abb.11).



*Abb. 11 Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe 3.
Gezeigt werden die absoluten Zahlen der Patienten ohne Diabetes mellitus Typ II bei gleichzeitiger Erysipel Diagnose unterteilt in den vordefinierten Altersgruppen nach Geschlecht getrennt.*

Erysipel-Charakteristika

Die Gruppe 3 zeigt, wie auch schon die anderen Gruppen, einen Trend zu Erysipelen an der unteren Extremitäten (vgl. Abb.12).

Im Gegensatz zu den anderen Gruppen gibt es jedoch deutlich mehr Erysipele am Kopf. 82,5% (47) aller Gesichtserysipele waren Patienten ohne Diabetes. Bei sieben Patienten wurden zusätzlich Infekte im Kopf-Bereich nachgewiesen (Sinusitis, Konjunktivitis, Otitis). Der Nachweis einer Besiedelung mit MRSA im Nasen/Rachenraum war sehr gering (2).

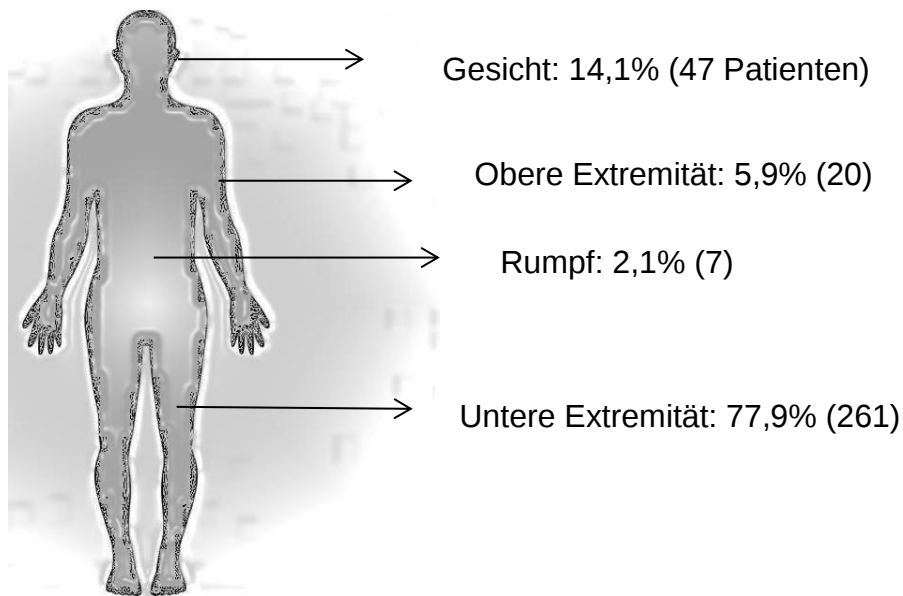


Abb. 12 Lokalisation des Erysipels in Gruppe 3

Der Anteil der Erysipele der oberen Extremität war hoch (siehe Abb.12). Mehr als die Hälfte dieser 20 Patienten waren immunsupprimiert (siehe Tab.11).

Tab. 11 Gruppe 3: Verteilung der Erysipel Charakteristika nach Lokalisation

Zusätzliche Befunde:	Lokalisation:			
	Kopf	Obere Extremität	Rumpf	Untere Extremität
Ulcerata / Besonderheiten	2 chr. Sinusitis 2 Konjunktivitis 3 Otitis externa	1 Bursitis	-	58 Ulcera 5 Malum perforans 8 postOp (Venen/ZUO)
Sepsis	1	3	-	10
Immunsuppression	2 Mundboden CA	7 MammaCa 3 Weitere Ca 1 HerzTX	1 MammaCa 1 VulvaCa	20 Tumorpationen 1 SLE 1 Dialyse Pat. 1 HIV
MRE	2x MRSA	-	1x ESBL 1x 3MRGN	11x MRSA 1x ESBL 2x VRE

4.2 Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Erysipel

Bei der Auswertung der Patientendaten zeigt sich, dass die Zahl der erwachsenen Patienten mit Erysipel im Helios Vogtland-Klinikum Plauen über die Jahre stetig stieg. Im Jahr 2007 wurden 58 Patienten am Klinikum mit einem Erysipel behandelt, im Jahr 2017 waren es 119.

Mehr als die Hälfte dieser Patienten wurde ambulant über die Rettungsstelle behandelt oder waren zu kurz stationär, als dass sie die Kriterien für die Betrachtung in dieser Studie (>18 Jahre, >5 Tage Antibiose, Diabetes mellitus Typ II oder Diabetes Diagnostik) erfüllten.

Bei der Analyse zeigte sich ein gleichbleibend hoher Anteil an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II gemessen an allen Patienten des Krankenhauses über den betrachteten Zeitraum (17,4-21,8% jährlich). Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II unter Patienten mit Erysipel war deutlich variabler [15,9% (6 Patienten) 2008 bis hin zu 61,3% (38 Patienten) 2014].

Es kann bei dem Vergleich der prozentualen Anteile von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II aller Patienten des Klinikums mit dem prozentualen Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, die gleichzeitig an einem Erysipel erkrankten, ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (siehe Abb.13). Die Prävalenzrate von Patienten mit Diabetes mellitus unter allen Patienten im Helios Vogtland-Klinikum Plauen beträgt $19,71 \pm 1,36\%$ aller im Klinikum stationär behandelte erwachsene Patienten, während die allgemeine Prävalenzrate des Diabetes mellitus in Deutschland mit 6,1-8,6% angegeben wird (Fuchs and Scheidt-Nave 2015).

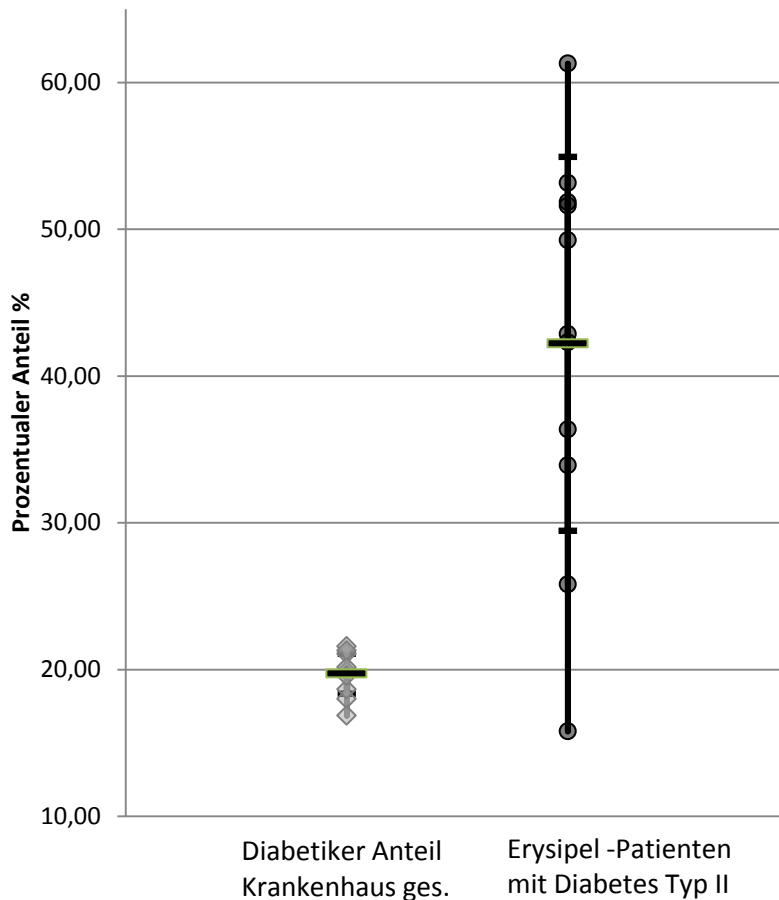


Abb. 13 Prozentuale Verteilung hospitalisierter Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Prozentualer Anteil von verschlüsselten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II an allen im Helios Vogtland-Klinikum Plauen (HVKP) aufgenommenen Patienten in den Jahren 2007-2017 (hellgrau). Die Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Erysipel (dunkelgrau) zeigt einen erhöhten Mittelwert (schwarzer Balken). Die Standardabweichung der behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II pro Jahr ist mit 1,36 im Vergleich zu den Patienten mit Erysipel mit 12,73 deutlich geringer. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander ($p=0,0000019$) [$\diamond/\bullet$ repräsentiert jeweils einen Jahresdurchschnittswert].

Der Anteil gleichzeitig an Erysipel und Diabetes mellitus erkrankten Patienten ist über den betrachteten Zeitraum hinweg sehr variabel und zeigt mit $42,2 \pm 12,73$ % einen höheren Mittelwert als die der Patienten ohne Erysipel. Die Prävalenzrate der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II unter den Patienten mit Erysipel ist somit signifikant höher als im Vergleichskollektiv (siehe Abb.13).

In den folgenden Graphen und Tabellen werden die Patienten nach Geschlecht und Altersverteilung aufgetrennt (Abb. 14-17; Tab.12/13).

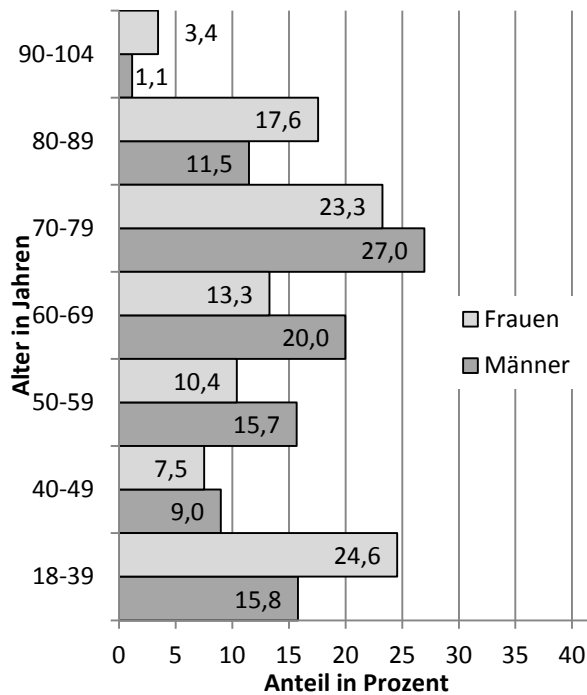


Abb. 14 Prozentualer Anteil aller 2007-17 im HVKP stationär behandelten erwachsenen Patienten in den jeweiligen Altersgruppen (n=276.703)

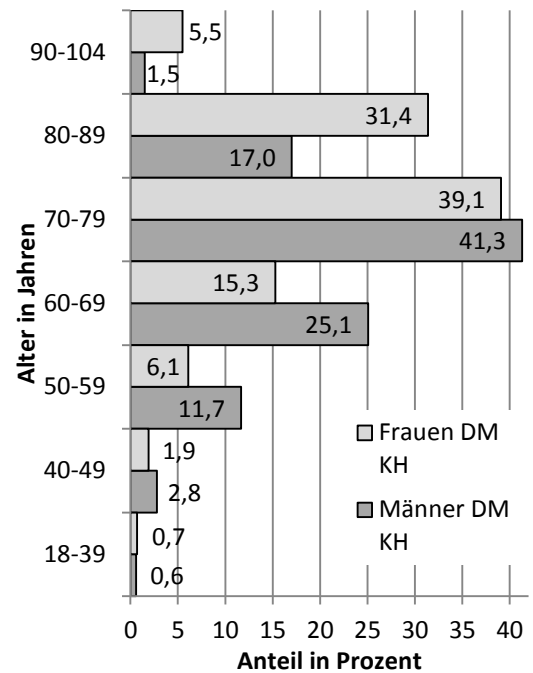


Abb. 16 Prozentualer Anteil aller 2007-17 im HVKP stationär behandelten erwachsenen Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus (HD+ND) in den jeweiligen Altersgruppen (n=55.695)

