

Interessenkonflikt
Keiner.

Mikroorganismen des Zehenzwischenraums – Bedeutung für das Beinerysipel Microorganisms of the toe web and their importance for erysipelas of the leg

Dominik-Patrick Müller¹,
Reinhard Hoffmann²,
Julia Welzel¹

(1) Klinik für Dermatologie und
Allergologie, Klinikum Augsburg
(2) Institut für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie und Umwelthygiene,
Klinikum Augsburg

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit Jahren verzeichnet man in Deutschland einen stetigen Anstieg der Erysipelinzidenz. Betroffene Patienten weisen häufig auch Defekte der Hautbarriere, verursacht durch Mikroorganismen, auf. Ziel dieser nicht-interventionellen Fall-Kontroll-Studie war es, einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Tinea pedis interdigitalis beziehungsweise der bakteriellen Flora des Zehenzwischenraums und dem Beinerysipel sowie eine eventuelle Interaktion der Mikroorganismen untereinander zu untersuchen.

Patienten und Methodik: Das Patientenkollektiv umfasste 150 Patienten, verteilt auf drei gleich große Gruppen, eine retrospektive sowie prospektive Erysipelgruppe (EG = rEG + pEG) und eine Kontrollgruppe (KG).

Ergebnisse: 51 % der Erysipel- sowie 32 % der Kontrollpatienten litten unter einer Tinea pedis interdigitalis. Zwar ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Erysipel, jedoch mit dessen Rezidivierung. *Staphylococcus aureus* (EG: 30,34 %; KG: 3,23 %) und die apathogenen aeroben Keime (EG: 28,09 %; KG: 80,65 %) zeigten in allen statistischen Analysen der mikrobiellen Flora des Zehenzwischenraumes eine signifikante Assoziation mit dem Erysipel. Bei *Staphylococcus aureus* war diese positiv, bei den apathogenen Keimen hingegen negativ.

Schlussfolgerungen: Diese Studie konnte einen Zusammenhang zwischen den Mikroorganismen des Zehenzwischenraumes und dem Beinerysipel belegen, wobei die bakterielle Flora für das Erysipel an sich und die Tinea pedis interdigitalis für die Rezidiventstehung maßgeblich war.

Summary

Background: There has been a steady increase of the incidence of erysipelas in Germany in the recent past. Aggrieved patients also often have defects in the cutaneous barrier, which are caused by microorganisms. The aim of this non-interventional case-control study was to investigate a possible interrelationship between interdigital tinea pedis respectively bacteria of the toe web and erysipelas of the leg and a potential interaction among the microorganisms themselves.

Materials and methods: The patient population contained 150 people equally distributed among three groups, one retrospective and one prospective erysipelas group (EG = rEG + pEG) plus one control group (KG).

Results: 51 % of the erysipelas patients and 32 % of the control group suffered from interdigital tinea pedis. Recurrence of the erysipelas showed significant association with interdigital tinea pedis, but not so erysipelas. *Staphylococcus aureus* (EG: 30,34 %; KG: 3,23 %) and non-pathogenic aerobic germs (EG: 28,09 %; KG: 80,65 %) were significantly associated with erysipelas in each statistical analysis. *Staphylococcus aureus* showed a positive, the non-pathogenic aerobic germs a negative association.

Conclusions: This study could prove an association between the microorganisms of the toe web and erysipelas of the leg. Erysipelas itself is influenced to a great extent by the bacterial flora, its recurrence by interdigital tinea pedis.

Einleitung

War die Inzidenz des Erysipels Mitte des letzten Jahrhunderts in Deutschland noch rückläufig, konnte man in den letzten zwei Jahrzehnten einen deutlichen Anstieg und eine Verlagerung der Prädilektionsstelle vom Gesicht zum Bein beobachten [1–4]. Die Mehrheit der Erysipelpatienten weist ein fortgeschrittenes Alter sowie diverse Begleiterkrankungen auf. Neben Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Adipositas, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sind auch Onychomykose und Tinea pedis interdigitalis zu nennen. Gerade letzterer wird bescheinigt, einer der großen Risikofaktoren für die Erysipelgenese zu sein [5].

