



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Necrotiserende wekedeleninfecties

Inhoudsopgave

Necrotiserende wekedeleninfecties	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI)	3
Beeldvormende diagnostiek NWDI	5
Microbiologische diagnostiek NWDI	10
Chirurgische behandeling bij NWDI	15
Re-inspectie NWDI	23
Immunoglobuline bij behandeling NWDI	26
Hyperbare zuurstoftherapie bij NWDI	33
Wondbehandeling bij NWDI	42
Organisatie van zorg bij NWDI	50

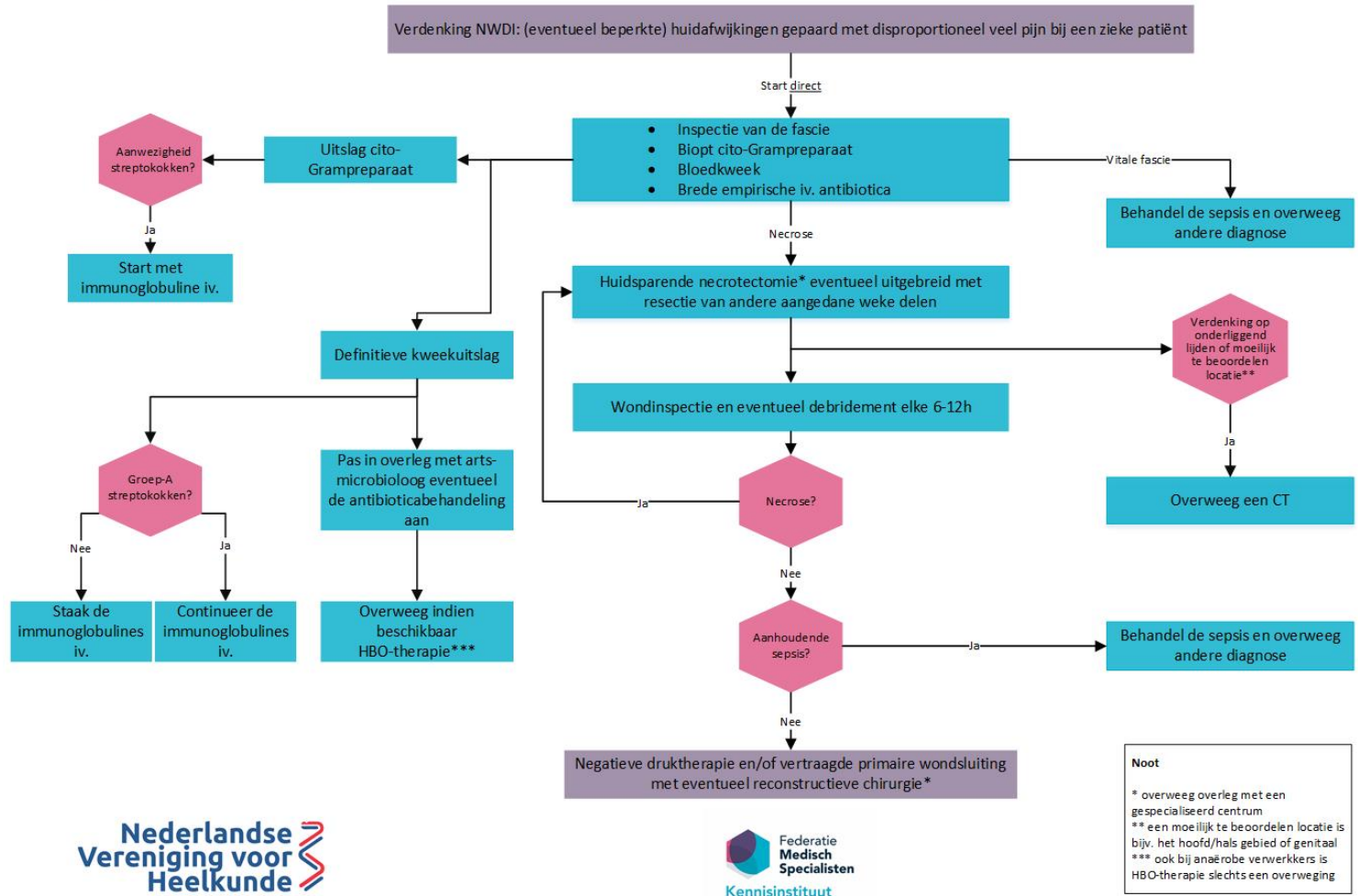
Startpagina - Necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI)

Waar gaat deze richtlijn over?