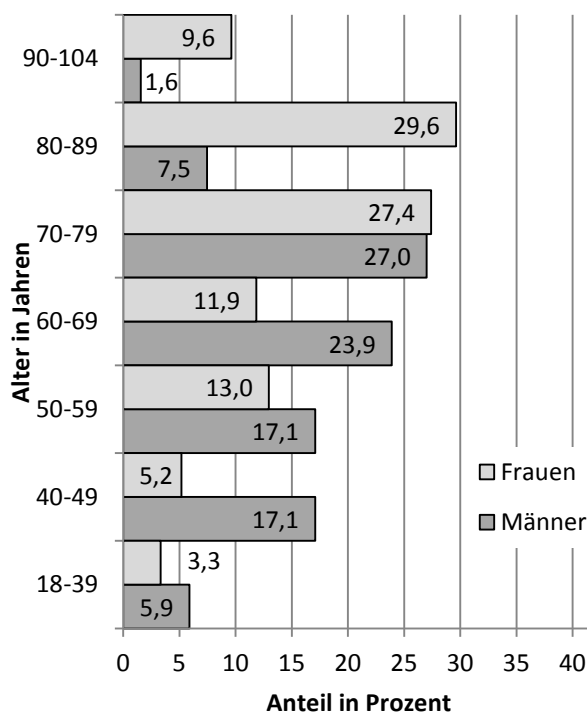


Abb. 15 Prozentualer Anteil aller Patienten mit Erysipel in den jeweiligen Altersgruppen (n=592)

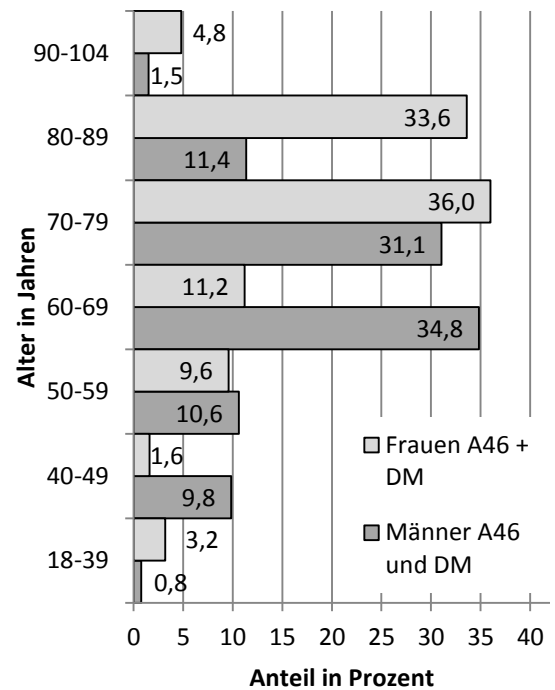


Abb. 17 Prozentualer Anteil aller Patienten mit Erysipel (A46) und Diabetes oder okkultem Diabetes in den jeweiligen Altersgruppen (n=227)

Den auffälligsten Geschlechterunterschied zeigt die Gruppe der 18 bis 39 jährigen (vgl. Abb.14 und 15). Der große Anteil an Frauen ist durch die Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum erklärbar. Die weitere Altersverteilung ist bei Patienten allgemein und Patienten mit Erysipel vergleichbar wie Abb. 14 bis Abb. 17 zeigen. Über 50 % der Patienten mit Erysipel sind zwischen 70 und 79 Jahre alt.

Bei der folgenden geschlechtsspezifischen Analyse der Patientendaten werden die 18-39 bzw. 90-104 jährigen (jeweils 23 Patienten) aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

Tab. 12 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 (X²-Test)

Alter Männer	alle Patienten mit Erysipel	Erysipel und Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95% Konfidenzintervall	X ² -Test (zweiseitig)
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
40-89	298	129	2,15	1,69-2,72	p<0,005

Tab. 13 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 (X²-Test)

Alter Frauen	alle Patienten mit Erysipel	Erysipel und Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95% Konfidenzintervall	X ² -Test (zweiseitig)
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
40-89	235	115	3,0	2,2-3,9	p<0,005

In Tab. 12 und Tab. 13 lässt sich, bis auf zwei Ausnahmen, auch in den Untergruppen eine Signifikanz (p<0,05) nachweisen. Entsprechend ist auch der Unterschied in der Gesamtheit der Männer und Frauen signifikant bezüglich des Risikos mit einem Diabetes mellitus Typ II und Erysipel stationär behandelt zu werden (p<0,05).

Body-Mass-Index

Die Adipositas wird auch in Studien immer wieder als Risikofaktor einer Erysipelerkrankung angegeben und ist ein wesentlicher Bestandteil der Ätiologie des Diabetes mellitus Typ II. Bezüglich des BMI zeigt sich in allen Untergruppen eine große Spanne der Werte (vgl. Tab. 14).

Tab. 14 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%)
okkultes 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%)

Die in Tab. 14 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 bezüglich eines BMI größer 25 und dem Diabetes mellitus Typ II 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 (siehe Tab.4). 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) (Stöckl et al. 2016; Statistisches Bundesamt 2014).

Ulzerationen als Komorbidität

Beim Diabetes mellitus Typ II kann es zu Mikro- und Makroangiopathien sowie trophischen Hautbarriereschäden mit entsprechender mikrobiologischer Besiedelung kommen (Münzel 2008; Thimmappaiah Jagadeesh et al. 2017).

Die Patientendaten der chronisch bestehenden Ulzerationen wurden bezüglich 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) bezüglich der Ulzeration [OR 2,04 (95%CI 1,35-3,07) $p < 0,005$].

Erregerspektrum der Patienten mit Erysipel

Eine wichtige Rolle beim Erysipel spielt der auslösende Erreger. Die Erregerdiagnostik ist auch in Bezug auf die Antibiotikagabe wichtig und soll nun auch in Bezug zum Diabetes mellitus Typ II gesetzt werden.

Bei 81% der ausgewerteten Patienten erfolgte eine mikrobiologische Diagnostik.

Es zeigt sich (siehe Tab. 15) keinerlei Abweichung der Erregernachweise in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II. In allen Gruppen sind die verschiedenen Erregerisolate ähnlich verteilt.

Tab. 15 Erregernachweis bei Patienten mit Erysipel nach Untergruppen unterteilt

	Normalflora	Streptokokken Gr. A	alle Streptokokken	S. aureus	Gram-negative Bakterien
Diabetes	80 (44,2%)	6 (3,3%)	70 (38,7%)	69 (38,1%)	64 (35,4%)
okkultes Diabetes	10 (45,5%)	2 (9,1%)	10 (45,5%)	6 (27,2%)	7 (31,8%)
Kein Diabetes	139 (49,6%)	8 (2,9%)	74 (26,4%)	87 (31,1%)	82 (29,3%)
Gesamt	229 (47,4%)	16 (3,3%)	154 (31,5%)	162 (33,5%)	153 (31,7%)

Streptokokken der Gruppe A, die in der Literatur als häufigster Auslöser des Erysipels genannt werden (Plewig et al. 2015; Sams and Lynch 1990; Canizares and Harman 1975), lassen sich nur bei 3,3% aller erfassten Patienten mit Erysipel nachweisen.

Bei der Auswertung der Patientendaten wurden im Rahmen einer Sepsis oder SIRS in 54,5% Streptokokken (keine der Gruppe A; 4 mal Gr. B, 5 mal Gr. C, 3 mal Gr. G Streptokokken) nachgewiesen.

Staphylokokkus aureus ließ sich bei 33% (162) aller Patienten mit Erysipel isolieren. Der „klassische“ Nachweis im Gesicht erfolgte nur in 3,7% (22) der Patienten mit Gesichtserysipel und zu zwei Dritteln bei Patienten ohne Diabetes mellitus. In 31% (13) gelang der Nachweis von S. aureus bei einer septischen Komplikation.

95% aller gram-negativen Erreger wurden bei Patienten mit Erysipel an der unteren Extremität nachgewiesen, ohne dass sich ein Zusammenhang zum Diabetes mellitus Typ II nachweisen ließ (Tab. 15).

Ansprechen auf die Standard-Therapie der Hautklinik

Bei deutlichem Abweichen der Bakterienisolate von den zu erwartenden „klassischen“ Bakterien, ist das Ansprechen auf die erhaltenen Antibiosen und dem möglichen Unterschied bezüglich der Diabetes mellitus-Anamnese besonders interessant.

In der Hautklinik gibt es, trotz der 10 Jahres-Spanne, zwei eindeutig favorisierte initiale Therapien: Die Penicillin-Monotherapie und die Kombination von Ceftriaxon und Ciprofloxacin. Diese werden in der Auswertung besonders hervorgehoben (vgl. Tab. 17 und Tab. 18).

Die Patienten mit Erysipel in dieser Studie erhielten initial 16 verschiedene Antibiotika, als Monotherapie oder in unterschiedlichen Kombinationen (siehe Kap.3.5).

Tab. 16 Vergleich aller verabreichten Antibiosen bei den Erysipelen

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

Bei dem Vergleich aller verabreichter Antibiosen zeigen die Daten (Tab. 16) 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].

Tab. 17 Patienten mit alleiniger Penicillin Therapie initial bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität

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

Wie man den Daten von Tab. 17 entnehmen kann, erfolgte eine initiale Penicillinmonotherapie 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 zudem Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II waren, wurden zu 65,4% (50) in Verlauf auf ein

anderes Antibiotikum umgestellt. Bei Patienten ohne Diabetes mellitus nur zu 41,5% (32) [OR 2,6 (95%CI 1,4-5,0); $p<0,005$].

Tab. 18 Patienten mit initialer Ceftriaxon/Ciprofloxacin Therapie bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität

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

In 44,5% (264) der Erysipelbehandlungen wurde die Kombination Ceftriaxon/Ciprofloxacin initial angesetzt. Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II erhielten eine minimal längere intravenöse Gabe als Patienten ohne Diabetes mellitus Typ II wie Tab. 18 zeigt. Bei einer initialen Therapie mit Ceftriaxon/Ciprofloxacin 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 bezüglich 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); $p<0,005$].

Sepsis als Komplikation

Unter der Annahme einer veränderten Immunität bei bestehendem Diabetes mellitus Typ II oder entgleistem Blutzucker, soll nun die Komplikation Sepsis im Einzelnen betrachtet werden.

Von 592 Patienten entwickelten 7,9% (42) im Verlauf eine Sepsis oder positive SIRS Kriterien (siehe Abb. 18). 33,3% (14) dieser Sepsis Patienten waren zeitweise intensivpflichtig.

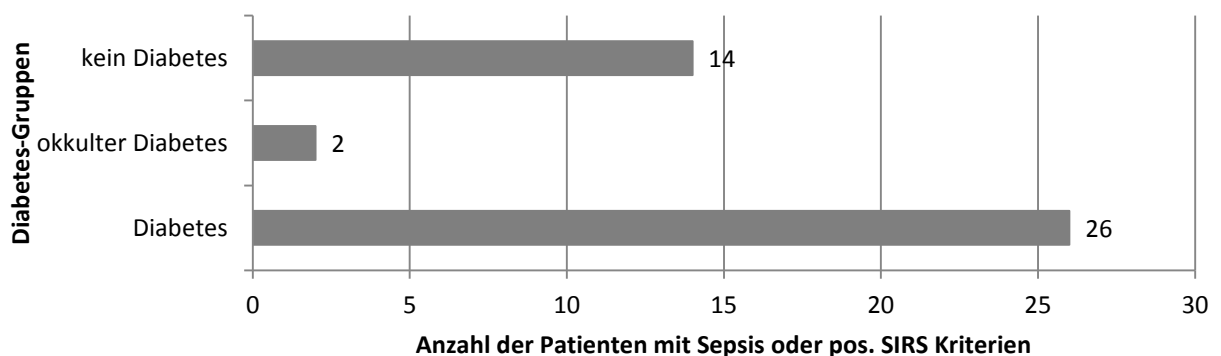


Abb. 18 Patienten mit Erysipel mit einer Sepsis / positiven SIRS Kriterien im Verlauf des stationären Aufenthaltes

Patienten mit Diabetes mellitus Typ II entwickelten absolut häufiger eine septische Komplikation (vgl. Abb. 18) 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). Dieses Merkmal ist statistisch signifikant [OR 2,8; 95%CI 1,4-5,4; $p=0,002$].