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die Tinea pedis interdigitalis das Erysipel beeinflusst und in welchem Umfang die bakterielle Besiedelung des Zehenzwischenraumes mit der Tinea pedis interdigitalis beziehungsweise dem Erysipel assoziiert ist.

Patienten und Methodik

Patientenkollektiv

Die Kohorte (n = 150) der vorliegenden Studie verteilte sich auf drei gleich große Gruppen (n = 50). Das retrospektive Erysipelkollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2011 und Januar 2012 an der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Klinikums Augsburg wegen eines Beinerysipels in Behandlung befanden. Die Auswahl erfolgte nach dem Zufallsprinzip, ohne vorherige Begutachtung der Patientenakten.

Die Erfassung der prospektiven Gruppen (prospektive Erysipel- und Kontrollgruppe) fand von Juli 2012 bis Juli 2013 ebenfalls an der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Klinikums Augsburg statt. Diese Patienten wurden

erst nach erfolgter Aufklärung und Einverständniserteilung in das Studienkollektiv aufgenommen. Es handelte sich um eine nicht-interventionelle, diagnostische Studie, die die Patientenbehandlung nicht beeinflusste. Die Datenauswertung erfolgte strikt anonymisiert.

Die Erysipelgruppe (n = 100) bestand aus einer retro- und einer prospektiven Fraktion. Einziges Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Beinerysipels. Bei allen Patienten lag der Befund des mykologischen Nativpräparates vor. Dahingegen konnte die mikrobiologische Keimuntersuchung im retrospektiven Kollektiv neunmal und im prospektiven zweimal nicht zur Auswertung herangezogen werden. Die Kontrollgruppe bestand aus 50 Patienten. Einschlusskriterium hier war zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes eine Neoplasie im Gesicht und eine negative Erysipelanamnese. Die Resultate des Nativpräparates lagen auch bei der Kontrollgruppe vollständig vor. Die Keimanalyse lieferte in 31 Fällen auswertbare Ergebnisse.

Untersuchungsmethoden

Der Nachweis von Pilzelementen im Zehenzwischenraum erfolgte mittels eines mykologischen Nativpräparates. Dabei wurde die Entnahmestelle vor Gewinnung der Hautschuppen desinfiziert. Anschließend wurden die Proben mit Kalilauge und Methylenblau vorbehandelt und auf einem Glasobjektträger unter dem Mikroskop auf Hyphen und Sporen analysiert. Zwar lassen sich mit dem mykologischen Nativpräparat Dermatophyten nicht spezifisch nachweisen, aufgrund unseres klinischen Erfahrungswertes gehen wir jedoch davon aus, dass es sich bei einem positiven Nativpräparat aus dem Zehenzwischenraum in der Regel um Dermatophyten handelt.

Diese Untersuchungsmethode zeigte in einer hauseigenen Studie von Rothmund et al., in der sechs verschiedene diagnostische Methoden zum Nachweis einer Onychomykose

verglichen wurden, eine Sensitivität von 74,4 % sowie eine Spezifität von 76,2 % [6]. Vor dem Hintergrund dieser Studie verglichen wir den Befund des mykologischen Nativpräparates zehn zufällig ausgewählter Proben mit dem der Polymerasekettenreaktion (PCR).

Das Labor amplifizierte hierfür ein 184 bp-Segment der hypervariablen V4-Domäne der *small ribosomal subunit* des 18S-rRNA-Gens. Man wählte als Primer DH1L und DH1R. Die Identifikation der DNA-Fragmente erfolgte mittels der Agarose-Gelelektrophorese. Anschließend wurde eine Pan-Dermatophyten-PCR mit den Primern panDER-1 und panDER-2 durchgeführt. Erhielt man einen positiven Dermatophyten-Befund, erfolgte die weitere Klassifikation für den *Trichophyton mentagrophytes* mittels der Primer Tment-F und Tment-R und für den *Trichophyton rubrum* durch die Primer Trub-1 und Trub-2. Eine Multiplex-PCR erfolgte zur qualitativen Bewertung der isolierten DNA.