Een necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI) is een necrotiserende infectie van de cutis, subcutis, oppervlakkige fascie (fascie van Scarpa), diepe fascie en spier. Een necrotiserende wekedeleninfectie leidt vaak tot trombose van subcutane vaten en tot necrose van subcutaan weefsel met ernstige systemische toxiciteit. In deze richtlijn wordt ingegaan op de volgende onderwerpen:

- Diagnostiek van necrotiserende wekedeleninfecties
- Behandeling van NWDI met antibiotica
- Chirurgische behandeling van NWDI
- Re-inspectie van infectieregio
- Aanvullende therapieën (immuunglobuline of hyperbare zuurstoftherapie)
- Wondbehandeling

Necrotiserende weke deleninfecties



Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor behandelaars van patiënten met NWDI, zoals (trauma)chirurgen, plastisch chirurgen, intensivisten, medisch microbiologen, urologen, kno-/ hoofd-hals-chirurgen, radiologen, verpleegkundig specialisten, artsen hyperbare geneeskunde, wondconsulenten, (wond)verpleegkundigen en andere zorgverleners die te maken krijgen met NWDI. De richtlijn is ook zinvol voor zorgverleners uit de eerste lijn, waaronder huisartsen.

Voor patiënten

Een necrotiserende wekedeleninfectie is een infectie van weke delen door bacteriën, gelokaliseerd in het onderhuids weefsel. De infectie verspreidt zich in de loop van uren tot dagen over het oppervlak van de fascie (het vlies dat om de spieren zit) en gaat al snel gepaard met ernstige vernietiging van huid- en vetweefsel. Deze bacterie is in de volksmond bekend onder de naam vleesetende bacterie. Vaak maken ook andere bacteriën deel uit van het infectieproces.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de (trauma)chirurgie, plastisch chirurgie, intensive care artsen, medisch microbiologie, urologie, radiologie, verpleegkundig specialisten en artsen hyperbare geneeskunde. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door focusgroep onder patiënten, waarvan de belangrijkste knelpunten zijn verwerkt in de richtlijn. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland en de Nederlandse Brandwonden Stichting.

Beeldvormende diagnostiek NWDI

Uitgangsvraag

Dient beeldvormende diagnostiek te worden gebruikt voor de besluitvorming rondom necrotiserende wekedeleninfecties?

Aanbeveling

Bij klinische verdenking op primaire NWDI is er geen ruimte voor beeldvormend onderzoek, maar dient onmiddellijk chirurgisch geëxploreerd te worden op basis van de fysische diagnostiek.

Bij klinische verdenking op NWDI ten gevolge van een onderliggende te behandelen oorzaak of in een lastig te beoordelen lichaamsgebied kan een CT waardevolle informatie opleveren.

Overweeg een CT bij een patiënt na een chirurgisch adequate necrotectomie van wie het klinisch beeld niet tijdig voldoende verbetert of een patiënt met een negatieve exploratie om nog onderliggende te behandelen oorzaken of alternatieve diagnoses aan te tonen.

Overwegingen

Er is weinig literatuur beschikbaar. De bewijskracht is zodoende zeer laag. In deze paragraaf worden de overwegingen per diagnostische modaliteit besproken. De overwegingen zijn gebaseerd op de systematische literatuuranalyse en de expertise van de werkgroep.

Conventionele beeldvorming

Conventionele röntgenopnamen zijn met name geschikt voor de extremiteiten, ze zijn snel beschikbaar, goedkoop en hebben een relatief lage stralenbelasting voor de patiënt. Tevens is wekedelenzwelling aantoonbaar op een röntgenfoto. Bij de aanwezigheid van een gasvormende bacterie kan een conventionele opname lucht in de weke delen aantonen; echter, aanwezigheid van lucht in de weke delen is geen bewijs voor NWDI. Uitgebreidheid van, en onderliggend lijden bij de NDWI kan niet worden aangetoond dan wel uitgesloten (Vartan, 2009).

Echografie

Echografie is met name geschikt voor extremiteiten, het is snel beschikbaar, goedkoop en heeft geen stralenbelasting voor de patiënt. Echografie kan direct worden toegepast bij de patiënt en op het punctum maximum van de klachten. Oedeem, verdikte fasciebladen en gasvorming kunnen middels echografie worden aangetoond.