Immunsuppressive Erkrankungen oder Therapien

Die Komorbidität der Immunsuppression umfasst eine inhomogene Gruppe von Patienten (siehe 3.6), die keinen Zusammenhang zum Merkmal Diabetes mellitus Typ II aufweisen.

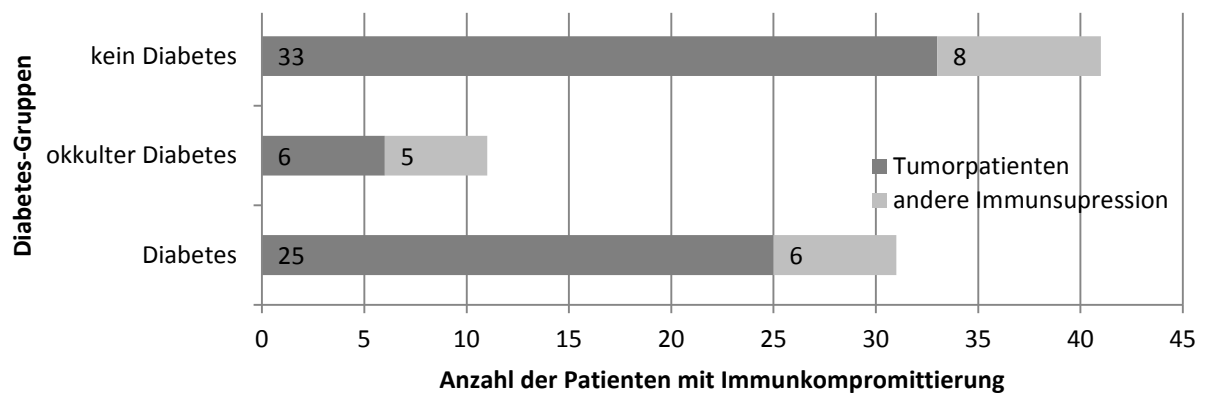


Abb. 19 Absolute Zahlen aller Patienten mit Erysipel, mit einer Tumoranamnese (dunkelgrau) bzw. immunsuppressiver Erkrankung oder Therapie (hellgrau)

Wie in Abb. 19 gezeigt ergibt sich bei den 64 Patienten mit Tumoranamnese kein wesentlicher Unterschied bezüglich des Diabetes mellitus als Komorbidität [9,7% (DM), 9,8% (kDM)].

Bei Tumor- und Erysipel-Lokalisationen konnten in der Auswertung der Patientendaten ein Zusammenhang festgestellt werden. Von den 19 Patientinnen mit Brustkrebs erkrankten 10 an einem Erysipel am seitengleichen Arm [OR 15,8 (95%CI 6,5-38,7); $p < 0,005$].

4.3 Therapieversager (TV)

Insgesamt wurden 39% (208) der Patienten zwischen 40 und 89 Jahren mit Erysipel als Therapieversager eingestuft (Definition siehe Kap. 3.7).

Diabetes mellitus Typ II und Therapieversagen

Die ausgewerteten Daten zeigen, dass der Anteil der Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II mit 52,8% (110) und 47,2% (98) ohne zusätzliche Diabeteserkrankung homogen verteilt war.

Tab. 19 Verteilung männlicher TV mit Erysipel mit und ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz

Alter Männer	Therapieversager	TV mit Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95% Konfidenzintervall	X ² -Test (zweiseitig)
40-49	17	5	1,56	0,42-5,74	p=0,74
50-59	19	9	5,58	1,51-20,57	p=0,017
60-69	37	23	1,21	0,48-3,02	p=0,85
70-79	39	20	1,35	0,57-3,16	p=0,63
80-89	14	7	0,25	0,03-1,62	p=0,28
40-89	126	64	1,69	1,06-2,7	p=0,03

Tab. 20 Verteilung weiblicher TV mit Erysipel mit und ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz

Alter Frauen	Therapieversager	TV mit Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95% Konfidenzintervall	X ² -Test (zweiseitig)
40-49	5	1	2	0,09-41,0	p=1
50-59	9	5	1,6	0,38-6,96	p=0,77
60-69	23	7	2	0,47-8,39	p=0,55
70-79	20	14	1,73	0,57-5,19	p=0,47
80-89	7	19	1,58	0,64-3,92	p=0,43
40-89	82	46	1,55	0,9-2,66	p=0,14

Tab. 19 und Tab. 20 zeigt die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Therapieversager. Die Therapieversager waren zu 60,5% (126) Männer.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Therapieversagen und einer Diabetes mellitus Erkrankung konnte in der Gruppe der 50-59-Jährigen Männer und für die Gesamtheit der ausgewerteten Männer gezeigt werden.

Patienten (40-89-Jährige) mit Diabetes mellitus Typ II hatten insgesamt einen signifikant höheren Anteil an Therapieversagern als Patienten ohne Diabetes mellitus [OR 1,59 (95%CI 1,12-2,27); p=0,01].

Therapieversagercharakteristika

Im Folgenden werden die Daten zur Therapie und von uns definierten Therapieversagermerkmalen (siehe Kap. 3.7) zusammengefasst:

Tab. 21 Vergleich der Antibiosen und anderen Therapieversagermerkmalen aller TV unter den Patienten mit Erysipel (Angabe der Dauer in Tagen)

Alle Antibiosen TV	DM und oDM	kDM	Alle TV
Ges. Patienten TV	120	111	230
Median iv Gabe	10	10	8
Median ges. Antibiosen Dauer	12	11	14
Antibiose umgestellt im Verlauf	82,5% (99)	75,6% (84)	79,5% (183)
Fehlender CRP-Abfall	15,3% (18)	27,0% (30)	20,9% (48)
Antibiose >17 Tage ohne Ansprechen	24,6% (29)	17,1% (19)	20,9% (48)

Die Antibiosen-Dauer ist im Median bei Patienten mit Therapieversagen und Diabetes mellitus Typ II gegenüber den Patienten mit Diabetes mellitus, Erysipel ohne Therapieversagen verlängert. Auch erhielten alle Patienten mit Therapieversagen median eine längere Antibiose unabhängig von Diabetes mellitus Typ II (vgl. Tab. 16 und 21). Etwa ein Fünftel der Therapieversager (48 Patienten) erhielten eine Antibiose über 17 Tage.

Der Abfall des CRPs bei Diabetes mellitus-Patienten ist signifikant häufiger als bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus [OR 2,0; (95%CI 1,08-4,0); p-Wert=0,03]. Bei den CRP-Werten von Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus sind kein Unterschiede oder Tendenzen bezüglich der Höhe oder Verteilung zu finden.

4.4 Patienten mit Erysipelrezidiv (RP)

Rezidivpatienten umfassen alle Patienten, die im Vorfeld der stationären Aufnahme bereits (ambulant oder stationär) wegen eines Erysipels antibiotisch behandelt wurden (s. 3.7). Insgesamt wurden 76 Patienten (40-89-Jährige) als Rezidivpatienten gewertet.

Diabetes mellitus Typ II bei Rezidivpatienten

Die Datenauswertung ergab, dass der Diabetes mellitus insgesamt einen statistisch signifikanten Risikofaktor für ein Rezidiv bei Männern darstellt, obwohl diese Signifikanz aufgrund der geringen Patientenzahlen in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen, außer bei den 40-49 Jährigen Männern, nicht nachweisbar ist (vgl. Tab. 22, Tab. 23).

Tab. 22 Verteilung männlicher RP mit Erysipel mit oder ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz

Alter Männer	alle Rezidivpatienten	RP mit Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95% Konfidenzintervall	X ² -Test (zweiseitig)
40-49	9	6	11,14	2,24-55,33	p=0,003
50-59	8	3	1,96	0,40-9,55	p=0,68
60-69	18	14	2,95	0,86-10,03	p=0,12
70-79	13	6	0,95	0,29-3,11	p=1
80-89	2	1	0,57	0,01-24,96	p=1
40-89	50	30	2,25	1,21-4,19	p=0,01

Tab. 23 Verteilung weiblicher RP mit Erysipel mit oder ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz

Alter Frauen	alle Rezidivpatienten	RP mit Diabetes	Odds Ratio Diabetes	95% Konfidenzintervall	X ² -Test (zweiseitig)
40-49	1	0	k.A.	k.A.	k.A.
50-59	8	5	4,76	0,89-25,30	p=0,13
60-69	2	1	k.A.	k.A.	k.A.
70-79	6	4	1,31	0,22-7,69	p=1
80-89	9	6	1,94	0,45-8,38	p=0,58
40-89	26	16	1,77	0,77-4,09	p=0,24

Patienten (40-89-Jährige) mit Diabetes mellitus Typ II hatten insgesamt einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit Rezidiv-Erysipel als Patienten ohne Diabetes mellitus [OR 2,0 (95%CI 1,22-3,29); p=0,007].

Therapien der Patienten mit einem rezidivierendem Erysipel

Tab. 24 zeigt, dass Patienten mit einem rezidivierenden Erysipel schlechter auf eine Antibiose ansprechen als die Gesamtheit der Patienten mit Erysipel (vgl. Tab. 16). Vor allem Patienten mit Diabetes mellitus Typ II müssen häufiger ein anderes oder ergänzendes Antibiotikum erhalten. Dieser Unterschied ist bei geringen Stichprobenumfang nicht signifikant [OR 2,2 (95%CI 0,9-5,5); p=0,06].

Tab. 24 Vergleich der Antibiosen bei Rezidivpatienten in den Diabetes Untergruppen

Alle Antibiosen RP	DM und oDM	kDM	Alle RP
Rezidivpatienten	48	35	83
Median iv Gabe (Tage)	9	9	9
Median ges. Antibiosen Dauer (Tage)	10	10	10
Prophylaxen laufend/empfohlen	3	12	15
Antibiose umgestellt im Verlauf (RP)	60,4% (29)	40% (14)	51,8% (43)
Antibiose umgestellt im Verlauf (alle Erysipele)	46,3% (119)	33,1% (111)	38,9% (230)

Die initial mit einer Penicillin-Monotherapie behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und rezidivierendem Erysipel mussten in 77,7% (14) umgestellt werden. Dem gegenüber nur 28,5% (2) der Patienten ohne Diabetes und rezidivierendem Erysipel [OR 8,7 (95%CI 1,2-63,4; p=0,02] wie Tab. 25 zeigt.

Tab. 25 Patienten (RP) mit alleiniger Penicillin Therapie initial bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität der Antibiose

Penicillin	DM und oDM	kDM	Alle Rezidive mit Penicillin
Rezidivpatienten	18	7	25
Median iv Gabe (Tage)	8	10	9
Mittelwert iv Gabe (Tage)	8	9,6	8,4
Median ges. Antibiosen-Dauer (Tage)	10	10	10
Mittelwert ges. AB-Dauer (Tage)	12,2	9,6	11,5
Antibiose umgestellt im Verlauf (RP)	77,7% (14)	28,5% (2)	64% (16)
Penicillin umgestellt im Verlauf (alle Erysipele)	65,4% (53)	41,5% (32)	53,8% (85)

Rezidivpatienten mit initialer Kombination von Ceftriaxon und Ciprofloxacin wurden zu 62,5% (10 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II) und 23,5% (4 ohne Diabetes mellitus) mit einer anderen Antibiose weiterbehandelt [OR 5,4 (95%CI 1,1-24,5); p=0,02] (siehe Tab. 26).

Tab. 26 Patienten (RP) mit initialer Ceftriaxon/Ciprofloxacin Therapie bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität

Ceftriaxon/Ciprofloxacin	DM und oDM	kDM	Alle Rezidive mit Ceftriaxon/Ciprobay
Rezidivpatienten	16	17	33
Median iv Gabe (Tage)	10	9	9
Mittelwert iv Gabe (Tage)	10,5	8,8	9,6
Median ges. Antibiosen Dauer (Tage)	13,5	9	11
Mittelwert ges. AB Dauer (Tage)	13,8	9,6	11,6
Ceftriaxon/Ciprofloxacin umgestellt im Verlauf (RP)	62,5% (10)	23,5% (4)	42,4% (14)
Ceftriaxon/Ciprofloxacin umgestellt im Verlauf (alle Erysipele)	31,6% (31)	24,1% (40)	26,8% (71)

Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einem rezidivierenden Erysipel zeigen bei unserem geringen Stichprobenumfang keinen statistischen Unterschied bezüglich des Ansprechens gegenüber initialem Penicillin oder Ceftriaxon/Ciprofloxacin [OR 2,1 (95%CI 0,4-9,4); p=0,32].