Für die Keime des Zehenzwischenraumes wurden als Nährmedien Blut-, Kochblut-, MacConkey-Agar und Thio glycollat-Flüssigbouillon verwendet. Die Bebrütung erfolgte über 48 Stunden bei 36 ± 1 °C. Die Differenzierung erfolgte mittels mikrobiologischer Standardverfahren. Eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Keime, Corynebakterien, Koagulase-negative Staphylokokken und/oder α -hämolisierende Streptokokken wurden als „apathogene aerobe Keime“ vom mikrobiologischen Labor klassifiziert. Ein alleinig vorkommender Erreger wurde separat gelistet. Um eine eventuelle statistische Verzerrung zu vermeiden, wurden die Proben ohne Angabe von Diagnose und Gruppenzugehörigkeit der Patienten an das mikrobiologische Labor des Klinikums Augsburg eingeschendet.

Statistik

Die erfassten Daten dienten zur Bestimmung des arithmetischen Mittels, der Standardabweichung, absoluter und relativer Häufigkeitsverteilung sowie Spezifität und Sensitivität. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Befundes bei einem nicht infizierten Patienten an [7]. Die Sensitivität zeigt den prozentualen Anteil der positiven Befunde an allen tatsächlich Erkrankten [8, 9]. Die oben erwähnte PCR diene sowohl zur Bestimmung der Sensitivität als auch der Spezifität. Zur statistischen Erfassung etwaiger Assoziationen zwischen dem Erysipel, der Tinea pedis interdigitalis sowie der bakteriellen Flora des Zehenzwischenraumes wurden der bivariate zweiseitige Fisher-exact-Test ($p \leq 0,001$, hochsignifikant; $p \leq 0,01$, sehr signifikant; $p \leq 0,05$, signifikant), das Quotenverhältnis (odds ratio) sowie die logistische Regression herangezogen (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Die logistische Regression, ein multivariates Verfahren, sollte es ermöglichen, Störfaktoren zu reduzieren, um ein unverfälschtes Ergebnis zu erhalten [9, 10].

Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter des Erysipelkollektivs betrug $67 \pm 16,8$ Jahre, das der Kontrollgruppe $73,2 \pm 9,4$. Vierzig Prozent der Patienten ($n = 60$) waren weiblich. Das Erysipel befand sich in 93 % der Fälle am Unterschenkel. Einundfünfzig Prozent der Erysipel-, jedoch nur 10,7 % der Kontrollpatienten wiesen eine Tinea pedis interdigitalis auf. Der Fisher-exact-Test ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Tinea pedis interdigitalis und dem Erysipel ($p = 0,0363$ und Quotenverhältnis 2,21) sowie dessen Rezidivierung ($p = 0,0091$ und Quotenverhältnis 2,99). Des Weiteren fand man einen sehr signifikanten Zusammenhang zwischen Tinea pedis interdigitalis und einer Zehenzwischenraum-Mazeration ($p = 0,0019$). Durch die PCR wurde die Aussagekraft des mykologischen Nativpräparates überprüft. Man erhielt eine Spezifität von 66,7 % und Sensitivität von 71,4 %. Die Resultate der mikrobiellen Analyse der neun Keime mit dem geringsten p-Wert sind in Abbildung 1 zu sehen.