Echografie is sterk afhankelijk van de ervaring van de gebruiker en uitkomsten zijn minder goed reproduceerbaar. Ook de habitus van patiënt heeft invloed op de echokwaliteit. Met name voor het bepalen van de uitgebreidheid (onder andere diepte) en onderliggend lijden (zeker op niveau van de romp) bij de NDWI heeft echo beperkingen (Chau, 2005; Cardinal, 2001; Bureau, 1998; Jacobson, 1998; Leung, 1998; Yen, 2002).

Computertomografie (CT)

CT is ruim beschikbaar. Inmiddels is er tevens ruime ervaring opgebouwd met het scannen van ernstig zieke (beademde) patiënten. De scan kan snel uitgevoerd worden en geeft de mogelijkheid om diepe structuren (en onderliggend lijden) af te beelden alsook het vergelijken bij extremiteiten. Voor het aantonen van gas en vochtcollecties is CT uitermate geschikt.

Een CT-scan levert stralenbelasting voor patiënt op. Ten opzichte van de MRI heeft de CT een minder weefselspecifiek contrast en resolutie. Tevens heeft het al dan niet toepassen van een scan met intraveneus contrast een nadelige invloed op de nierfunctie van de, veelal ernstig zieke, patiënt (Beauchamp, 1995; Pretorius, 2001; Wysoki, 1997).

MRI

Een MRI-scan heeft als groot voordeel dat er een hoge contrastratio en hoge resolutie verkregen kan worden. Met name voor extremiteiten is de MRI zeer geschikt. Ook het ontbreken van stralenbelasting voor de patiënt is een groot voordeel van de MRI.

De MRI is niet in alle ziekenhuizen 24 uur per dag beschikbaar. Ook het uitvoeren van de scan kost enige tijd. Er zijn contra-indicaties voor het uitvoeren van een MRI. Het vervaardigen van een scan bij kritisch-zieke patiënt is niet overal mogelijk. Door de hoge resolutie en contrastratio kan MRI soms de ernst van de ziekte overschatten. Een MRI is een kostbaar onderzoek (Brothers, 1998; Beltran, 1995).

Samenvattend

Elke vorm van aanvullende diagnostiek kost tijd; tijdverlies vormt een risico voor de gezondheid van de patiënt. Bij een klinische verdenking op een NWDI dient aanvullende diagnostiek achterwege gelaten te worden en dient patiënt direct behandeld worden. Dit geldt met name voor de extremiteiten (primaire NDWI).

Sommige regio's van het lichaam zijn beperkt klinisch te beoordelen en chirurgisch lastig te benaderen, zoals in het hoofd-halsgebied, de thorax of in het urogenitale gebied. Bij verdenking op een NDWI in dergelijke gebieden kan een CT voorafgaand of aansluitend aan behandeling waardevolle informatie bieden (aantonen/uitsluiten nog te behandelen onderliggende oorzaak NDWI).

De volgende kenmerken bij beeldvormend onderzoek zijn suggestief voor een NWDI: asymmetrische en diffuse gebieden van wekedeleninfiltratie, niet-aankleurende weke delen passend bij necrose, gasvorming rond de weke delen en vochtcollecties (Zacharias, 2010).

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten met een verdenking op een NWDI wordt de besluitvorming grotendeels bepaald door de klinische blik van de behandelend arts. Het doel van dit onderdeel van de richtlijn is om te onderzoeken of aanvullend beeldvormend onderzoek hierin een rol kan spelen. In hoeverre kan beeldvorming de

besluitvorming om tot een (bepaalde) behandeling over te gaan veranderen, de uitgebreidheid van de behandeling bepalen en prognostisch zijn ten aanzien van mortaliteit en morbiditeit? En welke vorm van aanvullend beeldvormend onderzoek (echo, CT of MRI) is hiervoor het meest geschikt?

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag	Er is met zeer lage bewijskracht aangetoond dat een CT-scan of echografie een NWDI kan aantonen of uitsluiten. <i>Bronnen (Zacharias, 2010; Yen, 2002; Wall, 2000)</i>
------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn vier observationele studies geïnccludeerd. Zacharias (2010) includeerde 64 patiënten met een verdenking op NWDI. Chan (2008) includeerde 21 patiënten met NWDI. Yen (2002) includeerde 62 patiënten met verdenking op NWDI in de benen. Wall (2000) includeerde 21 patiënten met NWDI en 21 matched controles (andere infecties). De gemiddelde leeftijd was 46 jaar (range 28 tot 85 jaar) en 75% was man. De mortaliteit was in drie studies over de hele groep beschreven: n=5 (Zacharias, 2010), n=4 (Yen, 2002), n=0 (Chan, 2008). Alle vier geïnccludeerde studies beschreven de accuratesse van verschillende diagnostische technieken.