Sepsis bei Rezidivpatienten

Die ausgewerteten Daten zeigen bei insgesamt 19,2% (16) der Rezidivpatienten im Verlauf eine Sepsis. Im Vergleich zu allen Patienten mit Erysipel ist das ein signifikant höherer Anteil [OR 4,3 (95% CI 2,2-8,5); p<0,005].

Betrachtet man die Gruppen getrennt, sieht man einen Anteil von 14,4% (12) Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes, zu 4,8% (4) Patienten ohne Diabetes mellitus. Der Diabetes mellitus Typ II stellt einen signifikanten Faktor für eine septische Komplikation bei Rezidivpatienten dar [OR 4,0 [95%CI 1,2-12,7); p=0,01].

5 Diskussion

Es konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Inzidenz und Verlauf einer Erysipelerkrankung und dem Diabetes mellitus Typ II unter den erwachsenen Patienten im Helios Vogtland-Klinikum Plauen nachgewiesen werden.

5.1 Diabetes mellitus Typ II als Risikofaktor für die Inzidenz von Erysipelen

Der Diabetes mellitus wird in dieser Studie somit als Risikofaktor für die Erkrankung an einem Erysipel identifiziert.

I) Selbstverständlich stellt sich zunächst die Frage, ob es sich bei dieser Abhängigkeit um einen Artefakt handelt. Möglich wäre zum Beispiel:

- a) Niedergelassene Ärzte weisen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Erysipel eher und häufiger ein.
- b) Die Rettungsstelle nimmt bevorzugt Patienten mit Erysipel auf, wenn sie zusätzlich Diabetes mellitus Typ II haben.
- c) Patienten mit Diabetes mellitus Typ II drängen auf Einweisung.
- d) Beim Diabetes mellitus Typ II finden sich andere (resistentere) Erreger als bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

Eine Aussage darüber ob der Diabetes mellitus Typ II tatsächlich ein Risikofaktor für die stationäre Aufnahme für Patienten mit Erysipel ist, kann letztendlich nicht getroffen werden, da keine Zahlen über die ambulante Versorgung von Erysipelen in Deutschland oder der Region existieren. Die Möglichkeit einer bevorzugten Einweisung durch niedergelassene Ärzte kann daher nicht mit Sicherheit von der Hand gewiesen werden und könnte die Höhe des beobachteten Risikofaktors beeinflusst haben. Aus eigenen Erfahrungen kann aber zumindest postuliert werden, dass in der Rettungsstelle des Klinikums die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II keine Rolle für die Aufnahme bei einer Erysipelerkrankung spielt, außer in den wenigen Fällen wo Patienten mit entgleistem Diabetes mellitus kommen.

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

In der Literatur sind sich die Studienautoren nicht einig bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und einer psychischen Belastung oder Erkrankung. Farvid et al. 2014 sehen einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und Angststörungen bei Frauen. Eine große Kanadische Studie von Edwards and Mezuk 2012 kann keine statistisch signifikanten Abhängigkeiten zeigen. Psychologen sind sich jedoch einig, dass eine Diabeteserkrankung eine psychische Belastung darstellt und je nach Persönlichkeitstyp auch psychiatrische Symptome vorhanden sein oder sich im Verlauf der Erkrankung durch die Behandlung und Komplikationen entwickeln können (Petermann et al. 1987; Metsch et al. 1995; Boden 2018). Diese beschriebenen Belastungen könnten die o.g. Schlussfolgerungen durchaus verstärken. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass die psychische Belastung bei der Einweisung eine Rolle spielt.

O.g. Hypothese d) konnte widerlegt werden, da die mikrobiologischen Isolate keine Besonderheiten in Zusammenhang zum Diabetes mellitus Typ II zeigten. Es wurde keine erhöhte Rate an hochresistenten Keimen unter den Patienten mit Erysipel nachgewiesen (vgl. Tab. 15; Eells et al. 2011).

Verschiedene Autoren beschäftigen sich mit den Erregernachweisen bei Patienten mit einem Erysipel. Bei Eriksson et al. 1996 und Jorup-Rönström 1986 zeigten sich noch viele Patienten mit Streptokokken Gruppe A, in neueren Veröffentlichungen können kaum noch Häufungen gezeigt werden. Ein unterschiedliches Erregerspektrum bei Diabetikern zu zeigen gelingt nicht, es werden jedoch Unterschiede zwischen Abstrichen und Blutkulturen beschrieben (Bruun et al. 2016b; Jenkins et al. 2014). Ungeachtet der allgemeinen Diskussion über die Sinnhaftigkeit der Erregergewinnung (Brodts 2013) und die Repräsentativität der Ergebnisse bezüglich des tatsächlich auslösenden Agens, stellen die gewonnenen Isolate die reelle klinische Entscheidungsgrundlage dar (Chaniotakis et al. 2016; Smith et al. 2014).

II) Wichtig für die Bewertung der Befunde ist die Frage ob der Diabetes mellitus Typ II ein plausibler biologischer Risikofaktor ist. Wäre dem nicht so, müsste verstärkt nach Gründen gesucht werden, warum es in der hier vorgelegten Untersuchung ein so deutlicher Risikofaktor ist. Folgende mögliche Ursachen lassen sich dafür anführen:

e) Erhöhte Blutzuckerwerte begünstigen die eingedrungenen Bakterien.

Für eine Begünstigung des Bakterienwachstums bei hohen (entgleiten) Blutzuckerwerten spricht die Abhängigkeit der Bakterien von der Glukose in ihrem Stoffwechsel (Ferreira et al. 2013; Paixiao et al. 2015). Auch Glukoseabhängige Veränderungen der Virulenz bei A-Streptokokken konnten bereits nachgewiesen werden (Valdes et al. 2018). Eine veränderte Immunantwort auf Bakterien bei gestörtem Glukosestoffwechsel beschreiben Gleeson and Sheedy 2016.

f) Ein geschwächtes Immunsystem resultiert aus einer Diabetes mellitus Typ II Erkrankung.

g) Spätfolgen des Diabetes mellitus Typ II sowie diabetesbedingte lokale Einflussfaktoren führen zu Eintrittspforten für die Erreger des Erysipels.

Die Daten von Patienten mit Erysipel und Diabetes mellitus Typ II, neu diagnostizierte Diabetiker und okkulte Diabetiker werfen die Frage auf, ob ein Diabetes mellitus Typ II eine generelle Immunschwäche zur Folge hat. Zahlreiche Autoren beschreiben eine veränderte zelluläre und humorale Immunabwehr bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Beispielhaft dafür seien Elkind-Hirsch et al. 2008; Itariu and Stulnig 2014; Lee 2014; Frydrych et al. 2018 genannt.

Als Hinweis auf eine veränderte lokale Immunitätslage könnte auch der Zusammenhang von Tumor- und Erysipel-Lokalisationen gewertet werden. Von den 19 Patientinnen mit Brustkrebs (40% (8) mit Diabetes mellitus Typ II), erkrankten 52,6% (10) an einem Erysipel am seitengleichen Arm. Die Tumorerkrankung stellt mit ihren Vortherapien und Komplikationen einen signifikanten Faktor für ein Erysipel am seitengleichen Arm dar [$p < 0,05$]. In der Literatur werden homolaterale Erysipele nur mit Häufigkeiten von 2,85% (20) (Ben Salah et al. 2002) bis 4,5% (3) (Pereira De Godoy et al. 2009) beschrieben.

Die anderen, als immunsupprimiert bezeichneten Patienten mit Erysipel (Hepatitis, HIV etc.), zeigten keine signifikanten Abhängigkeiten. Allerdings könnten auch pathoanatomische Phänomene wie Lymphstau im Rahmen der Tumor Erkrankung eine Rolle bei diesem Zusammenhang spielen.

In dieser Studie erkrankten 81,1% (480) der Patienten an einem Erysipel der unteren Extremität. Bei 22,8% (135) dieser Patienten wurde eine chronische Ulzeration am betroffenen Bein beschrieben. Dabei sind 13% (77) Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und 9,8% (58) ohne Diabetes betroffen. Im Vergleich zu der aktuellen Studie

zeigen Datenerhebungen der Krankenkassen eine Prävalenz der Bevölkerung von 0,7% für Unterschenkelulzerationen und 0,27% für Diabetische Ulzera (Heyer et al. 2016). Chronische Wunden werden dabei in der Literatur immer wieder als signifikante Risikofaktoren für Erysipele genannt (Dupuy et al. 1999; Halpern et al. 2008; Karppelin et al. 2010; Mokni et al. 2006), die Daten dieser Studie stützen diese These.

Der Zusammenhang zwischen chronischen Wunden und Erysipelen ist auch bei Quirke et al. 2017 signifikant. Die höheren Zahlen unter den Patienten mit Diabetes mellitus Typ II lassen sich hier zusätzlich durch die sekundären Schäden (bspw. Neuropathie, Vaskulopathie) des Diabetes mellitus Typ II erklären (Packer CF 2018; Zhang et al. 2017; McNeely et al. 1995; Michael and Maier 2016).

- h) Männer erkranken aufgrund der erhöhten Verletzungsgefahr häufiger als Frauen an einem Erysipel.

Unter Patienten mit Erysipel dominieren ab 2009 die Männer (m:w 54:46%). Das Gleiche gilt für die Patienten mit Erysipel und Diabetes mellitus Typ II (m:w 51:49%) und alle Patienten mit Diabetes mellitus im Klinikum (m:w 54:46%). Das deckt sich mit der Literatur, die ergibt, dass meist mehr Männer als Frauen unter den Patienten mit Erysipel (Bjornsdottir et al. 2005; Koutkia et al. 1999; Dupuy et al. 1999; Jenkins et al. 2014) zu finden sind.

In der Veröffentlichung von Mahé et al. 1999 wurden junge männliche Soldaten untersucht. Es wurde festgestellt, dass Erysipele durchaus häufig bei jungen Männern vorkommen und mit Verletzungen, langen Märschen oder langem Stehen zusammenhängen. Bei unseren 19 männlichen Patienten mit Erysipel unter 40 Jahren waren 89% (17) Unterschenkel-Erysipele. Dies stützt die Schlussfolgerung des (verletzungsanfälligeren) männlichen Geschlechtes als Risikofaktor für ein Erysipel.

III) weitere Gesichtspunkte:

Zusätzlich zu Diabetes mellitus Typ II, Alter und Geschlecht wurde der Body-Mass-Index untersucht, wobei der BMI der Gesamtpopulation der Patienten im Klinikum leider nicht bekannt ist. Es kann gesagt werden, dass die Patienten mit Erysipel und die Patienten mit Diabetes mellitus Typ II im Besonderen, deutlich schwerer sind als die Normalbevölkerung. Median lag der BMI aller Erysipele bei 30,5. Im Vergleich dazu liegt der BMI bei 25,9 in Sachsen und auch in Deutschland (Stöckl et al. 2016).

Der Anteil der Patienten mit Erysipel, okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II und Adipositas (BMI >30) lag bei 31,1% (132), der der Patienten ohne Diabetes mellitus Typ II aber mit Adipositas bei 21,7% (92). Der Anteil adipöser Einwohner in Sachsen beträgt 15,6% und deutschlandweit 14,7%. Diabetes mellitus Typ II und Adipositas sind dabei signifikant abhängig [$p < 0,005$]. Diese Abhängigkeit ist allgemein bekannt (Chen et al. 2012; Langenberg et al. 2012). Ein Screening bezüglich eines Diabetes mellitus Typ II wird ab einem BMI von 25 empfohlen (Thomas 2016). Betrachtet man alle Patienten mit Erysipel mit einem BMI über 25, so weisen 92% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und 75,6% der Patienten ohne Diabetes mellitus einen solchen auf. Ein hoher BMI wird auch in der Literatur als Risikofaktor für eine Erysipelerkrankung angegeben (Karppelin et al. 2010; Bartholomeeusen et al. 2007; Dupuy et al. 1999; Roujeau et al. 2004). Andererseits ist ein hoher BMI auch ein Risikofaktor um an einem Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (Ganz et al. 2014; Nordström et al. 2016).

