

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210825

Nekrotiserende fasciitis

Anette Marianne Fedder¹, Anne-Mette Hvas², Mikala Wang³, Klaus Kjaer Petersen⁴, Lotte Ebdrup⁵, Peter Christensen⁶ & Rikke Bek Helmg⁷

1) Traumecentret, Akutafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 2) Health, Aarhus Universitet, 3) Klinisk Mikrobiologi, Aarhus Universitetshospital, 4) Infektionsteam, Ortopædkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 5) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 6) Klinik for Bækkenbundslidelser, Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 7) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V11210825

HOVEDBUDSKABER

- Hurtig diagnostik, radikal kirurgi og bred antibiotikabehandling er essentiel ved nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI).
- Efter primær akut kirurgi bør behandlingen være centraliseret til et specialiseret universitetshospital, hvor alle kirurgiske specialer er tilgængelige.
- NSTI er en sjælden sygdom, hvor behandlingen foregår på lavt evidensgrundlag. I Danmark er der gode muligheder for et tværregionalt og tværfagligt forskningssamarbejde for at forbedre behandlingen af NSTI.

Nekrotiserende fasciitis kaldes nu om dage nekrotiserende bløddelsinfektioner og benævnes i international litteratur necrotizing soft tissue infections (NSTI) og er bløddelsinfektioner, som er karakteriseret ved nekroser og – i de tidlige faser – iskæmi. NSTI kan involvere alle bløddelslag, herunder dermis, subkutant væv, superficielle og profunde fascier og muskler [1, 2]. Danske data viser en incidens på ca. 2 pr. 100.000 pr. år, svarende til lidt mere end 100 tilfælde pr. år i Danmark [3].

PATOFYSIOLOGI

NSTI kan opstå efter kirurgi, fødsel eller traume, men også uden oplagt forudgående hændelse [4, 5]. Infektionen breder sig langs fascieplaner enten subkutant eller i muskelfascien eller mellem subcutis og muskulatur og medfører trombosering af fasciens kar, hvorved epidermis først bliver iskæmisk og siden hen nekrotisk. Bakteriernes kollagenase nedbryder bindevævet, og infektionen breder sig horisontalt, hvilket medfører, at bløddelene bliver indurerede. Vævet omkring fascieplanet bliver ødematøst og grumset og beskrives ofte som opvaskevandsagtigt, og pga. bindevævsnedbrydningen vil subcutis let kunne skilles fra den underliggende muskulatur [6]. *Streptococcus pyogenes* og *Staphylococcus aureus* kan producere toksiner, som kan komplicere forløbet med toksisk shock og forårsage svært stressrespons, multiorgansvigt og koagulationsforstyrrelser. NSTI kan klassificeres i type 1 og 2 iht. mikrobiologiske fund. Type 1 er polymikrobiel og er den hyppigst forekommende NSTI-type, som oftest afficerer ældre, immunkompromitterede og patienter med komorbiditet [5-7]. Type 2 er monomikrobiel og primært forårsaget af *S. pyogenes* (gruppe A-streptokokker), men også *S. aureus* kan være det udløsende agens. Type 2 kan forekomme hos ellers raske personer i alle aldersgrupper, er ofte relateret til et traume eller kirurgi og kan have et hurtigt forløb med septisk shock, multiorgansvigt og høj mortalitet [1, 8].

KLINISKE SYMPTOMER OG OBJEKTIVE FUND

Kliniske symptomer og objektive fund fremgår af **Tabel 1** [4-7]. De nævnte symptomer skal give mistanke om NSTI, men fravær af de nævnte symptomer udelukker ikke, at patienten har NSTI. En betydelig andel af patienterne med NSTI har således ikke de nævnte symptomer. I et stort skandinavisk studie [5] fandt man f.eks., at blot 42% af patienterne havde stærke, opioidkrævende smerter, og at selvom hudforandringerne var mangeartede (hudnekrose, hæmorrhagiske eller blåfarvede bullae, afgrænset eller diffus rødme m.m.), havde kun 14% krepitationer. Under halvdelen af patienterne havde feber ved modtagelsen (**Figur 1**).

DIAGNOSTIK

Diagnosen er klinisk og af- eller bekræftes ved operation. Billeddiagnostik anvendes stort set kun diagnostisk i det øre-næse-hals-kirurgiske speciale, hvor udførelse af CT er vigtig for at kunne vurdere udbredelsen af infektionen.