De eerste studie vergeleek een CT-scan (waarbij gezocht werd naar asymmetrische en diffuse gebieden, ontstekingen en ischemie in de weke delen, spiernecrose, gas over weefselvlakken en vochtophopingen) ten opzichte van chirurgische inspectie (Zacharias, 2010). De tweede studie vergeleek lichamelijk onderzoek uitgevoerd door het chirurgisch hoofd van de afdeling ten opzichte van pathologisch en laboratoriumonderzoek (natriumbepaling en aantal witte bloedcellen) (Chan, 2008). De derde studie (Yen, 2002) vergeleek echografie (waarbij de diagnose was gebaseerd op een diffuse verdikking van het onderhuidse weefsel, gepaard met vochtophoping meer dan 4 mm diep langs de diepe fascielaag) ten opzichte van een fasciebiopsie of pathologisch onderzoek. De vierde studie vergeleek lichamelijk onderzoek (gespannen oedeem, bullae), pathologisch onderzoek (aantal witte bloedcellen ($>14 \times 10^9/L$), natrium ($<135 \text{ mmol/L}$), chloridegehalte ($<95 \text{ mmol/L}$), bloedureumgehalte ($>15 \text{ mg/dl}$)) en röntgenonderzoek (gasbellen) ten opzichte van chirurgische inspectie (Wall, 2000). Chan (2008) en Yen (2002) beschreven de mortaliteit van de fout-positief en fout-negatief gediagnosticeerde patiënten, al deze patiënten waren hersteld.

Resultaten accuratessematen

Eén studie onderzocht of lichamelijk onderzoek en/of laboratoriumonderzoek accuraat was om NWDI vast te stellen (Chan, 2008). Zij gebruikten chirurgische exploratie en pathologie-uitslagen als referentiestandaard. Twee studies (Zacharias, 2010; Wall, 2000) includeerden patiënten met NWDI. Zij gebruiken chirurgisch onderzoek als referentiestandaard. Eén studie onderzocht patiënten met verdenking op NWDI. Zij gebruikten pathologie-uitslagen als referentiestandaard (Yen, 2002).

Aanvullend beeldvormend onderzoek

De studie van Zacharias, 2010 heeft de waarde van de CT-scan om NWDI vast te stellen onderzocht. De sensitiviteit was 100%, de specificiteit was 81%, de positief voorspellende waarde was 76% en de negatief

voorspellende waarde was 100%.

Eén studie (Yen, 2010) onderzocht echografie om NWDI vast te stellen. De sensitiviteit was 88,2% [BI: 63,6% - 98,5%], de specificiteit was 93,3% [BI: 81,7% - 98,6%], de positief voorspellende waarde was 83,3% [BI: 58,6% - 96,4%], de negatief voorspellende waarde was 95,4% [BI: 84,5% - 99,4%] en de accuratesse was 91,9% [BI: 82,2% - 97,3%].

Daarnaast onderzocht Wall (2000) de waarde van röntgenonderzoek om NWDI vast te stellen. De sensitiviteit was 39%, de specificiteit was 95%, positief voorspellende waarde was 39% en de negatief predicatieve waarde was 62%.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratesse van beeldend onderzoek is met drie niveaus verlaagd, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (case-control design, differentiële verificatie bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat is diagnostische accuratesse van beeldvormend onderzoek in het aantonen dan wel uitsluiten van necrotiserende wekedeleninfecties bij patiënten met een verdenking op NWDI?

