

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05200360

# Nekrotiserende bløddelsinfektioner

David Fenger Schefte<sup>1</sup> & Peter Vadim Polzik<sup>2</sup>

1) Kirurgisk Afdeling, Nordsjællands Hospital - Hillerød, 2) Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V05200360

### HOVEDBUDSKABER

- Ved nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI) er hurtig diagnosticering og kirurgisk débridement afgørende for overlevelsen.
- Kirurgen stiller diagnosen på baggrund af fundene ved kirurgisk eksploration og patientens tilstand.
- NSTI kan udvikles uden en lokal indgangsport og med forsinkelse af inflammationstegn i huden.

Nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI) er bakterielle infektioner med en meget alvorlig prognose og karakteristiske fund i det afficerede væv.

Den seneste gennemgang af NSTI i Ugeskrift for Læger blev publiceret i 2010 [1]. I løbet af det følgende årti er der sket en simplificering og ensretning af terminologien, en bedre forståelse af patofysiologien, opdateret viden om prognosen samt justeringer i behandlingen af NSTI.

### TERMINOLOGI

Tidligere har man opdelt NSTI på baggrund af de(n) forårsagende mikroorganisme(r) og det anatomiske udgangspunkt. En række ensartede tilstande er derfor beskrevet under forskellige navne som f.eks. nekrotiserende fasciitis, Fourniers gangræn og gasgangræn.

I den engelsksprogede litteratur er terminologien ensrettet således, at de forskellige tilstande refereres til under den samlede betegnelse »necrotizing soft-tissue infections«. Vi foreslår derfor, at den samlede betegnelse »nekrotiserende bløddelsinfektioner« bruges fremover i Danmark, da behandlingen er den samme, uanset undergruppen og eventuel involvering af muskelfascien.

### PATOFYSIOLOGI

NSTI er næsten altid bakterielle. Der er dog kasuistisk beskrevet mykoser som udløsende årsag.

NSTI kan både være monomikrobiel og polymikrobiel. I to danske kohorter var ca. 50% af infektionerne polymikrobielle, 40% var monomikrobielle, og under 10% var uden identificeret agens [1, 2]. Det stemmer overens med tal fra andre dele af verden [3-5].

NSTI med udgangspunkt i den anogenitale og abdominale region er overvejende polymikrobielle infektioner med aerobiske gramnegative stammer, mens infektioner med udgangspunkt i ekstremiteterne overvejende er monomikrobielle. I overekstremiteterne er de udløsende bakterier oftest gruppe A-streptokokker (GAS) og

*Staphylococcus aureus*, mens det i underekstremiteterne oftest er gruppe C-streptokokker og clostridier. Der er i hoved-hals-regionen ikke signifikant forskel på, om infektionerne er mono- eller polymikrobielle, og der er ikke et agens, der forekommer signifikant hyppigere end andre [2].

Der er dyrket mere end 50 bakteriestammer fra patienter med NSTI [2, 4].

Fælles for de infektioner, som fører til NSTI, er udskillelsen af eksotoksin, der medfører agglutination af granulocytter og trombocytter, hvorved der udvikles cellerige tromber i de perifere arterier [6, 7]. Herved udvikles der lokal hypoperfusion, iskæmi og nekrose (Figur 1) [8].

NSTI kan opdeles i infektion med eller uden lokal indgangsport.