De objektive fund kan i den tidlige fase af NSTI være ukarakteristiske, og ved mistanke om NSTI er kirurgisk eksploration derfor indiceret. Aspiration af materiale til akut mikroskopi er obsolet [4].

TABEL 1 Kliniske symptomer og tegn på nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI).

Forekomst af voldsomme og dysproportionale (iskæmisk udløste) smerter i forhold til det kliniske billede bør altid henlede opmærksomheden på NSTI

Andre vigtige kliniske tegn

Hudforandringer kan være:

Iskæmiske forandringer med »gåsehud« og rødme

Hæmorrhagiske eller blåfarvede bullae i huden

Hudnekroser og/eller ekkymoser

Emfysem i bløddele

Ødem strækkende sig ud over det erytematøse område

Hastig udbredelse

Feber

FIGUR 1 Nekrotiserende bløddelsinfektion. Hudforandringerne er betinget af en hel eller delvis trombose af karrene, som forsyner huden. Hudforandringerne er typisk uensartede og viser forskellige grader af hudiskæmi og/eller nekrose. Udbredelsen kan være hastig, dette foto er taget en time efter, tuschmarkeringen er lavet.



Når huden incideres, er den avital uden blødning fra kanterne. Subcutis, som normalt er gullig og glinsende, er enten iskæmisk bleg, ødematøs og indureret eller nekrotisk henflydende. De subkutane vener kan være trombose og nekrotiske. Fascierne subkutan og omkring musklerne er normalt velafgrænsede og adhærente, men kan være ødematøse og løsnet fra omgivelserne, eventuelt med små karakteriske »champagnebobler« eller være helt nekrotisk henflydende og efterlade en tynd, ofte ildelugtende grumset væske. Muskelogenerne kan være ødematøse og avitale og kontraherer ikke ved stimulation. Specielt ved klostridier forekommer der udbredte henflydende myonekroser.

Biokemisk ses der ofte stærkt forhøjet CRP-niveau og forhøjet leukocytal, der dog også kan være lavt pga.

depletering. S-natriumniveauet kan være lavt som udtryk for svær inflammation med »leaking« [8]. Forhøjet niveau af kreatinkinase og aspartataminotransferase kan være tegn på involvering af både muskel og fascie [4].

BEHANDLING

Behandlingen af NSTI består af flere modaliteter, som igangsættes straks og samtidigt (Tabel 2).

TABEL 2 Quick-guide til behandling af nekrotiserende bløddelsinfektioner.

Trin nr. ^a	Handling
1	Diagnose stilles af kirurgisk speciallæge ved eksploration af vævet
2	Livreddende kirurgi med hurtig og aggressiv fjernelse af nekrotisk væv + sikring af væv til direkte mikroskopi og D + R
3	Resuscitation af den shockerede patient efter ABC-princip
4	Blodprøver tages sammen med bloddyrkning
5	Antibiotika iværksættes straks forudgået af bloddyrkninger Dette må ikke forsinke den antibiotiske behandling: meropenem 2 g i.v. initialt, derefter 2 g × 3 i.v. + clindamycin 600 mg i.v. og derefter 600 mg × 3 i.v.
6	Konferer tidligt med det regionale center
7	Overflytning Efter primær akutkirurgi og verificering af diagnosen tages efter konference med regionalt center stilling til anæstesiledsaget overflytning af patienten til centraliseret, specialiseret behandling på universitetshospital med alle kirurgiske specialer tilgængelige

ABC = luftvej, vejrtrækning, kredsløb; D + R = dyrkning og resistensbestemmelse.

a) Trin 2, 3, 4 og 5 startes med det samme og foregår samtidig.

Selv med bedste og hurtigst mulige behandling kan NSTI have dødeligt forløb. Hjørnestenen i behandlingen er uopsættelig og radikal kirurgi [9]. Kirurgisk revideres der, indtil man kommer i sundt vitalt væv, dvs. blødning fra hudkanterne, inficeret væv er fjernet, og den tilbageværende fascie er normal. Ved den initiale kirurgiske revision skal der tages rigeligt væv fra, også gerne fra det vitale væv, der findes klos på det nekrotiske, til dyrkning og resistens samt mikroskopi. Kirurgisk revision gentages efter ca. 6-12 timer.

Patienter med NSTI har ofte sepsis eller septisk shock og skal behandles efter gældende retningslinjer [10]. Bloddyrkning tages, før der gives antibiotika.