P: patiënt met verdenking op een NWDI;

I: aanvullend beeldvormend onderzoek (echo/CT/MRI);

C: geen aanvullend onderzoek (klinische blik);

O: mortaliteit, morbiditeit (onder andere uitgebreidheid wekedelendefect), (IC) hospitalisatieduur, tijd tot eerste interventie, accuratesse (sens/spec)).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit (geen infecties missen) en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en morbiditeit (o.a. uitgebreidheid wekedelendefect), hospitalisatieduur en tijd tot eerste interventie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 308 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- patiënten met een verdenking op NWDI;
- (aanvullende) diagnostiek;
- patiëntengroepen groter dan twintig personen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie veertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden tien studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beauchamp NJ, Scott WW, Gottlieb LM, et al. CT evaluation of soft tissue and muscle infection and inflammation: a systematic compartmental approach. *Skel Rad.* 1995;24:31724.
- Beltran J. MR imaging of soft tissue infection. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995;3:74351.
- Brothers TE, Tagge DU, Stutley JE, et al. Magnetic resonance imaging differences between necrotizing and non-necrotizing fasciitis of the lower extremity. *J Am Coll Surg.* 1998;187:41621.
- Bureau NJ, Ali SS, Chhem RK, et al. Ultrasound of musculoskeletal infections. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1998;2:299306.
- Cardinal E, Bureau NJ, Aubin B, et al. Role of ultrasound in musculoskeletal infections. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:191201.
- Chan T, Yaghoubian A, Rosing D, et al. Low sensitivity of physical examination findings in necrotizing soft tissue infection is improved with laboratory values: a prospective study. *Am J Surg.* 2008;196(6):926-30; discussion 930. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.025. PubMed PMID: 19095111.
- Chau CL, Griffith JF. Musculoskeletal infections: ultrasound appearances. *Clin Radiol.* 2005;60:14959.
- Jacobson JA, Powell A, Craig JG, et al. Wooden foreign bodies in soft tissue: detection at US. *Radiology.* 1998;206:458.
- Leung A, Patton A, Navoy J, et al. Intra-operative sonography-guided removal of radiolucent foreign bodies. *JPediatr Orthop.* 1998;18:25961.
- Pretorius ES, Fishman EK. Helical CT of musculoskeletal infection. *Crit Rev Diagn Imaging.* 2001;42:259305.
- Vartan MV, Karchmer AW, Glurini JM, et al. Is there a role for imaging in the management of patients with diabetic foot? *Skel Rad.* 2009;38:63336.
- Wall DB, de Virgilio C, Black S, et al. Objective criteria may assist indistinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *Am J Surg.* 2000;179(1):17-21. PubMed PMID: 10737571.
- Wysoki MG, Santora TA, Shah RM, et al. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology.* 1997;203(3):85963.
- Yen ZS, Wang HP, Ma HM, et al. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med.* 2002;9(12):1448-51. PubMed PMID: 12460854.
- Yen ZS, Wang HP, Ma HM, et al. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med.* 2002;9(12):1448-51.
- Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, et al. Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. *Arch Surg.* 2010;145(5):452-5. doi: 10.1001/archsurg.2010.50. PubMed PMID:20479343.

Microbiologische diagnostiek NWDI

Uitgangsvraag

Welke antibiotica dienen onmiddellijk bij de eerste verdenking van NWDI toegediend te worden?

Aanbeveling

Start, na afnamen van bloedkweken, direct met brede empirische antibiotischetherapie - hooggedoseerd en intraveneus.

Stuur diepeweefselmonsters afgenomen tijdens chirurgische exploratie naar het microbiologisch laboratorium voor een cito-Grampreparaat in overleg met arts-microbioloog.

Behandel community-acquired necrotiserende wekedeleninfecties met een combinatie van een beta-lactam antibioticum (cefuroxim, amoxicilline/clavulaanzuur of ceftriaxon) + clindamycine. Bij hemodynamische instabiliteit eenmalig een aminoglycoside toevoegen. Groep A streptokok en/of *S. aureus* zijn de meest waarschijnlijke verwekkers.

Behandel nosocomiale necrotiserende wekedeleninfecties of Fournier met breedspectrum antibiotica door een combinatie van een beta-lactam antibioticum (cefuroxim, amoxicilline/clavulaanzuur, ceftriaxon, piperacilline/tazobactam) + clindamycine of metronidazol. Eventueel in combinatie met een aminoglycoside afhankelijk lokale epidemiologie en resistentie data.

Behandel necrotiserende wekedeleninfecties veroorzaakt door groep A streptokok met combinatie penicilline met clindamycine.

Overleg na de start van de eerste antibiotica met een arts-microbioloog over verdere keuze van antibiotische behandeling.

Overwegingen

Op basis van de systematische literatuuranalyse is er onvoldoende bewijs gevonden welke antibiotica het meest effectief zijn bij de eerste verdenking van NWDI. Zodoende heeft de werkgroep zich gebaseerd op richtlijnen waarin advies wordt gegeven over empirische antibioticatherapie bij NWDI (IDSA, 2014; SWAB, 2010).