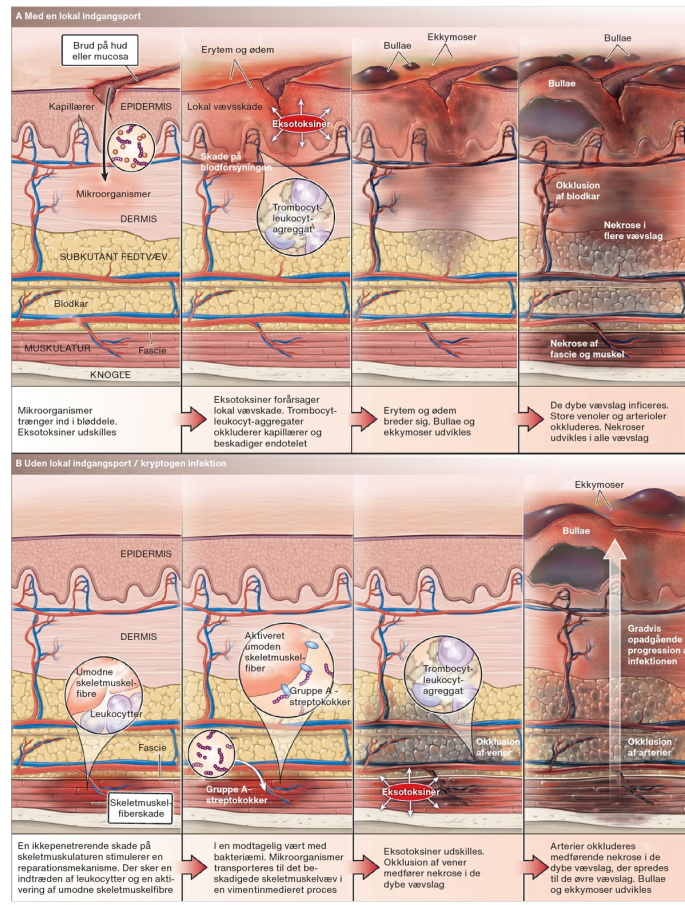
### **Med lokal indgangsport**

Oftest har det inficerende agens ved NSTI passeret hudens barriere gennem en lokal indgangsport. Herfra spreder det sig perifert og i dybden (Figur 1A).

### **Uden lokal indgangsport**

Ved beskadigelse af skeletmuskelfibre (f.eks. ved en fibersprængning eller et traume) igangsættes der reparationsmekanismer i skeletmuskelfibre, som præsenterer proteinet vimentin, der fungerer som en ligand for GAS. I tilfælde hvor der synkront forekommer ovenstående reparationsproces og bakteræmi med GAS, kan GAS binde sig til skeletmuskelfibre og udvikle en infektion med udgangspunkt i muskulaturen [9] (Figur 1B) [8]. Den kryptogene NSTI er vigtig at kende til, da de klassiske inflammationstegn på huden først viser sig med forsinkelse, fordi infektionen udvikler sig fra de dybereliggende bløddele.

**FIGUR 1** Patofysiologien ved nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI). **A.** Udviklingen af NSTI med en defineret indgangsport. **B.** Udviklingen af NSTI uden en defineret indgangsport, den såkaldt kryptogene NSTI. (Bringes med tilladelse fra the New England Journal of Medicine).



**EPIDEMIOLOGI**

Sygdommen er sjælden med en anslået incidens på 0,77 tilfælde pr. 100.000 borgere pr. år i Danmark [1]. I studier fra Danmark og det øvrige Skandinavien er 30-dagesmortaliteten 8-14%, mens der internationalt i øvrigt rapporteres om mortalitetsrater, der spænder meget vidt, oftest på 15-45% [1, 2, 10]. I Tabel 1 vises data for danske patienter med NSTI i to forskellige opgørelser. Bemærk at 30-40% havde været udsat for et traume eller et kirurgisk indgreb op til diagnosen, og at mere end hver fjerde patient var uden kendt komorbiditet på diagnosetidspunktet, hvilket er sammenligneligt med fund fra andre vestlige lande [4].

**TABEL 1** Demografi, hyppige komorbiditeter og væsentlige hændelser op til NSTI-diagnosen samt det anatomiske udgangspunkt i to forskellige opgørelser om danske patienter med NSTI.