Ein direkter biologischer Zusammenhang zwischen BMI und der Ausbildung von Erysipelen ist nicht offensichtlich.

5.2 Diabetes mellitus Typ II als Risikofaktor für Therapieversagen, Komplikationen und Rezidive bei Patienten mit Erysipel

Der Diabetes mellitus Typ II ist ein Risikofaktor für Therapieversagen sowohl bei der Penicillin-Monotherapie als auch bei einer initialen Ceftriaxon/Ciprofloxacin Kombination. Hierbei dürfte es sich nicht um ein Artefakt handeln, vielmehr ist dieser Befund biologisch plausibel, da auch die hier schon aufgeführten Faktoren (z.B. geschwächte Immunantwort) eine Rolle spielen werden.

Mit 57,8% (132) der Therapieversager zeigt sich ein noch höherer Anteil Männer im Vergleich zu allen Patienten mit Erysipel. In der Literatur wird der absolute Anteil der Männer in der gleichen Höhe bei Inghammar et al. 2014 und Seaton et al. 2011 bei Therapieversagen angegeben.

In dieser Studie zeigt sich ein signifikant höheres Risiko für eine Sepsis/SIRS im Rahmen eines Erysipels bei Patienten mit okkultem oder manifestem Diabetes mellitus Typ II. Insgesamt kam es bei 7,1% (42) aller Patienten und 19,2% (16) der Rezidiv-Erysipele zu einer Sepsis/SIRS. Sowohl in der Gruppe der Rezidive, als auch bei allen am Erysipel erkrankten Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, ist das Risiko einer Sepsis/SIRS signifikant höher (je $p < 0,005$). Die große Differenz zu den verfügbaren Daten aus den USA (Suaya et al. 2013) entsteht durch den schon per se kleinen Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (10% ges.) mit Einbeziehung ambulanter Patienten. Im Vergleich zu den Sepsiszahlen in der Literatur sind die Zahlen dieser Studie vergleichbar. Die Sepsis ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II eine ernstzunehmende Komplikation (Musette et al. 2004) und bei Rezidivpatienten häufiger auftretend. Vergleichsdaten bei Rezidiven finden sich in der Literatur nicht.

Die Inzidenz von Rezidiven ist bei Diabetes mellitus Typ II-Patienten nur geringfügig erhöht. Diese (allerdings statistisch signifikante) Erhöhung könnte eine Folge davon sein, dass niedergelassene Ärzte bei Rezidiverysipelen verstärkt auf einen Diabetes mellitus Typ II achten und diese Patienten bevorzugt einweisen.

Die Rezidiv- und Therapieversager-Patienten zeigten keine herausragenden Besonderheiten bezüglich der nachgewiesenen Erreger, des BMI, der Ulzerationshäufigkeit, Immunsuppression oder CRP Werte/ Abfalles im Vergleich zu allen Patienten mit Erysipel. Da in dieser Studie keine Signifikanz bezüglich der zuvor

benannten und im Detail erfassten Merkmale vorlag, werden diese nicht weiter diskutiert.

5.3 Schlussfolgerung für den klinischen Alltag

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

Bei einer Dunkelziffer von 2% unentdeckter Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland (Heidemann et al. 2016), könnte man Erysipela und erhöhten BMI bei stationär behandelten Patienten als Indikatorkrankheit für einen möglicherweise vorliegenden Diabetes mellitus benennen (Harris et al. 1996; Burekovic et al. 2014). Das routinemäßige Screening von Patienten mit Erysipel, wie auch von Prä- / Adipositas Patienten (BMI>25) bezüglich 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 (Dissemond et al. 2017). Eine Antibiotikaaanpassung 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 Diabetes mellitus Typ II führt zu einem statistisch signifikant schlechterem Ansprechen und daher empfiehlt es sich, eine breiter wirksame Antibiose bereits initial zu erwägen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die Behandlung des Erysipels, als eine klassische Infektionskrankheit in der Dermatologie wird durch die Auswirkungen des demographischen Wandels und multimorbide Patienten zunehmend kompliziert. Aufgrund der aktuellen Studienlage gibt es kaum vergleichbare Daten zu Erysipelen und Diabetes mellitus. Anhand der Patienten des Helios Vogtland-Klinikums Plauen wird die Rolle des Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Inzidenz von Erysipelen untersucht.

Patienten/Methodik: In einer retrospektiven Studie wurden 592 Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen ausgewertet, die in den Jahren 2007-2017 wegen eines Erysipels stationär behandelt wurden, klinische Daten hinsichtlich des Einflusses eines Diabetes mellitus auf den Verlauf der Erysipelerkrankung erhoben, klassifiziert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Viele stationär behandelte Patienten mit Erysipel sind an Diabetes mellitus Typ II erkrankt oder haben einen okkulten Diabetes. Diabetes mellitus Typ II ist ein Risikofaktor für eine Erysipelerkrankung, Therapieversagen und Rezidive. Die Daten sprechen bei diesen Patienten ferner für ein schlechteres Ansprechen auf die Standard-Antibiosen.

Schlussfolgerungen: Stationär behandelte Patienten mit Erysipel sollten ein Diabetes Screening erhalten. Patienten mit Erysipel und Diabetes mellitus Typ II profitieren von der leitlinienempfohlenen Standard-Antibiose möglicherweise weitaus weniger als bisher angenommen. Lokale Einflussfaktoren und Spätfolgen des Diabetes mellitus Typ II (Vaskulo- und Neuropathie) begünstigen eine Erysipelerkrankung. Außerdem spielen eine veränderte Immunitätslage und erhöhte Blutzuckerwerte eine noch nicht abschließend geklärte Rolle.

Schlüsselwörter: Erysipel, Diabetes mellitus Typ II, Therapieversagen

7 Summary

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 hardly are any comparable data on erysipelas and diabetes mellitus. The role of diabetes mellitus as a risk factor for the incidence of erysipelas will be investigated on the basis of patients at the Helios Vogtland-Klinikum Plauen.

Method: 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: Many hospitalized patients with erysipelas have type II diabetes mellitus or occult diabetes. Diabetes mellitus type II is a risk factor for erysipelas, therapy failure and relapses. These patients also have a worse response to standard antibiotics.

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

Keywords: erysipelas, diabetes mellitus type II, therapy failure

8 Abkürzungsverzeichnis

↑	- Erhöhung / Steigerung
A46	- Verschlüsselung Erysipel im DRG-System
AB	- Antibiotika/um
AGE	- Advanced Glycation Endproducts
AK	- Antikörper
AkdÄ	- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ABS	- Antibiotic Steward Ship
BK	- Blutkultur
BMI	- Body-Mass-Index
BZ	- Blutzucker
Ca	- Karzinom
CD4	- Cluster of differentiation 4
CI	- Konfidenzintervall
Cipro	- Ciprofloxacin
CRP	- C-reaktives Protein (Akute-Phase-Protein)
DDG	- Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDR	- Deutsche Demokratische Republik
DEGAM	- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	- Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGIM	- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.v.
DM	- Diabetes mellitus
DNA	- Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
Doxy	- Doxycyclin
DPP	- Dieptidyl-Peptidase
DRG	- diagnosis-related groups (Abrechnungssystem für Fallpauschalen für stationäre Krankenhausbehandlungen)
E. coli	- Escherichia coli
eNOS	- endotheliale NO-Synthase
ESBL	- „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamasen Bildnern
GFR	- Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	- Glucose Dependend Insulinotropic Polypeptide
GLP	- glucagon like peptid
HbA1c	- Blutzuckerlangzeitwert

HD	- Hauptdiagnose
HIV	- Humane Immundefizienz Virus
HVKP	- Helios Vogtland-Klinikum Plauen
HWI	- Harnwegsinfekt
IE	- Internationale Einheiten
IFG	- Impaired Fasting Glucose
IFN	- Interferon
Ig x	- Immunglobulin (A, E, G, M)
IGF-1	- insulin-like growth factor 1 (Wachstumsfaktor, Inulinähnlich)
IGT	- Impaired Glucose Tolerance
IL	- Interleukin
i.m.	- intra muskulär
iNOS	- induzierbare Stickstoff-Synthase
ITS	- Intensivstation
iv	- intravenös
KDM	- kein Diabetes mellitus
kg	- Kilogramm
KRINKO	- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MRE	- Multiresistente Erreger
MRGN	- Multiresistente gramnegative Bakterien (mit Resistenz gegen 3 bzw. 4 AB-Gruppen lt. KRINKO)
MRSA	- Methicillin Resistenter Staphylokokkus aureus
MS	- Multiple Sklerose
NaCl	- Natriumchlorid 0,9%
NBZ	- Nüchtern Blutzucker
ND	- Nebendiagnose
NET	- Neutrophil Extracellular Traps
nNOS	- neuronale NO-Synthase
NO	- Nitric Oxide (Stickstoff-Monooxid)
NPH	- Neutral Protamin Hagedorn
NSAR	- Nichtsteroidales Antirheumatikum
oDM	- okkultes Diabetes mellitus
oGTT	- oraler Glukose Toleranztest
Op	- Operation

OR	- Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PCT	- Procalcitonin
PDGF	- platelet-derived growth factor (Wachstumsfaktor)
Po	- per os
Roc	- Ceftriaxon
ROS	- reactive oxygene species (Reaktive Sauerstoffspezies, Sauerstoffradikale)
RP	- Rezidiv Patient
S.	- Staphylokokkus
SAP	- Deutscher Softwarehersteller, Walldorf, Baden-Württemberg
SIRS	- Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SGLT	- Sodium dependent glucose transporter
SLE	- Systemischer Lupus erythematoses
SOP	- Standard Operation Procedure
Str.	- Streptokokkus
TNF	- Tumornekrosefaktor
TV	- Therapieversager
TX	- Transplantation
UVA	- Ultraviolettes Licht (Wellenlänge 315-380nm)
VRE	- Vancomycin resistente Enterokokken
ZNS	- Zentrales Nerven System
ZUO	- Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Algorithmus zur Diagnose eines Typ-II-Diabetes	19
Abb. 2 Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus Typ II bei 18-79-jährigen in Deutschland.....	21
Abb. 3 Prävalenz (95%-Konfidenzintervall) des Typ II Diabetes bei weiblichen und männlichen Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung ab 40 Jahren	21
Abb. 4 Vierstufige Algorithmus zur Behandlung des Typ-II Diabetes	25
Abb. 5 Alters- und Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patienten mit Erysipel	30
Abb. 6 Alters- und Geschlechtsverteilung Gruppe 1.....	37
Abb. 7 Lokalisation des Erysipels bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II	38
Abb. 8 Die Abbildung zeigt die absolute Zahl der Diabetes Patienten unterteilt nach der Therapie des Diabetes mellitus Typ II und den Anteil der Blutzuckerentgleisen.	39
Abb. 9 Alters- und Geschlechtsverteilung Patienten der Gruppe 2	40
Abb. 10 Lokalisation des Erysipels bei Patienten in Gruppe 2	40
Abb. 11 Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe 3	41
Abb. 12 Lokalisation des Erysipels in Gruppe 3	42
Abb. 13 Prozentuale Verteilung hospitalisierter Patienten mit Diabetes mellitus Typ II.	44
Abb. 14 Prozentualer Anteil aller 2007-17 im HVKP stationär behandelten erwachsenen Patienten in den jeweiligen Altersgruppen	45
Abb. 15 Prozentualer Anteil aller Patienten mit Erysipel in den jeweiligen Altersgruppen	45
Abb. 16 Prozentualer Anteil aller 2007-17 im HVKP stationär behandelten erwachsenen Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus (HD+ND) in den jeweiligen Altersgruppen	45
Abb. 17 Prozentualer Anteil aller Patienten mit Erysipel und Diabetes oder okkultem Diabetes in den jeweiligen Altersgruppen	45
Abb. 18 Patienten mit Erysipel mit einer Sepsis / positiven SIRS-Kriterien im Verlauf des stationären Aufenthaltes.....	51
Abb. 19 Absolute Zahlen aller Patienten mit Erysipel, mit einer Tumoranamnese bzw. immunsuppressiver Erkrankung oder Therapie.....	52