Observationele studies beschrijven verschillende behandelmogelijkheden met antibiotica bij NWDI, afhankelijk van de veroorzakers van de infectie. Bij monomicrobiële infecties worden vooral groep A-streptokokken (*Streptococcus pyogenes*) en *Staphylococcus aureus* waargenomen. Bij polymicrobiële infecties worden Enterobacteriaceae, anaëroben, streptokokken, enterokokken, *S. aureus* en *P. aeruginosa* waargenomen.

NWDI veroorzaakt door *S. pyogenes* wordt behandeld met penicilline plus clindamycine. Clindamycine remt toxineproductie *in vitro*, bovendien blijkt uit dierstudies en observationele studies dat clindamycine

effectiever is dan beta-lactam-antibiotica. Penicilline wordt toegevoegd aan de behandeling vanwege potentiële resistentie tegen clindamycine. De resistentie tegen clindamycine is in Nederland 5% (ISIS-web, 2017).

De empirische antibiotische therapie bij polymicrobiële NWDI dient gericht te zijn op de verschillende verwekkers die gevonden kunnen worden bij NWDI, zoals Enterobacteriaceae, anaëroben, streptokokken, enterokokken, *S. aureus* en *P. aeruginosa*. Eerst dienen er breedspectrumantibiotica te worden toegediend. Als de verwekker(s) bekend zijn, dient de antibiotische therapie aangepast te worden en zich specifiek te richten op de verwekkers.

Twee richtlijnen hebben advies gegeven over welke soort empirische antibioticatherapieën het meest effectief zijn bij NWDI. In de IDSA-richtlijn uit 2014 over huid- en wekedeleninfecties wordt geadviseerd om empirisch te behandelen met bijvoorbeeld vancomycine of linezolid (in verband met de hoge prevalentie van MRSA in de Verenigde Staten) plus piperacilline-tazobactam of een carbapenem; of plus ceftriaxon en metronidazol.

In de SWAB-richtlijn uit 2010 over sepsis wordt beleid voor fasciitis necroticans geadviseerd:

1. Behandel community-acquired fasciitis necroticans met amoxicilline-clavulaanzuur plus clindamycine. Groep A-streptokok en/of *S. aureus* zijn de meest waarschijnlijke verwekkers.
2. Behandel nosocomiale sepsis en fasciitis necroticans met amoxicilline/clavulaanzuur plus een aminoglycoside plus clindamycine of piperacilline/tazobactam en/of een aminoglycoside plus clindamycine (aminoglycoside is optioneel op basis van lokale epidemiologie en resistentiedata).

Daarbij is resistentie-ontwikkeling een wereldwijd toenemend probleem; het is daarom van belang om rekening te houden met de resistentie in de bevolking en de lokale resistentiegegevens in een ziekenhuis.

Het percentage van *S. aureus* dat MRSA-postief is in Nederland in klinische isolaten is 1,7%, zodat MRSA niet in de empirische keuzes meegenomen hoeft te worden en vancomycine is om die reden dus niet geïndiceerd (Nethmap, 2016).

De prevalentie van Bijzonder Resistente Micro-Organismen (BRMO) is hoger maar onder de 5% buiten het ziekenhuis en onder de 10% in ziekenhuizen (Nethmap 2016). Sinds 2011 is het percentage gelijk gebleven of licht gedaald (Nethmap, 2016). Carbapenem-resistente enterobacteriaceae worden nog zelden gezien in Nederland (Nethmap, 2016).

De SWAB adviseert in de sepsisrichtlijn om in geval van hoge prevalentie van ESBL-producerende Enterobacteriaceae op een afdeling of als een patiënt bekend ESBL-gekoloniseerd is, een carbapenem te gebruiken bij verdenking op een infectie met een ESBL-producerende bacterie. Bij risicofactoren voor ESBL-dragerschap (gebruik van cefalosporines of fluoroquinolon in voorafgaande 30 dagen) wordt aanbevolen een regime te kiezen met ESBL-dekking, bijvoorbeeld door een aminoglycoside toe te voegen of eventueel een carbapenem te kiezen.

Vanzelfsprekend dienen bij het gebruik van de verschillende antibiotica de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en de mogelijke bijwerkingen in acht genomen te worden. Deze informatie wordt vermeld in de officiële productinformaties. Deze zijn te raadplegen via de website van Bijwerkingencentrum Lareb (www.lareb.nl).