	Skovsen et al [1]	Madsen et al [2] <sup>a</sup>
Opgørelsesperiode	2005-2007	2013-2017
Patienter, N	85	260
<i>Demografiske data</i>		
Alder, median (IQR), år	58 (10-86)	61 (51-70)
Mænd, n (%)	57 (67)	155 (60)
BMI, median (IQR), kg/m <sup>2</sup>	-	26,1 (23,6-31,4)
<i>Komorbiditeter, n (%)</i>		
Ingen komorbiditet	-	72 (28)
Overvægt <sup>b</sup>	52 (61)	-
Kardiovaskulær sygdom	-	121 (47)
Diabetes mellitus	7 (8)	76 (29)
Aktiv ryger	-	86 (33)
Alkoholoverforbrug	-	41 (16)
<i>Hændelser forud for NSTI-diagnosen, n (%)</i>		
Kirurgisk indgreb	16 (19)	60 (23)
Traume	9 (11)	47 (18)
<i>Anatomisk udgangspunkt, n (%)</i>		
Hoved/hals inkl. thorax	10 (12)	43 (17)
Ekstremiteter:	36 (42)	115 (44)
Overekstremiteter	-	37 (14)
Underekstremiteter	-	78 (30)
Abdomen og ano-/urogenitalt	39 (46)	102 (39)

IQR = interquartile range; NSTI = nekrotiserende bløddelsinfektion.

a) Data er fra tabel S2 i det supplerende materiale.

b) BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>.

## DIAGNOSE OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

### Diagnosticering

NSTI er en klinisk diagnose. Det er således kirurgen, der stiller diagnosen på baggrund af fundene ved eksploration af det afficerede væv. Det karakteristiske fund er henflydende nekroser, ofte refereret til som opvaskevandslignende eksudat. Det er ikke afgørende for diagnosen, om der er involvering af muskelfascien.

Akut mikroskopi af vævet er ikke af betydning for at stille diagnosen, da man med mikroskopi hverken kan af-

eller bekræfte NSTI. Relevant behandling skal således iværksættes og opretholdes, uanset hvilke(t) mikrobiologisk agens der findes ved en eventuel mikroskopi.

Mistanken om NSTI kan opstå på baggrund af både de lokale fund, graden af smertepåvirkning og systemisk påvirkning af patienten. De hyppigste lokale og systemiske manifestationer er samlet i Tabel 2. Bemærk at de uspecifikke symptomer erytem og ødem oftest ses, og at der hyppigt forekommer (stærke) smerter, mens krepitationer, bullae eller nekroser i huden kun forekommer hos under en tredjedel af patienterne. De fleste udvikler sepsis og får behov for behandling på en intensivafdeling i forløbet [2, 4, 8, 11, 12].

**TABEL 2** Forekomsten af de hyppigste symptomer og systemiske manifestationer hos patienter med nekrotiserende bløddelsinfektion [2<sup>a</sup>, 4, 8, 11, 12].

	Hyppighed, %
Stærke smerter	42-79
<i>Lokale fund</i>	
Ødem	75-93
Erytem	71-90
Bullae	24-27
Nekroser	24
Krepitationer	14-20
<i>Systemiske manifestationer</i>	
Sepsis <sup>b, c</sup>	98
Respirator krævende <sup>b</sup>	94
Septisk shock <sup>b, c</sup>	40
Feber	32-60
Nyresvigt <sup>b, d</sup>	18

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

a) Data er fra tabel S5 i det supplerende materiale.

b) Ved overflytning til Rigshospitalet.

c) Efter Sepsis 3-kriterierne.

d) Defineret som KDIGO Stadie 3.

Ved kryptogen NSTI vil påvirkningen af cutis og subcutis være beskeden i det tidlige stadie, mens nekroserne



udvikles i muskulaturen og fascien. På diagnostetidspunktet vil man dog oftest finde det karakteristiske, opvaskevandslignende, nekrotiske væv i subcutis.

NSTI bliver initialt fejlagnosticeret i 71% af tilfældene [11]. Det er således vigtigt altid at have diagnosen i mente og at reagere hurtigt på mistanken ved at kontakte en kirurg eller booke patienten til kirurgisk eksploration af det afficerede væv.

### Paraklinik

#### *Blodprøver*

Som det fremgår af **Tabel 3**, ses der i blodprøver taget ved modtagelsen af patienter med NSTI markant forhøjet C-reaktivt protein (CRP)-niveau, en vis grad af leukocytose og let forhøjelse af kreatininniveauet. Særligt det betydeligt forhøjede CRP-niveau skal give mistanke om NSTI.