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Maximalvarianten und mögliche Komplikationen des Erysipels	10
Tab. 2 Komplikationen und möglicher Spätfolgen im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II	23
Tab. 3 Klassifikation des Gewichts anhand des BMI	29
Tab. 4 Durchschnittliche BMI-Werte für Männer und Frauen, Sachsen sowie Deutschland	29
Tab. 5 Verteilung der behandelten Patienten mit Erysipel auf die verschiedenen Fachabteilungen des Klinikums.....	31
Tab. 6 Verwendete Einteilung der Bakterien und Aufzählung der bei den Patienten mit Erysipel nachgewiesenen Erreger.....	33
Tab. 7 Alle verwendeten Antibiotika bei den untersuchten Patienten mit Erysipel	34
Tab. 8 Verteilung der initialen Antibiotika Mono- bzw. Kombinationstherapien	34
Tab. 9 Gruppe 1: Verteilung der Erysipel Charakteristika nach Lokalisation.....	38
Tab. 10 Gruppe 2: Verteilung der Erysipel Charakteristika nach Lokalisation	40
Tab. 11 Gruppe 3: Verteilung der Erysipel Charakteristika nach Lokalisation	42
Tab. 12 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)	46
Tab. 13 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)	46
Tab. 14 Einordnung anhand des BMI und prozentualer Anteil an allen Patienten mit Erysipel	47
Tab. 15 Erregernachweis bei Patienten mit Erysipel nach Untergruppen unterteilt.....	48
Tab. 16 Vergleich aller verabreichten Antibiosen bei den Erysipelen.....	49
Tab. 17 Patienten mit alleiniger Penicillin Therapie initial bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität.....	49
Tab. 18 Patienten mit initialer Ceftriaxon/Ciprofloxacin Therapie bezüglich der Antibiosen-Dauer und Effektivität	50
Tab. 19 Verteilung männlicher TV mit Erysipel mit und ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz	53
Tab. 20 Verteilung weiblicher TV mit Erysipel mit und ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz	53

Tab. 21 Vergleich der Antibiosen und anderen Therapieversagermerkmale aller TV unter den Patienten mit Erysipel.....	54
Tab. 22 Verteilung männlicher RP mit Erysipel mit oder ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz	55
Tab. 23 Verteilung weiblicher RP mit Erysipel mit oder ohne Diabetes mellitus Typ II in den einzelnen Altersgruppen mit der zugehörigen Signifikanz	55
Tab. 24 Vergleich der Antibiosen bei Rezidivpatienten in den Diabetes Untergruppen.	56
Tab. 25 Patienten (RP) mit alleiniger Penicillin-Therapie initial bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität der Antibiose	56
Tab. 26 Patienten (RP) mit initialer Ceftriaxon/Ciprofloxacin Therapie bezüglich der Antibiosen Dauer und Effektivität	57
Tab. 27 Relevante Studien und Veröffentlichungen der Literaturzusammenfassung	91

11 Literaturverzeichnis

Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Prevalence of high C-reactive protein in persons with serum lipid concentrations within recommended values. *Clin. Chem. Clinical Chemistry*; 2004 Sep 1;50(9):1618–22.

Akkus G, Evran M, Gungor D, Karakas M, Sert M, Tetiker T. Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers: A cross sectional - Observational study. *Pakistan J. Med. Sci.* 2016 Dec 31;32(4):891–5.

Altmeyer P. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. 2nd ed. Springer Medizin; 2011.

Baddour LM. Recent Considerations in Recurrent Cellulitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2001 Oct 6;3(5):461–5.

Baddour LM, Bisno AL. Recurrent Cellulitis After Coronary Bypass Surgery: Association With Superficial Fungal Infection in Saphenous Venectomy Limbs. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1984 Feb 24;251(8):1049–52.

Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes.* 1974 Jan;23(1):9–15.

Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, Turhan T. Association of Endocan, Ischemia-Modified Albumin, and hsCRP Levels With Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology.* 2017 Nov 26;000331971774078.

Balletshofer BM, Häring HU. Typ-2-Diabetes, Insulinresistenz und endotheliale Dysfunktion. *Hamostaseologie.* F.K. Schattauer Verlag; 2001. p. 159–66.

Bartholomeeusen S, Vandenbroucke J, Truyers C, Buntinx F. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. *Dermatology.* 2007;215(2):118–22.

Becker K, Berner R, Eckmann Ch, C E, A H, Kempf VAJ, et al. MIQ 06b: Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile - Kapitel 4. Elsevier; 2013a.

Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Bergner R, Eckmann C, von Eiff C, et al. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichgewebe, Teil 1 - Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) Band 6a. 2nd ed. Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Bergner R, Eckmann C, von Eiff C, et al., editors. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013b.

Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, Gunnarsson GB, Rikardsdottir H, Kristjansson M, et al. Risk Factors for Acute Cellulitis of the Lower Limb: A Prospective Case-Control Study. *Clin. Infect. Dis.* 2005 Nov 15;41(10):1416–22.

Boden MT. Prevalence of mental disorders and related functioning and treatment engagement among people with diabetes. *J. Psychosom. Res.* 2018 Mar;106:62–9.

Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Lippincott Williams and Wilkins; 2003 Feb 1;23(2):168–75.

Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* American Diabetes Association; 2005. p. 956–62.

Brodt H-R. Antibiotikatherapie - Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Schattauer; 2013.

Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* American Diabetes Association; 2005 Jun 1;54(6):1615–25.

Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO, Langeland N, Skrede S. Early Response in Cellulitis: A Prospective Study of Dynamics and Predictors. *Clin. Infect. Dis.* 2016a;63(8):1034–41.

Bruun T, Oppegaard O, Kittang BR, Mylvaganam H, Langeland N, Skrede S. Etiology of cellulitis and clinical prediction of streptococcal disease: A prospective study. *Open Forum Infect. Dis.* 2016b;3(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

Burekovic A, DizdarevicBostandzic A, Godinjak A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. *Med. Arch.* [Internet]. 2014;68(3):163. Available from: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=161081>

Canizares O, Harman RRM. Clinical tropical dermatology. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975.

Carestia A, Frechtel G, Cerrone G, Linari MA, Gonzalez CD, Casais P, et al. NETosis before and after hyperglycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. Palaniyar N, editor. PLoS One. 2016 Dec 22;11(12):e0168647.

Chaniotakis I, Gartzonika CG, Gaitanis G, Levidiotou-Stefanou S, Bassukas ID. Causality evaluation of bacterial species isolated from patients with community-acquired lower leg cellulitis. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2016 Sep;30(9):1583–9.

Chartier C, Grosshans E. Erysipelas: an update. Int. J. Dermatol. Blackwell Publishing Ltd; 1996 Nov 1;35(11):779–81.

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - Present and future perspectives. Nat. Rev. Endocrinol. 2012. p. 228–36.

Chen T, Xing J, Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function, inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. Exp. Ther. Med. 2017 Nov 6;15(1):909–13.

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. p. 947–50.

Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. Diabetes Care. 2014 Dec 20;37(12):3172–9.

Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015. Dtsch. Diabetes Gesellschaft. 2017.

Dissemond J, Bültemann A, Gerber V, Jäger B, Kröger K, Münter C, et al. Standards des ICW e.V. für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden. Wund Manag. 2017;11(2).

Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): Case-control study. BMJ. 1999;318(7198):1591–4.

Edwards LE, Mezuk B. Anxiety and risk of type 2 diabetes: Evidence from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. J. Psychosom. Res. 2012 Dec;73(6):418–23.

Eells SJ, Chira S, David CG, Craft N, Miller LG. 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 Apr 21;139(4):606–12.

Elkind-Hirsch K, Butler WJ, Bhushan M, Hirsch D, Bhushan R. Clinical experience with the addition of pramlintide in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Mar;31(1):39–40.

Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: Clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin. Infect. Dis.* 1996 Nov;23(5):1091–8.

Fachgruppe Klinische Hygiene und Infektiologie Helios. Handlungsempfehlungen Haut- und Weichteilinfektionen. 2013.

Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. p. 911–20.

Farvid MS, Qi L, Hu FB, Kawachi I, Okereke OI, Kubzansky LD, et al. Phobic anxiety symptom scores and incidence of type 2 diabetes in US men and women. *Brain. Behav. Immun.* 2014 Feb;36:176–82.

Ferreira MT, Manso AS, Gaspar P, Pinho MG, Neves AR. Effect of Oxygen on Glucose Metabolism: Utilization of Lactate in *Staphylococcus Aureus* as Revealed by In Vivo NMR Studies. Horsburgh MJ, editor. *PLoS One.* 2013 Mar 5;8(3):e58277.

Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J. Leukoc. Biol.* 2018 Sep 104(3):525–34.

Fuchs J, Scheidt-Nave C. Faktenblatt zu DEGS1 : Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008 – 2011). Faktenblatt zu DEGS. 2015;1–4.

Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case–control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol. Metab. Syndr. BioMed Central;* 2014 Apr 3;6(1):50.

Garau J, Ostermann H, Medina J, Ávila M, McBride K, Blasi F. 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 Sep;19(9):E377-85.

Garg A, Lavian J, Lin G, Sison C, Oppenheim M, Koo B. Clinical characteristics associated with days to discharge among patients admitted with a primary diagnosis of lower limb cellulitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017 Apr;76(4):626–31.

Gatermann S. Streptokokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann S, Schulz T, editors. *Medizinische Mikrobiol. und Infekt.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 197–211.

Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res. NIH Public Access*; 2010. p. 1058–70.

Gleeson LE, Sheedy FJ. Metabolic reprogramming & inflammation: Fuelling the host response to pathogens. *Semin. Immunol.* 2016. p. 450–68.

De Godoy JMP, Massari PG, Rosinha MY, Brandão RM, Casas ALF. Epidemiological data and comorbidities of 428 patients hospitalized with erysipelas. *Angiology.* 2010 Jul 10;61(5):492–4.

Goettsch WG, Bouwes Bavinck JN, Hering RMC. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2006 Jun 28;20(7):834–9.

Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2004 Aug;104(8):1287–91.

Grinlinton M, Sohn S, Hill A, Zeng I, Wagener J. Clinical characteristics affecting length of stay in patients with cellulitis. *ANZ J. Surg.* 2018 Feb 7;

Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M. Association of C-reactive protein Levels with Fasting and Postload Glucose Levels According to Glucose Tolerance Status. *Arch. Med. Res.* 2014 Jan;45(1):70–5.

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 Jun;158(6):1288–92.

Halpern JS. Fungal infection, not diabetes, is risk factor for cellulitis. *BMJ.* 2012 Sep 4;345:e5877; author reply e5881.

Harris RA, Hardman DT, Brown AR. Cellulitis and the occult diabetic. *Aust. New Zeal. J. Surg.* 1996 Mar;66(3):175–7.

Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. 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 Oct;33(10):1406–14.

Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56:668–77.

Herold G. Innere Medizin 2017. Herold G, editor. Inn. Med. Köln: Herold, Gerd (Verlag); 2016.

Heyer K, Herberger K, Protz K, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen.* 2016 Mar;24(2):434–42.

Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.* 1966 Feb 1;123(2):365–78.

Inaoki M, Inaoki A, Nishijima C. Factors that affect the duration of antimicrobial therapy for cellulitis. *J. Infect. Chemother.* 2018 Apr;24(4):256–61.

Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation. *BMC Infect. Dis.* 2014 May 18;14(1):270.

Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - A mini-review [Internet]. *Gerontology.* 2014 [cited 2018 Sep 2]. p. 189–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457898>

Jenkins TC, Knepper BC, Jason Moore S, Saveli CC, Pawlowski SW, Perlman DM, 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 Dec;9(12):788–94.

Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scand. J. Infect. Dis.* 1986;18(6):519–24.

Jorup-Ronstrom C, Britton S. Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis. *Infection.* 1987;15(2):105–6.

Karimian Azari E, Smith KR, Yi F, Osborne TF, Bizzotto R, Mari A, et al. Inhibition of sweet chemosensory receptors alters insulin responses during glucose ingestion in healthy adults: a randomized crossover interventional study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017 Apr;105(4):1001–9.