Zusätzlich zu obigen bivariaten Analysen wurde noch die multivariate logistische Regression angewandt. Dabei wurde neben den signifikantesten Keimen auch die Tinea pedis interdigitalis berücksichtigt. Durch dieses Procedere versuchte man herauszufinden, ob nur Bakterien oder nur die Tinea pedis interdigitalis beziehungsweise beide einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Erysipel und/oder dessen Rezidivierung haben. Auch sollte auf diese Weise gewährleistet werden, dass eventuelle Verzerrungen des Ergebnisses durch Überlagerung verschiedener Einflussparameter verhindert beziehungsweise soweit als möglich minimiert werden. Es zeigten sich in der multivariaten Analyse nur apathogene aerobe Keime ($p = 0,0406$; OR 0,25; negative Assoziation) und *Staphylococcus aureus* ($p = 0,0276$) als signifikant mit dem Erysipel assoziiert (Abbildung 2). Allein die Tinea pedis interdigitalis wies hingegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Erysipelrezidiv auf ($p = 0,0475$).

Diskussion

Der Einfluss der Tinea pedis interdigitalis auf das Beinerysipel wird kontrovers diskutiert. So betont die Studie von Roujeau et al. deren besondere Bedeutung für das Erysipel, da sie einerseits einen hochsignifikanten Zusammenhang mit diesem habe, andererseits gut therapierbar sei [11]. Dagegen sehen andere Autoren sie nur als einen unter vielen Risikofaktoren an [12]. Björnsdóttir et al. [13] erachten diese sogar als lediglich scheinbar signifikanten Risikofaktor, der sich allein bei Nichtbeachtung der bakteriellen Flora verifizieren lasse. Die vorliegende Studie geht in weiten Teilen mit den obigen Ansichten konform. Es zeigte sich in der bivariaten statistischen Auswertung unter anderem ein signifikanter Zusammenhang