**TABEL 3** Blodprøver fra 409 skandinaviske patienter med nekrotiserende bløddelsinfektion [2]<sup>a</sup>.

Parameter	Median (IQR)
Leukocytter, $\times 10^9/l$	16,3 (10,6-22,4)
C-reaktivt protein, mg/l	284 (179-373)
Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$	122 (83-200)
Laktat, mmol/l	2,1 (1,2-4,4)

IQR = interquartile range.

a) Data er fra tabel S5 i det supplerende materiale.

Biomarkøren soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) er den bedste biomarkør til prognostik af mortaliteten hos patienter med NSTI, og den er billig samt hurtig at analysere, men den kan ikke bruges i diagnostik af patienter med NSTI [12]. SuPAR-koncentrationen hos raske er mindre end 3 ng/ml. En værdi på mere end 7,4 ng/ml er den optimale skæringsværdi ift. prædiktion af 90-dagesmortaliteten.

Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC)-scoren nævnes hyppigt i NSTI-litteratur og beregnes ud fra en række biokemiske variable, som samles til én score. Scoren er tidligere foreslået som et meget pålideligt diagnostisk værktøj ved NSTI [13]. Dette kunne dog ikke bekræftes i danske tal, hvor kun 56% af patienterne med NSTI blev scoret til at have høj risiko og 19% til at have lav risiko for NSTI ved anvendelse af LRINEC [2]. Disse tal stemmer overens med resultaterne af en metaanalyse fra 2019, hvor man indskærper, at LRINEC ikke kan bruges til udelukkelse af NSTI [14].

#### *Billeddiagnostik*

I guidelines anbefales på det kraftigste ikke at forsinke kirurgisk eksploration med billeddiagnostik af patienter, hvor man har mistanke om NSTI [8].

Da man i en metaanalyse fra 2019 fandt, at CT havde en sensitivitet på 89% og en specificitet på 93% for NSTI,

kan en ny CT, som er lavet, før der blev rejst mistanke om NSTI, anvendes som en del af en samlet vurdering [14].

### Differentialdiagnoser

Skellen mellem NSTI og erysipelas eller absces hos en systemisk påvirket patient kan være en differentialdiagnostisk udfordring. Kirurgisk eksploration af det afficerede væv vil oftest være nødvendig, for at man kan afkræfte en mistanke om NSTI.

En absces kan give nekroser i det afficerede væv, uden at der er tale om NSTI. Her kan patientens samlede kliniske tilstand og hastig udvikling i udbredelsen af infektionen være diagnostisk vejledende i tilfælde med NSTI. Ved NSTI kan nekroserne sprede sig så hurtigt, at det kan erkendes peroperativt under eksploration af såret. Dette er dog oftest ikke tilfældet. Akut perifer karsygdom som arteriel dissektion eller trombose er differentialdiagnoser til kryptogen NSTI. Akut CT med intravenøs kontrast i arterie- og venefase kan anvendes til at be- eller afkræfte disse tilstande, men ved mistanke om kryptogen NSTI anbefaler vi kirurgisk eksploration uden forudgående billeddiagnostik.

Vi vil anbefale, at der i tvivlstilfælde om diagnosen påbegyndes behandling som ved NSTI.

## BEHANDLING

### Kirurgi

Hjørnestenen i behandlingen af NSTI er hurtig og aggressiv kirurgisk débridement af alt nekrotisk eller ikkeblødende væv, således at der efter endt procedure er sikre vitale sårrande. Der skal derfor revideres, indtil der er blødende sårrande i hele såret. Under proceduren skal der tages materiale fra til mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse. I de tilfælde, hvor der eksplorerer på mistanke om NSTI, men hvor fundene i subcutis ikke er forenelige med NSTI, vil vi anbefale, at der eksplorerer subfascielt for at udelukke subfasciel absces eller nekroser.