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Antimikrobielle Pharmakotherapie und Infektionskrankheiten. 25th ed. Pulheim; 2017a.

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Arzneitherapie in der Dermatologie. 25th ed. Pulheim; 2017b.

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Antibiotika. 25th ed. Pulheim; 2017c.

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Diabetes mellitus Typ 2. 25th ed. Pulheim: Krakow; 2017d.

Karppelin M, Siljander T, Huhtala H, Aromaa A, Vuopio J, Hannula-Jouppi K, et al. Recurrent cellulitis with benzathine penicillin prophylaxis is associated with diabetes and psoriasis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013 Mar 25;32(3):369–72.

Karppelin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, Kere J, Huhtala H, Vuento R, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: A prospective case-control study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010 Jun;16(6):729–34.

Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: Evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999 Aug;34(4):325–7.

Kowall B, Rathmann W, Heier M, Giani G, Peters A, Thorand B, et al. Categories of glucose tolerance and continuous glycemic measures and mortality. *Eur. J. Epidemiol.* 2011 Aug 23;26(8):637–45.

Krasagakis K, Samonis G, Valachis A, Maniatakis P, Evangelou G, Tosca A. Local complications of erysipelas: A study of associated risk factors. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011 Jun;36(4):351–4.

Krasagakis K, Valachis A, Maniatakis P, Krüger-Krasagakis S, Samonis G, Tosca AD. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. *Int. J. Dermatol.* 2010 Sep;49(9):1012–7.

Kuk JL, Brown RE. Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016 Jul;41(7):795–8.

Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of haemolytic streptococci. *J. Exp. Med.* 1933 Mar 31;57(4):571–95.

Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB, Rolandsson O, Overvad K, Forouhi NG, et al. Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: The epic-interact case-cohort study. Patel A, editor. *PLoS Med.* 2012 Jun 5;9(6):17.

Lazzarini L, Conti E, Tositti G, de Lalla F. Erysipelas and cellulitis: Clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J. Infect.* 2005 Dec;51(5):383–9.

Lee M-S. Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. *J. Korean Med. Sci.* 2014 Aug;29(8):1038.

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(5):353–6.

Lewis SD, Peter GS, Gómez-Marín O, Bisno AL. Risk factors for recurrent lower extremity cellulitis in a U.S. Veterans Medical Center population. *Am. J. Med. Sci.* 2006 Dec;332(6):304–7.

Linke M, Booken N. Risk factors associated with a reduced response in the treatment of erysipelas. *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft.* 2015 Mar;13(3):217–25.

Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care.* American Diabetes Association; 1987 Jul 1;10(4):483–6.

Lu H, Bogdanovic E, Yu Z, Cho C, Liu L, Ho K, et al. Combined Hyperglycemia and Hyperinsulinemia-induced Insulin Resistance in Adipocytes is associated with Dual Signaling Defects mediated by PKC- ζ . *Endocrinology.* 2018 Jan 23;

Mahé E, Toussaint P, Lamarque D, Boutchnei S, Guiguen Y. [Erysipelas in the young population of a military hospital]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1999;126(8–9):593–9.

Maier W, Holle R, Hunger M, Peters A, Meisinger C, Greiser KH, et al. The impact of regional deprivation and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in Germany. A pooled analysis of five population-based studies. *Diabet. Med.* 2013 Mar;30(3):e78–86.

Matijasevic M, Dekic N, Kolarevic D, Milosevic S, Tomasevic Z, Jurisic V. Erysipelas in breast cancer patients after the radical mastectomy. *Open Med. SP Versita*; 2012 Jan 1;7(2):149–53.

Mazade MA, Edwards MS. Impairment of type III group B *Streptococcus*-stimulated superoxide production and opsonophagocytosis by neutrophils in diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 2001 Jul;73(3):259–67.

McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez J, Mirzoyev SA, et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. *Arch. Intern. Med.* 2007a. p. 709–15.

McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez JW, Mirzoyev SA, et al. Incidence of lower-extremity cellulitis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 2007b Jul;82(7):817–21.

McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: How great are the risks? *Diabetes Care.* 1995 Feb;18(2):216–9.

Metsch J, Tillil H, Köbberling J, Sartory G. On the relation among psychological distress, diabetes-related health behavior, and level of glycosylated hemoglobin in type I diabetes. *Int. J. Behav. Med.* 1995 Jun;2(2):104–17.

Michael JE, Maier M. Lower extremity ulcers. *Vasc. Med. (United Kingdom).* 2016. p. 174–6.

Min D, Brooks B, Wong J, Salomon R, Bao W, Harrisberg B, et al. Alterations in monocyte CD16 in association with diabetes complications. *Mediators Inflamm.* [Internet]. Hindawi; 2012 Dec 18 [cited 2018 Jan 8];2012:649083. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316106>

Mokni M, Dupuy A, Denguezli M, Dhaoui R, Bouassida S, Armi M, et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: A multicenter case-control study. *Dermatology.* 2006;212(2):108–12.

Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in identifying fatal outcome and deep infections in staphylococcus aureus bacteremia. Póvoa P, editor. *PLoS One.* 2016 May 16;11(5):e0155644.

Morpeth SC, Chambers ST, Gallagher K, Frampton C, Pithie AD. Lower limb cellulitis: Features associated with length of hospital stay. *J. Infect.* 2006 Jan;52(1):23–9.

Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin. Infect. Dis. 2005 Aug 1;41(3):281–8.

Münzel T. Endotheliale dysfunktion: Pathophysiologie, diagnostik und prognostische bedeutung. Dtsch. Medizinische Wochenschrift. 2008. p. 2465–70.

Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway Immunologie. 7th ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2009. p. 81–106.

Musette P, Benichou J, Noblesse I, Hellot MF, Carvalho P, Young P, et al. Determinants of severity for superficial cellulitis (erysipelas) of the leg: A retrospective study. Eur. J. Intern. Med. 2004 Nov;15(7):446–50.

Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetol. und Stoffwechsel. 2017;

Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes. 1978 Sep;27(9):889–94.

Nordström P, Pedersen NL, Gustafson Y, Michaëlsson K, Nordström A. Risks of myocardial infarction, death, and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes. JAMA Intern. Med. American Medical Association; 2016 Oct 1;176(10):1522–9.

Oh CC, Ko HCH, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: A systematic review and meta-analysis. J. Infect. Elsevier; 2014. p. 26–34.

Packer CF MB. Ulcer, Diabetic. StatPearls Publ. LLC. StatPearls Publishing LLC; 2018.

Paixiao L, Caldas J, Kloosterman TG, Kuipers OP, Vinga S, Neves AR. Transcriptional and metabolic effects of glucose on Streptococcus pneumoniae sugar metabolism. Front. Microbiol. 2015 Oct 7;6(OCT):1041.

Pasquale TR, Trienski TL, Olexia DE, Myers JP, Tan MJ, Leung a K, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on patients with acute bacterial skin and skin structure infections. Am. J. Health. Syst. Pharm. 2014;71(13):1136–9.

Paul-Ehrlich-Gesellschaft. S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. 2017; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018-1.pdf

Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* John Wiley & Sons, Ltd.; 2007. p. 3–13.

Pereira De Godoy JM, Azoubel LMO, De Fátima Guerreiro Godoy M. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2009 Jun;18(2):63–5.

Petermann F, Noeker M, Bode U. Psychologie chronischer Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Psychologie Verlags Union München Weinheim; 1987.

Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, Braun-Falco O. Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6th ed. Springer Verlag; 2015.

Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: A prospective observational study. *Crit. Care.* 2006;10(2):R63.

Quirke M, Ayoub F, McCabe A, Boland F, Smith B, O'Sullivan R, et al. Risk factors for nonpurulent leg cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2017. p. 382–94.

Rink L, Kruse A, Haase H. Immunologie für Einsteiger. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2015.

Robert Koch-Institut I. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz. 2012;55(10):1311–54.

Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016 Sep 15;194(6):681–91.

Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: A case-control study. *Dermatology.* 2004;209(4):301–7.

Ben Salah H, Siala W, Maaloul I, Bouzid F, Frikha M, Daoud J. Erysipelas after breast cancer treatment. *La Tunisie médicale*. 2002 Aug;80(8):465–8.

Sams WM, Lynch PJ. Principles and practice of dermatology. 1st ed. Sams M, Lynch P, editors. New York; 1990.

Schipf S, Ittermann T, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, et al. Regional differences in the incidence of self-reported type 2 diabetes in Germany: Results from five population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *J. Epidemiol. Community Health*. 2014 Nov;68(11):1088–95.

Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose Restriction Extends *Caenorhabditis elegans* Life Span by Inducing Mitochondrial Respiration and Increasing Oxidative Stress. *Cell Metab*. 2007 Oct;6(4):280–93.

Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2011 Sep;38(3):243–8.

Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: Diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clin. Infect. Dis*. 1996 Nov;23(5):1162–4.

Shah, B.R., Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):510–3.

Sinikumpu SP, Auvinen J, Jokelainen J, Huilaja L, Puukka K, Ruokonen A, 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 Aug 22;7(1):9125.

Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabet. Med*. 2004 Jul;21(7):705–9.

Smith ME, Robinowitz N, Chaulk P, Johnson K. Comparison of chronic wound culture techniques: swab versus curetted tissue for microbial recovery. *Br. J. Community Nurs*. 2014 Sep;19(Sup9):S22–6.

Smolle J, Kahofer P, Pfaffentaler E, Kerl H. Risikofaktoren für das Auftreten von lokalen Komplikationen beim Erysipel. *Der Hautarzt*. 2000 Jan 21;51(1):14–8.

Spatz M, Eibl N, Hink S, Wolf HM, Fischer GF, Mayr WR, et al. Impaired primary immune response in type-1 diabetes. Functional impairment at the level of APCs and T-cells. *Cell. Immunol.* 2003 Jan;221(1):15–26.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993 Feb;16(2):434–44.

Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. 2014.

Stirban A. Die Bedeutung von AGEs und ROS bei Atherosklerose. *Herz.* Urban and Vogel; 2010. p. 170–80.

Stöckl D, Rückert-Eheberg IM, Heier M, Peters A, Schipf S, Krabbe C, 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. Jia Z, editor. *PLoS One.* 2016 Jun 8;11(6):e0156736.

Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. 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(4).

Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016;

Tay EY, Fook-Chong S, Oh CC, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. Cellulitis Recurrence Score: A tool for predicting recurrence of lower limb cellulitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015 Jan;72(1):140–5.

Thimmappaiah Jagadeesh A, Prakash PY, Karthik Rao N, Ramya V. Culture characterization of the skin microbiome in Type 2 diabetes mellitus: A focus on the role of innate immunity. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017 Dec;134:1–7.

Thomas L. Labor und Diagnostik. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt: TH-Books-Verlagsgesellschaft; 2016.

Turina M, Fry DE, Polk HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit. Care Med.* 2005. p. 1624–33.

Valdes KM, Sundar GS, Belew AT, Islam E, El-Sayed NM, Le Breton Y, et al. Glucose Levels Alter the Mga Virulence Regulon in the Group A Streptococcus. *Sci. Rep.* 2018 Dec 21;8(1):4971.

Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann. Med.* Taylor & Francis; 1996 Jan 8;28(5):419–26.

Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes*. American Diabetes Association; 1997 Sep 1;46 Suppl 2(Supplement_2):S19-25.

Wever RM, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 1998;97(1):108–12.

Wijayaratna SM, Cundy T, Drury PL, Sehgal S, Wijayaratna SA, Wu F. Association of type 2 diabetes with prolonged hospital stay and increased rate of readmission in patients with lower limb cellulitis. *Intern. Med. J.* 2017 Jan;47(1):82–8.

World Health Organization. Body mass index - BMI [Internet]. World Health Organization; 2018. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

Xavier W, Sukumaran MT, Varma AK, Kumar H, Chellan G. Emergence of multi drug resistant bacteria in diabetic patients with lower limb wounds. *Indian J. Med. Res.* Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2014 Sep;140(3):435–7.

Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. p. 901–16.

Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017. p. 106–16.

12 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik für die Idee zu dieser Doktorarbeit, die persönliche Betreuung meiner Arbeit und seine Unterstützung bei allen aufkommenden Fragen und Problemen.