Den empiriske antibiotikabehandling er bred og iværksættes straks ved mistanke om NSTI eksempelvis med meropenem og clindamycin. Den antibiotiske behandling justeres efter mikroskopisvar og svar på dyrkning og resistens [4].

Adjuverende behandling

Evidensen for behandling med i.v. givet immunglobulin (IVIG) er ikke overbevisende, og mulig effekt er kun påvist ved infektioner med *S. pyogenes* [10-12]. Hvis en patient med bekræftet eller formodet NSTI har streptococcal toxic shock syndrome (STSS) eller påvist fund af *S. pyogenes* (gruppe A-streptokokker) i blod eller væv, kan adjuverende behandling med IVIG overvejes [11]. En daglig dosering på 25 g i tre dage er foreslået [12]. I et review om IVIG foreslås vægtbaserede regimer med f.eks. 1 g/kg i første døgn og herefter 0,5 g/kg i andet og tredje døgn. Varighed af IVIG-behandling ved NSTI er ikke endeligt klarlagt [13].

Hyperbar ilt-terapi

Hyperbar ilt-terapi (HBOT) foregår i trykkammer og startes inden for de første 24 timer [9, 14]. Teoretisk forhindrer HBOT iskæmi og nekrose i dårligt perfunderet og inficeret væv, øger produktionen af reaktive oxygenener og det inflammatoriske respons [14, 15] og menes at have en baktericid effekt især på anaerobe bakterier [1, 7, 16, 17]. Efter forfatterens mening foreligger der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig evidens for at anvende HBOT som standardbehandling ved NSTI [14, 17], og det anbefales heller ikke i den tværregionale retningslinje [18]. HBOT kan anvendes som adjuverende behandling specielt i situationer, hvor radikal kirurgi ikke er mulig. Hvis HBOT overvejes, skal transport af en eventuel ustabil patient til et HBOT-center afvejes i forhold til forventet positivt udkomme.

Tromboseprofylakse

Patienter med NSTI skal have tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin [10], medmindre de har en klinisk betydende blødning. Ca. 20% af patienter med NSTI får koagulationsforstyrrelser [19].

Smertebehandling

Smertebehandling er essentiel og iværksættes ved mistanke om NSTI. Indtil patienten har ventrikeltømning, behandles med analgetika intravenøst. Hos relevante patienter kan epiduralkateter overvejes, når fokus er sikkert saneret [20].

Specialespecifikke aspekter ved nekrotiserende bløddelsinfektioner

Ortopædkirurgi

NSTI er hyppigst lokaliseret på ekstremiteterne og er tilgængelige for radikal operativ sanering. For at forhindre proksimal udbredelse af infektionen er det hensigtsmæssigt at begynde excisionen ved den proksimale afgrænsning af infektionen og fortsætte distalt. Muskulaturen er sjældnere afficeret, men muskelfascien skal spaltes, underliggende muskulatur skal efterses, og vitaliteten skal testes. Amputation er sjældent indiceret, men kan være relevant ved udbredte muskelnekroser.

Kirurgisk revision gentages efter 6-12 timer for at sikre radikal sanering. Efter første og anden revision dækkes såret sædvanligvis med fugtig og absorberende bandage. Når såret er tilfredsstillende saneret, kan man behandle med negative-pressure wound therapy. Sårets volumen og overfladeareal reduceres, samtidig med at bandagen stabiliserer såret, så det er nemmere at håndtere. Den formodede virkningsmekanisme er stimulering af angiogenesis og dannelse af granulationsvæv, men evidensen er svag [6, 9, 21].

Øre-næse-hals-kirurgi

Ved NSTI i hoved- og halsregionen kan infektionens fokus være odontogen (47%), i pharynx/larynx (28%), i tonsil-/peritonsillejet (6%), traumatisk, iatrogen eller postoperativt (5%), i spytkirtel (2%), i hud (2%) og ukendt (10%). I ca. ét ud af tre tilfælde er der spredning til mediastinum [22].

Infektioner i kraniet spreder sig til den kraniocervikale region, infektion i ansigtet spreder sig til den cervikofasciale region, og infektion i thorax spreder sig thoraxcervikalt.

Ved CT kan der påvises vævødem med nekrose og luft/emfysem mellem superficielle og dybe fascier. Der kan være knogleinvolvering, der kræver, at mandiblen eller maksillen og dele af sternum eller costae resekeres. Det kræver ofte flere reoperationer.