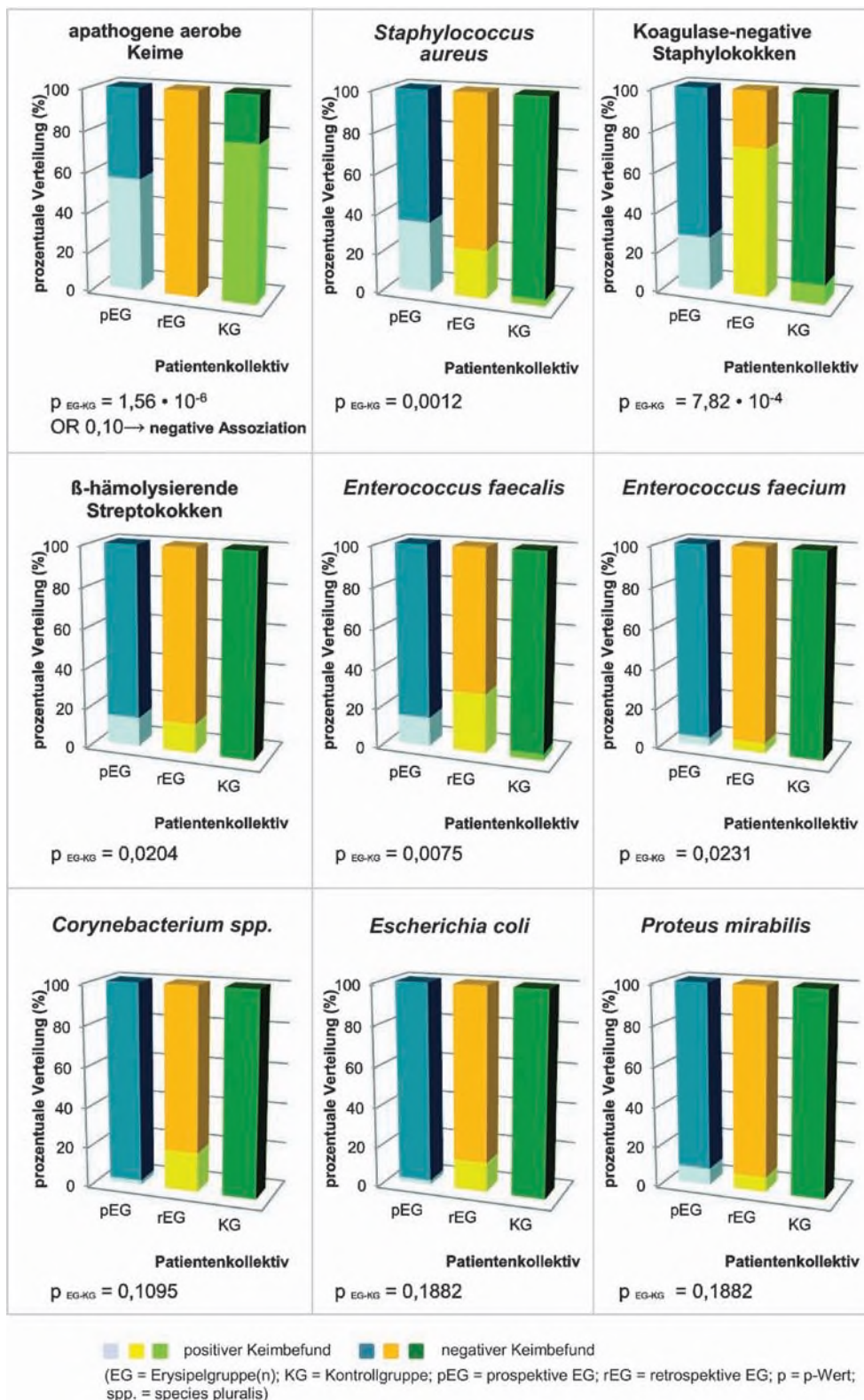


Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung positiver und negativer Keimbefunde (fast) signifikanter Keime in den einzelnen Gruppen sowie Ergebnisse des Fisher-exact-Tests (Nullhypothese: gleiche Keimstruktur bei Erysipelgruppen und Kontrollgruppe).

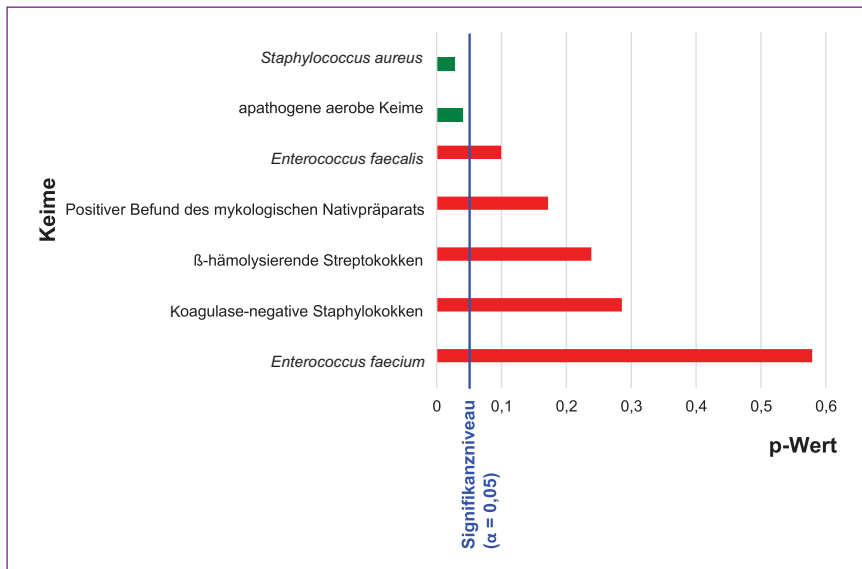


Abbildung 2 Logistische Regression zum Ausschluss von Konfundierungseffekten der sechs signifikantesten Keime und des mykologischen Nativpräparatbefundes aller Gruppen.

zwischen Erysipel und Tinea pedis interdigitalis ($p = 0,036$). Im Gegensatz dazu kristallisierten sich in der multivariaten Analyse, ganz im Sinne von Björnsdóttir et al. [13], die Bakterien und nicht die Tinea pedis interdigitalis als Hauptrisikofaktor für das Erysipel heraus.