Ich danke ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. habil. Stefan Schneider für seinen Anteil an der Arbeit.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Jörg-Martin Pönnighaus. Er hat mich in besonderem Maße zu dieser Arbeit motiviert. Sein Lebenswerk war stets ein enormes Vorbild und bestärkt mich in meiner täglichen Arbeit sowie der Zeit und Mühe für diese Dissertation. Die zahlreichen Stunden und Diskussionen über Formulierungen waren ein Lebenselixier und seine Ideen immer auf den Punkt.

Frau Sylvie Glöß für den finalen Feinschliff und ihre fortwährende mentale Unterstützung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Ich danke an dieser Stelle Herrn Ronny Wilhelm im Controlling des Helios Vogtland-Klinikums, der nie verzweifelte, wie groß und häufig auch immer die Anfragen zur Datenauswertung ausfiel.

Für immerwährende interessante Gespräche danke ich unserem Diabetesberater Herrn Stephen-Gundolf Möller, der mir die Thematik des Diabetes mellitus immer wieder mit Begeisterung näher brachte.

Für einen engen und intensiven Austausch danke ich Frau Dr. med. Claudia Wetzel, Frau Dipl.-Med. Roswitha Tauchnitz-Hiemisch und Herrn Dr. med. Philipp Kayßer. Ein reger Austausch über Mikrobiologische Themen und die kontroversen Diskussionen der Antibiotikatherapien waren ein fester Bestandteil der Arbeit.

Ich danke Dr. rer. nat. Alice Eickenscheidt und Dr. rer. nat. Max Eickenscheidt, die als *einzig*e richtige Doktoren in unserer Familie mich durch ihren externen Blick immer wieder auf den Boden der Tatsachen zurück brachten. Ihre Motivation und immer offenen Ohren für die basalen, kleinen und großen Probleme waren wunderbar.

Herzlichen Dank meinem Ehemann Mike für die 24h Betreuung in Computerfragen und objektiven Anmerkungen sowie der ganzen restlichen Familie für das Verständnis und die Zeit, die mir ermöglicht hat, diese Arbeit fertig zu stellen.

13 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt, und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

15 Anhang

Tab. 27 Relevante Studien und Veröffentlichungen der Literaturzusammenfassung

CC = case-control Study; R= retrospective, P=prospective; MC= Multicenter, SC= Single center,; OR= Odds ratio, CI = Konfidenzintervall

▲ = alle Studien die in der Meta-Analyse von Quirke et al. 2017 eingeschlossen wurden.

Autor	Land	Patientenkollektiv	Grundaussage Paper/ Komorbiditäten bzw. Besonderheiten
(Akkus et al. 2016)	Pakistan	227 Pat. 46 Diabet. Fuß	Tinea Pedis / Onychomykose bei Diabetischen Ulzerationen
(Baddour 2001)	USA	Zusammenfassung versch. Veröffentlichungen	keine Aussage zu DM; Hautbarrierestörung Risiko für Rezidiv Erysipel
(Baddour and Bisno 1984)	USA	9 Patienten mit Erysipel nach Entnahme für kard. Bypass am Bein	Mykose Risikofaktor für Erysipel
(Bartholomeeusen et al. 2007)	R, Praxen; Belgien	Amb Patienten, 40-65J / >65J, Erysipele und Rezidive Nur DM ohne Insulin OR 2,78 [1,67-4,64] für >65J Erst-Erysipel, sonst nicht signifikant	Nicht-Insulinpflichtiger DM Risikofaktor für Erysipel bei Patienten >65J
(Bjornsdottir et al. 2005) ▲	CC, P, SC; Island	100 erw. hospitalisierte Pat. US Erysipele / 200 hospitalisierte Kontrollen mit chronischen Herz, Darm, LungenKH) (DM 11% vs 11,5%) OR 0,95 [95%CI 0,46-2,00]	Keine Aussage zu DM; prädisponierende Faktoren wie Mykose, Ulcera, hoher BMI und vorrangegangene Erysipele
(Bruun et al. 2016a)	P, SC, Norwegen	216 erw. Hospitalisierte Pat.; DM P >0,05	DM kein Faktor für schlechteres Ansprechen
(Bruun et al. 2016b)	P, SC, Norwegen	216 Pat hospitalisiert Fokus auf Mikrobiologie	DM kein assoz. Fakor um an einer Beta-häm oder A - Streptokokken Infekt zu erkranken
(Cox 2006)	UK	171 Patienten	keine Aussage zu DM Lymphödem RF für Erysipel/Rezidiv
(De Godoy et al. 2010)	SC, P, Brasilien	428 Patienten, DM 41,6% Kein OR	DM "assoziiert"
(Dupuy et al. 1999) ▲	CC, P, MC; Frankreich	167 Pat, 294 Kontrollen, Beinerysipele OR 1,7 [95% CI 0,82-3,5]	DM kein Assoziation zu Bein-Erysipel
(Eells et al. 2011)	CC, P, SC; USA	50 hospitalisierte, 100 Kontrollen DM 38% vs 18% OR 3,3 [95%CI 1,4-7,8] p=0,007	DM ist ein Risikofaktor für ein Erysipel
(Fantuzzi 2005)			BMI Risikofaktor für Erysipel

(Garau et al. 2013)	R, MC, Europa (REACH Studie)	1995 erw. Hospitalisierte Pat mit complicated skin an soft tissue infections (cSSTI) DM 33,9%	Komorbiditäten (DM nicht explizit einzeln abgebildet) höheres Risiko TV/RP, öfter AB Wechsel längerer Aufenthalt ect.; DM häufigste Komorbidität
(Garg et al. 2017)	R, MC, USA	3692 Pat, 4224 Erysipele DM 44,9% OR 0,9 [95%CI 0,82-0,98]	DM kein RF aber Faktor für verlängerten Aufenthalt
(Grinlinton et al. 2018)	R, SC, NZL	201 Pat.; p= 0,012	DM Faktor für verlängerten KH-Aufenthalt
(Halpern 2012)	UK	Nur Kommentar zu einer Veröffentlichung (oft zitiert)	Mykose Risiko für Erysipel, DM kein Risiko
(Halpern et al. 2008) ▲	CC, P, SC; UK	150 Pat >16J; US Erysipel OR 1,0 [95% CI 0,65-1,54]	DM kein Risikofaktor für US-Erysipel
(Inaoki et al. 2018)	SC, P, Japan	102 Pat, US Erysipele, nur Cefazolin Gabe p=0,0021	Verlängerte iv Gabe bei DM
(Inghammar et al. 2014)	SC, R, Schweden	502 erw. hospitalisierte Patienten (357 Erst-Erysipele, 145 Rezidive) OR 0,9 [95% CI 0,5-1,7] p=0,82	DM kein Risikofaktor für ein Rezidiv
(Jenkins et al. 2014)	R, MC, USA	770 Pat. Mit Erysipel/Abszess	DM kein Unterschied an Bakterien Isolaten
(Jorup-Ronstrom and Britton 1987)	R, SC; Schweden	41 Pat, 1 mit DM, 6 mit DM + Rezidiv	Keine Assoz., DM aber prädisponierender Faktor
(Karppelin et al. 2010) ▲	CC, P, SC; Finnland	90 hospitalisierte erwachsene Pat, 90 Normalbev. als Kontrolle OR 1,7 [95% CI 0,6-4,6]	DM kein prädisponierender Faktor; Zusammenhang zu BMI>30 und Hautbarriereschäden
(Karppelin et al. 2013)	R, Befragung, Finnland	398 Patienten mit Rezidiv Prophylaxe und 8005 Kontrollpatienten OR 1,65 [95%CI 1,22-2,25]	DM assoziiert mit Rezidiven
(Koutkia et al. 1999)	P, SC, USA	62 hospitalisierte erw. Pat. DM 50%!	DM häufigste KoFaktor beim hospitalisierten Erysipel
(Krasagakis et al. 2010)	R, SC, Griechenland	145 Pat; DM 18% P= 0,74	DM kein Risikofaktor für lokale Komplikationen oder Erysipel an sich
(Krasagakis et al. 2011)	R, SC, Greece	145 Pat. mit kompliziertem Verlauf bei Erysipelen	BMI ist RF für komplizierten Verlauf
(Legge et al. 2008)	USA	80 Pat.; 50% DM	DM mehr Tinea pedis
(Lewis et al. 2006)	CC, R, SC; USA	47 US Rezidiv Pat., 98 Kontrollen OR 1,54 [95%CI 0,7-3,39] p=0,279	DM kein Risikofaktor für Rezidive
(Linke and Booken 2015)	R, SC, D'tland	98 Pat 9-90J. hospitalisiert Nur 9 Erysipele = 1%	DM kein Faktor für das verminderte Ansprechen beim Erysipel
(McNamara et al. 2007a)	R, SC; USA	176 Pat US Erysipele	keine Aussage zu DM
(Mokni et al. 2006) ▲	MC, CC, P, Tunesien	114 Pat, 208 Kontrollen OR 1,43[95% CI 0,76-2,86]	DM kein RF Hautbarrierestörung RF
(Morpeth et al.	SC, P,	51 erw hospitalisiert Pat	DM kein Einflussfaktor bzgl.

2006)	Neuseeland	US Erysipele DM14% DM	Länge des KH-Aufenthaltes
(Muller et al. 2005)	P, Hausärzte, Niederlande	705 DMI + 6712 DMII vs. 18911 kDM mit Bluthochdruck OR 1,33[95% CI 1,15-1,54]	DM mit erhöhtem Risiko für Hautinfektionen – Erysipel nicht abgetrennt
(Musette et al. 2004)	R, SC, France	167 Pat hospitalisiert, <u>nur 22!</u> US-Erysipele OR 4,3 [95% CI 1,4-13,3] p=0,01	DM assoziiert mit Schwere der Erkrankung, v.a. <u>entgleister</u> DM
(Quirke et al. 2017)	<u>Meta- Analyse</u> ▲	nur US-Erysipele Über alle 6 ausgewerteten Studien (▲): OR 1,19[95%CI 0,92-1,47] P=0,22	DM ist nicht assoziiert, eine Prädispositionsrolle wird eingeräumt
(Roujeau et al. 2004)▲	CC, P, MC; UK	243 Pat US Erysipel, 467 Kontrollen OR 1,07 [95% CI 0,67-1,7]	DM kein RF Mykose RF für Erysipel
(Seaton et al. 2011)	P, "Praxen", UK	963 Pat die iv AB in Praxis DM 8% OR 1,24 [95%CI 1,06-1,45] p=0,007	DM RF für schlechteres Ansprechen der ambulanten Therapie
(Shah, B.R., Hux 2003)	R, Canada	513749 Pat mit bzw ohne DM (2 verschiedene Erhebungen) OR 1,81[99% CI 1,76-1,86] OR 1,85 [99% CI 1,8-1,91]	DM Risikofaktor für Infektion/Erysipel
(Sinikumpu et al. 2017)	Finnland	1849 Patienten OR 2.5 [95% CI 1.3-4.9]	Mykosen als Zeichen für einen okkulten DM
(Smolle et al. 2000)	R, CC, SC, Öreich	766 erw. hospitalisierte Pat DM 17,4%	DM Risikofaktor für einen komplizierteren Verlauf und Prädispositionsfaktor für Erysipel
(Suaya et al. 2013)	R, MC über 14 Staaten USA	129006 Pat (0-64J) DM 65% p<0,1	DM ist Risiko für Hospitalisierung und Komplikationen beim Erysipel und für Sepsis
(Tay et al. 2015)	R, Singapur	225 Pat; DM 33%DM OR 1,5 [95%CI 0,857-2,61] p=0,155	Kein Zusammenhang DM
(Wijayaratna et al. 2017)	R, CC, SC, Neuseeland	4600 Pat; US Erysipele DM 22% RezidivRisiko DM: P<0,001 bis p=0,046 je nach Altersgruppe	DM RF für Rezidiv DM Aufenthalt länger; höhere Hospitalisierungsrate
(Yosipovitch et al. 2007)	USA	Adipositas verändert die Hautbarriere	Keine Aussage zu DM BMI im Zusammenhang zu verschiedenen Dermatosen/Infekten