Onderbouwing

Achtergrond

Op dit moment is er onduidelijkheid over welke empirische antibiotica onmiddellijk moeten worden ingezet bij de behandeling van NWDI en vooral welke regimes het meest effectief zijn.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	Een verschil in mortaliteit tussen de twee soorten antibiotica (moxifloxacin vs. amoxicillin/clavulanate) kon op basis van een studie met zeer lage bewijskracht niet worden vastgesteld of uitgesloten in een groep patiënten met cSSSIs. <i>Bronnen (Vick-Fragoso, 2009)</i>
Zeer laag GRADE	Een verschil in genezing tussen de twee soorten antibiotica (moxifloxacin vs. amoxicillin/clavulanate) kon op basis van een studie met zeer lage bewijskracht niet worden vastgesteld of uitgesloten in een groep patiënten met cSSSIs of een subgroep patiënten met NWDI. <i>Bronnen (Vick-Fragoso, 2009)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studie

Er is één studie (Vick-Fragoso, 2009) geïncorporeerd. Dit was een door de industrie gesponsorde (Bayer) gerandomiseerde gecontroleerde trial waarbij twee soorten antibiotica zijn vergeleken bij patiënten met complicated skin and skin structure infections (cSSSIs). Een subgroep van deze studie bestond uit patiënten met necrotiserende wekedeleninfecties (NWDI). De patiënten die waren gerandomiseerd in de interventiegroep kregen de volgende antibiotica toegediend: moxifloxacin 400 mg intraveneus, minstens 3 dagen eenmaal daags; daaropvolgend kregen zij moxifloxacin 400 mg oraal, eenmaal daags gedurende 7 tot 21 dagen. De controlegroep ontving de volgende antibiotica: amoxicillin/clavulanate 1,000 mg/200 mg intraveneus, minstens 3 dagen driemaal daags; gevolgd door amoxicillin/clavulanate 500 mg/125 mg oraal, driemaal daags gedurende 7 tot 21 dagen. De gemiddelde leeftijd en percentage man was in de interventiegroep $52,1 \pm 18,0$ en 58,4% en in de controlegroep $51,0 \pm 18,2$ en 63%.

Resultaten mortaliteit

De studie van Vick-Fragoso, 2009 beschreef dat er geen significant verschil was in mortaliteit tussen beide behandelgroepen. Elf patiënten waren overleden voor het eerste meetmoment; n=8 (2,0%) in de interventiegroep en n=3 (0,8%) in de controlegroep. Tijdens de behandeling met antibiotica overleden Vijf

patiënten in de interventiegroep (septische shock, longembolie, sepsis) en twee patiënten in de controlegroep (septische shock). Daarbij werd benoemd dat de meeste sterfgevallen patiënten met NWDI waren. Deze sterfgevallen zijn waarschijnlijk niet te wijten aan het soort antibiotica dat was toegediend, maar aan de ernst van de aandoening.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met twee niveaus verlaagd, gezien de beperkingen van de onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten genezing

Genezing werd tijdens het eerste meetmoment gedefinieerd als totale genezing van de aandoening of een sterke verbetering van alle cSSSI-tekenen en -symptomen, daarbij was aanvullende of alternatieve antimicrobiële behandeling niet nodig.

Zowel per-protocol- als intention-to-treat-analyses waren uitgevoerd op de totale groep en op de subgroep patiënten met NWDI. Deze analyses laten geen significante verschillen zien tussen beide behandelgroepen. Het aantal en het percentage patiënten met NWDI en het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in klinische genezing was bij de per-protocol-analyses voor de interventiegroep 11 patiënten (50,0%) en voor de controlegroep 7 patiënten (53,8%), [95% BI -39,2 tot 31,6]; voor de intention-to-treat-analyses waren deze waarden voor de interventiegroep 16 patiënten (44,4%) en voor de controlegroep 8 patiënten (44,4%) [95% BI -28,8 tot 28,8].

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat genezing is met twee niveaus verlaagd, gezien de beperkingen van de onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende typen antibiotica bij patiënten met een eerste verdenking op NWDI waarbij de verwekker(s) van de infectie nog niet bekend zijn?