Tiden til kirurgisk débridement er afgørende for prognosen, hvorfor enhver forsinkelse af tiden fra patienten modtages, til der foretages débridement, skal undgås [15]. Patienten skal derfor prioriteres på det akutte operationsprogram, således at débridement foretages så hurtigt som muligt på det første ledige operationsleje. Det skal understreges, at débridement skal foretages på det sygehus, hvor patienten er indlagt på diagnosetidspunktet og før overflytning til et sygehus, hvor man kan tilbyde hyperbar ilt (HBO)-behandling. Vi anbefaler, at der efter første kirurgiske procedure foretages sårrevision tidligst muligt efter overflytning til et center, hvor man tilbyder HBO-behandling. Hyppigheden og antallet af efterfølgende sårrevisioner afhænger af fundene ved sårrevisionerne og patientens kliniske tilstand.

Det ligger uden for formålet med denne artikel at beskrive håndteringen af sårene i den sene fase af forløbet.

### Antibiotika

Antimikrobiel behandling skal påbegyndes så hurtigt som muligt, men må ikke forsinke tiden til kirurgisk débridement. De nyeste anbefalinger er, at der gives: 1) meropenem 2 g intravenøst hver ottende time og 2) clindamycin 600 mg intravenøst hver ottende time.

Den antimikrobielle behandling skal løbende justeres efter de mikrobiologiske resultater.

### Hyperbar iltbehandling

HBO er en del af behandlingen til patienter med NSTI i Danmark og foretages på Rigshospitalet. Der er fundet en række potentielle fordele: øget ilttryk i nekrotisk væv [16], øget kapillærformation [17], facilitering af leukocytters funktion med bakteriostatisk/cid effekt og fagocytose [18-20], reduktion af eksotoksinproduktion og

proinflammatoriske cytokiner [21, 22], øget effekt af antibiotika samt forhindring af trombocyt-leukocyt-komplekser [23-27].

Studierne er behæftet med en risiko for bias, f.eks. fordi de er retrospektive eller har små sample sizes. I en Cochraneanalyse fandt man ingen studier af HBO-behandling med tilstrækkelig evidenskvalitet til, at man kunne bedømme effekten [28]. I Danmark lægges der vægt på, at HBO-behandling er en sikker procedure med en potentielt gavnlig effekt og uden alvorlige bivirkninger.

### Immunglobuliner

Immunglobuliner indgår ikke længere i behandlingsvejledningen for NSTI. Der er ikke fundet dokumentation for effekt i bl.a. et nyligt publiceret dansk randomiseret kontrolleret forsøg [29]. Der er fortsat nogen tvivl om, hvorvidt immunglobuliner har en eventuel effekt mod GAS, men regelmæssig anvendelse anbefales ikke.

## KONKLUSION

»Nekrotiserende bløddelsinfektioner« er en ny samlende term for den gruppe af infektioner, der forårsages af eksotoksinproducerende bakterier og medfører vævsiskæmi og nekrose af det afficerede væv. I det seneste årti har der været initiativer og forskning, der har fremmet den foreliggende viden om NSTI herunder epidemiologi, patofysiologi, prognose og behandling.

Tilstanden har fortsat en yderst alvorlig prognose. Tidlig korrekt diagnose og eliminering af forsinkelser til kirurgisk débridement er afgørende for prognosen.

Den anbefalede antimikrobielle terapi er for nylig blevet opdateret.

I bestræbelserne på at optimere forløbene for patienter med NSTI er det vigtigt, at alle danske læger er opdateret på den foreliggende viden om NSTI, da man i de fleste specialer kan støde på patienter med denne sygdom.



Patient efter revision af nekrotiserende bløddelsinfektion på truncus.

**KORRESPONDANCE:** David Fenger Schefte. E-mail: david.fenger.schefte@regionh.dk

**ANTAGET:** 13. november 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 4. januar 2021

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Necrotising soft-tissue infections

David Fenger Schefte & Peter Vadim Polzik

Ugeskr Læger 2021;183:V05200360



Necrotising soft-tissue infections (NSTI) is a new term for infections by bacteria, which cause ischaemia and necrosis of the affected tissue. Scientific advances during the past decade have expanded our knowledge of the epidemiology, pathophysiology, prognosis and treatment of NSTI. Early, correct diagnosis and elimination of delay to surgical debridement is crucial for survival. The recommended antimicrobial treatment has recently been updated. This review summarises the latest advances concerning NSTI, and it is important, that all Danish clinicians are up to date on these.