Eine Analyse der gesamten mikrobiellen Flora hinsichtlich ihres Einflusses auf die Erysipelrezidivierung ergab ein anderes Bild. Bei bivariater Betrachtungsweise bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Rezidiven und Vorhandensein einer Tinea pedis interdigitalis ($p = 0,0091$; Quotenverhältnis 2,99), welcher auch in der nachfolgenden multivariaten Analyse mit einem p-Wert von 0,0475 als statistisch signifikant verifiziert werden konnte. Dies steht im Einklang mit den Studien von Lewis et al. [14] und Pavlotsky et al. [15], die auf die Bedeutung der Tinea pedis bei der Erysipelrezidivierung in ihren Publikationen hinweisen.

Die bakterielle Besiedelung eines an einem Erysipel erkrankten Beines war schon mehrfach Gegenstand von Studien. Klassischerweise werden β-hämolisierende Streptokokken als Erreger des Erysipels angesehen [6]. Chartier et al. [16] untersuchten deshalb die vermuteten Eintrittspforten auf deren Vorhandensein und erhielten in 26,9 % positive Resultate. Lazzarini et al. analysierten die mikrobielle Besiedelung von Wunden am ipsilateralen Bein. Dabei wurden *Staphylococcus aureus* (28,26 %) und β-hämolisierende Streptokokken (11,96 %) am häufigsten nachgewiesen [17]. Auch Jorup-Rönström [18] und Eriksson et al. [19] fiel eine Häufung von *Staphylococcus aureus* innerhalb ihres Erysipelkollektivs auf.

In dieser Studie zeigte sich im zweiseitigen Fisher-exact-Test eine positiv signifikante Assoziation des Erysipels mit

Staphylococcus aureus, Koagulase-negativen Staphylokokken, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* und β-hämolisierenden Streptokokken. *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken und *Enterococcus faecium* waren dabei sogar hochsignifikant, die β-hämolisierenden Streptokokken jedoch „nur“ signifikant. Das Ergebnis der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Tinea pedis interdigitalis ging in dieselbe Richtung. Einzig *Staphylococcus aureus* erreichte hier einen p-Wert kleiner 0,05.

Aufmerksamkeit verdient ebenfalls die Tatsache, dass die apathogenen aeroben Keime sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse mit dem Erysipel signifikant negativ assoziiert waren ($OR_{\text{bivariat}} 0,10$ und $OR_{\text{multivariat}} 0,25$), das heißt, man fand diese viel häufiger in der Kontrollgruppe als in der Erysipelkohorte. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass eine physiologische, apathogene Mischflora wie in der Mundhöhle oder im Gastrointestinaltrakt einen protektiven Effekt ausübt.

Bei dieser Studie wurde darauf geachtet, statistische Verzerrung und Konfundierungseffekte so gering wie möglich zu halten, unter anderem durch Einsenden der mikrobiologischen Abstriche ohne Diagnoseangabe und zusätzliche multivariate Analysen (logistische Regression). Eine potenzielle statistische Verzerrung könnte jedoch dadurch zustande gekommen sein, dass die mykologischen Nativpräparate von verschiedenen Personen ausgewertet wurden. Auch könnten unter Umständen die Daten der retrospektiven Gruppe fehlerbehaftet sein, da sie allein auf Patientenakten basieren. Betrachtet man das fortgeschrittene Alter unseres Patientenkollektivs ist nicht sicher, inwieweit dieses als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung anzusehen ist, vor allem in Hinblick auf Begleiterkrankungen und den Immunstatus.

Schlussfolgerungen

Als Quintessenz vorliegender Studie kann man festhalten: Die β -hämolyisierenden Streptokokken, Haupterreger des Erysipels [5], spielen als alleiniger Keim im Zehenzwischenraum keine große Rolle. Von größerer Wichtigkeit scheint die Präsenz von *Staphylococcus aureus* und Enterokokken zu sein. Zwar verpasste der Erreger *Enterococcus faecalis* in der multivariaten Analyse knapp den Signifikanzbereich, da der durch Enterokokken verursachte Anteil der Hautinfektionen jedoch gegenwärtig zunimmt [20], sollten die Enterokokken in die Diagnostik einbezogen werden.