Urinvejskirurgi

NSTI i det genitale/perineale område er synonymt med Fourniers gangræn og ses hos mænd og kvinder i en ratio på > 10:1 [23]. Infektionen spreder sig ofte langs den superficielle perineale fascie, men kan også gennembryde denne til fossa ischioanalis. Perineale infektioner kan derfor spredes til genitalia externa og fortsætte

superficielt til abdomen, men ikke dybere væv som testes. Infektionen kan også sprede sig op gennem ingvinalkanalen til bugvæggen og retroperitoneum. Hudforandringer ved genitale/perineale NSTI er ofte mindre end forandringer i det underliggende væv [24].

Årsager til NSTI i det perineale område kan være dermatologiske, urologiske eller kolorektale. Udløsende faktorer kan være direkte traumer mod huden, fremmedlegemer, sten i urinvejene, uretral katerisation eller abscesser. Der anlægges blærekateter transuretralt eller suprapubisk. Vakuumbehandling af såret anvendes rutinemæssigt til fjernelse af ødem og accelerering af sårheling.

Mave-tarm-kirurgi

NSTI perinealt er en sjælden komplikation i forbindelse med de meget almindelige forekommende perianale fistelsygdomme og perianale abscesser. Blandt øvrige kolorektale årsager til NSTI ses kolorektal malignitet, inflammatorisk tarmsygdom, appendicitis eller divertikulitis [23, 24].

Ved NSTI perinealt omfatter det nekrotiske væv ofte store dele af det iskioanale fedtvæv, fascierne langs med bækkenbundsmuskulaturen dybt i fossa ischioanalis mod den eksterne analsfinkter og fremad mod de eksterne genitalia. Muskulaturen er sjældent gennembrudt og kan ofte skånes, så funktionel sfinkterkapacitet dermed kan bevares på sigt. Man kan på kort sigt undgå fækal kontaminering af den ofte store og dybe anusnære sårkavititet med et fækalt katetersystem, men ofte vil anlæggelse af aflastende midlertidig stomi være en fordel for såvel infektionskontrol, sårheling som efterfølgende rekonstruktiv kirurgi. Anlæggelse af stomi bør afvente kirurgisk kontrol over infektionsudbredelsen for at undgå progression af NSTI omkring en nyanlagt stomi.

Gynækologi og obstetrik

Inden for gynækologi og obstetrik ses et bredt spektrum af infektioner med *S. pyogenes* fra simpel cellulitis til livstruende NSTI, puerperal sepsis og STSS.

Hos gynækologiske patienter udvikles NSTI oftest efter en operation, både åben og laparoskopisk eller i forbindelse med abscesser i vulva og perineum. Der er oftest tale om polymikrobiel NSTI med stigende forekomst af NSTI udgået fra abscesser med methicillinresistente *S. aureus*. NSTI ses også efter indsættelse af fremmedlegeme som f.eks. spiral eller mesh.

I obstetrisk regi er den mest frygtede infektion STSS. Ved den perinatale form har kvinden voldsomme smerter præterm. Forløbet er hurtigt, og mortaliteten er op mod 45% [25]. Den puerperale form opstår fra 12 timer til dage efter fødslen. Der har ofte været feber og tegn på infektion under fødslen eller post partum. Barnet er oftest rask, mens mortaliteten er høj for mater. Omkring halvdelen af kvinderne med puerperal STSS har NSTI med monomikrobiel vækst hos ellers raske kvinder [26].

Både i graviditeten og især post partum har kvinderne ca. 20 gange højere forekomst af infektion med *S. pyogenes*, end ikkegravide kvinder har. Hurtig diagnostik, operativ fjernelse af alt inficeret væv samt initiering af antibiotikabehandling er afgørende for overlevelsen. Ved begrundet mistanke om *S. pyogenes* som årsag til infektionen overvejes adjuverende behandling med IVIG [11].

REHABILITERING EFTER NEKROTISERENDE BLØDDELSINFektionER

Rehabilitering strækker sig fra den primære operation, til patienten er i egen bolig eller lignende. Ved større operative indgreb eller ved lokalisationer, der er anatomisk komplicerede, vil deltagelse af plastikkirurg ved det primære indgreb være ønskværdig. Når såret er granuleret op og infektionsfrit, foretages der ofte en rekonstruktion med en del hud fra patienten selv. Fra dag et skal der være fokus på sufficient ernæring, smertebehandling, kontrakturprofylakse og aktiv mobilisering. Undersøgelser viser, at patienter, der har haft

NSTI, har nedsat livskvalitet, psykisk påvirkning/depression eller posttraumatisk stress og ændrede sociale relationer, og op mod 48% kommer ikke tilbage til tidligere ansættelser på arbejdsmarkedet [9]. Behandlingen og forløbet for disse patienter kan styrkes ved etablering af tværfaglige team på sygehuse.