## LITTERATUR

1. Skovsen AP, Andersen JS, Jansen EC et al. Nekrotiserende fasciitis. *Ugeskr Læger* 2010;172:440-4.
2. Madsen MB, Skrede S, Perner A et al. Patient's characteristics and outcomes in necrotising soft-tissue infections: results from a Scandinavian, multicentre, prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2019;45:1241-51.
3. Kulasegaran S, Cribb B, Vandal AC et al. Necrotizing fasciitis: 11-year retrospective case review in South Auckland. *ANZ J Surg* 2016;86:826-30.
4. van Stigt SF, de Vries J, Bijker JB et al. Review of 58 patients with necrotizing fasciitis in the Netherlands. *World J Emerg Surg* 2016;11:21.
5. Jabbour G, El-Menyar A, Peralta R et al. Pattern and predictors of mortality in necrotizing fasciitis patients in a single tertiary hospital. *World J Emerg Surg* 2016;11:40.
6. Bryant AE, Bayer CR, Chen RY et al. Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in *Streptococcus pyogenes* infection: the role of streptolysin O-induced platelet/neutrophil complexes. *J Infect Dis* 2005;192:1014-22.
7. Hickey MJ, Kwan RY, Awad MM et al. Molecular and cellular basis of microvascular perfusion deficits induced by *Clostridium perfringens* and *Clostridium septicum*. *PLoS Pathog* 2008;4:e1000045.
8. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2017;377:2253-65.
9. Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD et al. Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis* 2006;193:1685-92.
10. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN et al. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg* 2014;51:344-62.
11. Goh T, Goh LG, Ang CH et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg*, 2014. 101(1): p. e119-25.
12. Polzik P, Grondal O, Tavenier J et al. SuPAR correlates with mortality and clinical severity in patients with necrotizing soft-tissue infections: results from a prospective, observational cohort study. *Sci Rep* 2019;9:5098.
13. Bechar J, Sepehrpour S, Hardwicke J et al. Laboratory risk indicator for necrotising fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotising fasciitis: a systematic review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99:341-6.
14. Fernando SM, Tran A, Cheng W et al. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINEC score: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269:58-65.
15. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM et al. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2020;15:4.
16. Korhonen K, Kuttilla K, Niinikoski J. Tissue gas tensions in patients with necrotising fasciitis and healthy controls during treatment with hyperbaric oxygen: a clinical study. *Eur J Surg* 2000;166:530-4.
17. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(suppl 1):131S-S141.
18. Mader JT, Brown GL, Guckian JC et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980;142:915-22.
19. Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 1992;14:720-40.
20. Labrousche S, Javorschi S, Leroy D et al. Influence of Hyperbaric oxygen on leukocyte functions and haemostasis in normal volunteer divers. *Thrombosis Research* 1999;96:309-15.
21. Hart GB, O'Reilly RR, Cave RH et al. The treatment of clostridial myonecrosis with hyperbaric oxygen. *J Trauma* 1974;14:712-5.
22. Fildissis G, Venetsanou K, Myrianthefs P et al. Whole blood pro-inflammatory cytokines and adhesion molecules post-

- 
- lipopolysaccharides exposure in hyperbaric conditions. *Eur Cytokine Netw* 2004;15:217-21.
23. Keck PE, Gottlieb SF, Conley J. Interaction of increased pressures of oxygen and sulfonamides on the in vitro and in vivo growth of pathogenic bacteria. *Undersea Biomed Res* 1980;7:95-106.
  24. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:248-56.
  25. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* (1985) 2009;106:988-95.
  26. Lerche CJ, Christophersen LJ, Kolpen M et al. Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:406-12.
  27. Siemens N, Chakrakodi B, Shambat SM et al. Biofilm in group A streptococcal necrotizing soft tissue infections. *JCI Insight* 2016;1:e87882.
  28. Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD007937.
  29. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1585-93.