Vorliegende Studie legt nahe, dass die Tinea pedis interdigitalis eine große Rolle bei der Rezidivierung des Beinerysipels spielt. Ob dies nun durch die Beschädigung der Hautintegrität (Zehenzwischenraum-Mazeration) und somit der Schaffung einer Eintrittspforte und/oder durch die Bereitstellung eines optimalen Milieus für die Ansiedelung beziehungsweise das Wachstum von Bakterien geschieht, ist noch nicht vollständig geklärt [21, 22]. Zur Verifizierung wäre eine großangelegte multizentrische Studie indiziert.

Nach gegenwärtiger Datenlage sollte jeder Patient mit Beinerysipel einem umfassenden Untersuchungsverfahren unterzogen werden, das neben einem mykologischen Nativpräparat auch eine gründliche mikrobiologische Laboranalyse des interdigitalen Keimspektrums beinhalten sollte. Positive Testergebnisse sollten unbedingt eine entsprechende Therapie zur Folge haben, um Rezidive zu verhindern [23–25].

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Julia Welzel
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum Augsburg
Sauerbruchstraße 6
86179 Augsburg
E-Mail: julia.welzel@klinikum-augsburg.de

Literatur

- Chartier C, Grosshans E. Erysipelas: an update. *Int J Dermatol* 1996; 35: 779–81.
- <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=475D> (02.08.2013).
- <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=550D> (02.08.2013).
- Smolle J, Kahofer P, Pfaffentaler E et al. Risikofaktoren für das Auftreten von lokalen Komplikationen beim Erysipel. *Hautarzt* 2000; 51: 14–8.
- Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, 6. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2012: 149–52, 243–59, 1086–8, 1103–13.
- Rothmund G, Sattler EC, Kaestle R et al. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis – comparison of six diagnostic methods. *Mycoses* 2013; 56: 47–55.
- <http://flexikon.doccheck.com/de/Spezifität> (04.08.2013).
- <http://flexikon.doccheck.com/de/Sensitivität> (04.08.2013).
- Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*, 5. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010: 19–76, 112–118, 177–192, 208–210, 287–91.
- <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/9-exact-probability-test> (27.09.2013).
- Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology* 2004; 209: 301–7.
- Roldan YB, Mata-Essayag S, Hartung C. Erysipelas and tinea pedis. *Mycoses* 2000; 43: 181–3.
- Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1416–22.
- Lewis SD, Peter GS, Gómez-Marín O et al. Risk factors for recurrent lower extremity cellulitis in a U.S. Veterans Medical Center population. *Am J Med Sci* 2006; 332: 304–7.
- Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Risikofaktoren für Rezidiverysipelle. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 89–95.
- Chartier C, Grosshans E. Erysipelas. *Int J Dermatol* 1990; 29: 459–67.
- Lazzarini L, Conti E, Tositti G et al. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J Infect* 2005; 51: 383–9.
- Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scan J Infect Dis* 1986; 18: 519–24.
- Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K et al. Erysipelas: Clinical and Bacteriologic Spectrum and Serological Aspects. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1091–8.
- Nataraj G, Baveja S. Cutaneous bacterial infections: Changing trends in bacterial resistance. *Indian J Dermatol Venereol and Leprol* 2003; 69: 375–6.
- Kates SG, Nordstrom KM, McGinley KJ et al. Microbial ecology of interdigital infections of toe web spaces. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 578–82.
- Leyden JJ, Kligman AM. Interdigital athlete's foot. The interaction of dermatophytes and resident bacteria. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1466–72.
- Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect* 1991; 22: 37–40.
- Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ et al. U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1695–703.
- Leclerc S, Teixeira A, Mahé E et al. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology* 2007; 214: 52–7.