Korrespondance Anette Marianne Fedder. E-mail: a.fedder@dadlnet.dk

Antaget 21. juli 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. september 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V11210825

SUMMARY

Necrotizing fasciitis

Anette Marianne Fedder, Anne-Mette Hvas, Mikala Wang, Klaus Kjaer Petersen, Lotte Ebdrup, Peter Christensen & Rikke Bek Helmig

Ugeskr Læger 2022;184:V11210825

Necrotizing soft tissue infections (NSTI) is a serious infection with a mortality of up to 25% at three months. This review gives an overview of the diagnosis and treatment of NSTI. The prognosis is dependent on rapid surgical treatment, aggressive, prompt removal of infected tissue, broad spectrum antibiotic treatment and supportive care. In cases with suspected or verified infection with *Streptococcus pyogenes*, adjuvant therapy with immunoglobulins can be considered.

REFERENCER

1. Bruun T, Rath E, Madsen MB et al. Risk factors and predictors of mortality in streptococcal necrotizing soft-tissue infections: a multicenter prospective study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):293-300.
2. Scheffe DF, Polzik PV. Nekrotiserende bløddelsinfektioner. *Ugeskr Læger*. 2021;183:V05200360.
3. Hedetoft M, Madsen MB, Madsen LB, Hyltdgaard O. Incidence, comorbidity and mortality in patients with necrotizing soft-tissue infections, 2005-2018: a Danish nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(10): e041302.
4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-52.
5. 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(9):1241-1251.
6. Roje Z, Roje Z, Mati D et al. Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosing and management with three case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs. *World J Emerg Surg*. 2011;6(1):46.
7. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect*. 2010;75(4):249-57.
8. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg*. 2000;191(3):227-31.
9. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg*. 2014;51(8):344-62.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143.
11. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin Jan et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a

- European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37(3):333-40.
12. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB et al. Immunoglobulin G for patients with necrotizing soft tissue infection (INSTINCT): a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1585-1593.
 13. Madsen MB, Bergsten H, Norrby-Teglund A. Treatment of necrotizing soft tissue infections: IVIG. I: Norrby-Teglund A, Svensson M, Skrede S, red. *Necrotizing soft tissue infections. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, 2020: vol. 1294.
 14. Thrane JF, Ovesen T. Scarce evidence of efficacy of hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infection: a systematic review. *Inf Dis (Lond)*. 2019;51(7):485-492.
 15. Memar MY, Ghotaslou R, Samiei M, Adibkia K. Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: current insights. *Infec Drug Resist*. 2018;11:567-576.
 16. Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(1):117-24.
 17. Eckmann C, Montravers P. Current management of necrotizing soft-tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34(2):89-95.
 18. Tværregional klinisk retningslinje til hurtig behandling af nekrotiserende bløddelsinfektioner (necrotising soft tissue infections – NSTI). https://www.sundhed.dk/content/cms/64/28364_national-klinisk-retningslinje-nekrotiserende-bløddelsinfektion-v-220822.pdf (25. aug 2022).
 19. Wada H, Thachil J, Nisio MD et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013 (online 4. feb).
 20. Aldiwani M, Palit V, Biyana C, Majumder S. Fournier's gangrene: a review of contemporary management priorities. *Glob Surgery*. 2018;4(1):1-5.
 21. Bonne SL, Kadri SS. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):497-511.
 22. Gunaratne DA, Tseros EA, Hasan Z et al. Cervical necrotizing fasciitis: systematic review and analysis of 1235 reported cases from the literature. *Head Neck*. 2018;40(9):2094-2102.
 23. Lewis GD, Majeed M, Olang CA et al. Fournier's gangrene diagnosis and treatment: a systematic review. *Cureus*. 2021;13(10):e18948.
 24. Hagedorn JC, Wessells H. A contemporary update on Fournier's gangrene. *Nat Rev Urol*. 2017;14(4):205-214.
 25. Donders G, Greenhouse P, Donders F et al. Genital tract GAS infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med*. 2021;10(9):2043.
 26. Udagawa H, Oshio Y, Shimizu Y. Serious group A streptococcal infection around delivery. *Obstet Gynecol*. 1999;94(1):153-7.