P: eerste verdenking op NWDI met onbekende verwekker(s);

I: antibiotica;

C: ander soort antibiotica;

O: morbiditeit/mortaliteit.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews of meta-analyses, RCT's en ander vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld case control en cohortonderzoek). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 862 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- betreft het primair onderzoek;
- komt de studiepopulatie overeen met de patiëntengroep waarvoor de richtlijn bedoeld is;
- komen de uitkomstmaten overeen met de gekozen uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie dertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden twaalf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en één studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

IDSA: 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):147-59. doi: 10.1093/cid/ciu296. PubMed PMID: 24947530.

ISIS-AR data. Available at www.ISIS-web.nl. Data from 1 januari 2016 till 1 januari 2017. Data retrieved on 24 jui 2017.

Nethmap. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands in 2015. 2016. Onder redactie van Greeff SC de, Mouton JW en Schoffelen AF.

Stichting werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Richtlijn Sepsis. AMC Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS 2010.

Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, Amábile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, Bogner JR; STIC Study Group.. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. Infection. 2009 Oct;37(5):407-17. doi: 10.1007/s15010-009-8468-x. Epub 2009 Sep 18. PubMed PMID: 19768381.

Chirurgische behandeling bij NWDI

Uitgangsvraag

Wat is de meest optimale chirurgische techniek om de NWDI terug te dringen?

Aanbeveling

Verricht, direct aansluitend aan het stellen van de diagnose, een excisie van alle aangedane weke delen.

Neem weefsel af voor cito-Grampreparaat en kweek.

Verwijder alleen avitale/geïnfarceerde huid en spaar de vitale huid.

Bij twijfel over de vitaliteit van de huid wordt deze in eerste instantie gespaard.

Opereer huidsparend via meerdere incisies (om perforatoren te sparen), rekening houdend met onderliggende ossale, nerveuze en vasculaire structuren.

Amputaties lijken niet van toegevoegde waarde in de acute fase. In zeldzame gevallen wordt er in de reconstructieve fase toe besloten.

Overwegingen

Er is geen bewijs gevonden over de effectiviteit van huidsparende operaties bij NWDI. Noch waren er sterke aanwijzingen welke patiënten een groter risico hebben om te overlijden. Bij de behandeling moet in ogenschouw worden genomen dat een NWDI geen primaire infectie is van de huid. Zeer agressieve behandeling leidt tot grote huiddefecten en langdurige en meerdere reconstructieve ingrepen. De werkgroep is van mening dat een snelle huidsparende chirurgische behandeling van alle aangedane weke delen de basis is van de eerste ingreep. Met snel wordt direct aansluitend aan het stellen van de diagnose bedoeld. Het doel is mortaliteit en morbiditeit te verlagen, opnameduur te verkorten en uiteindelijke te transplanteren defecten te beperken (Tom, 2016). Een primaire amputatie lijkt niet geïndiceerd.

Een snelle huidsparende chirurgische behandeling behelst het beoordelen van de fascie en overige weke delen door middel van een gerichte incisie ter plaatse van de maximale pijn en dus de maximale verdenking op een fasciitis. Bij een aangedane fascie wordt een resectie van de fascie verricht tot zover de necrose rijkt. Er volgt een cito-Grampreparaat, waarna de kweek eventueel kan worden aangevuld door pathologisch onderzoek. Niet betrokken huid dient gespaard te worden.

Deze huidsparende resectie kan bereikt worden door middel van meerdere incisies, rekening houdend met onderliggende ossale, nerveuze en vasculaire structuren. Het geeft een adequate infectieloadreductie in de vroege fase. Door het sparen van arteriae en venae perforantes, die de necrotische fascie passeren, wordt de huid gespaard. Indien de huid in de loop van het ziekteproces toch avitaal blijkt te zijn geworden, kan geïnfarceerde huid alsnog geëxcideerd worden. Indien de huid vitaal blijft kan deze in een later stadium gesloten worden. Bij twijfel over de vitaliteit van de huid wordt deze gespaard. Bij iedere re-inspectie wordt de vitaliteit van de huid beoordeeld.

Huidsparend opereren maakt de reconstructieve behandeling minder uitgebreid, waarschijnlijk ook de morbiditeit lager en de kwaliteit van leven hoger.

Bij een niet-aangedane fascie is er ruimte voor verdere diagnostiek. Na een eerste resectie blijft de wond open en dient een wondbeleid gekozen te worden dat een tweede inspectie mogelijk maakt en de wond behoedt voor uitdrogen (zie de module 'Wondbehandeling bij NWDI').

Indien het klinisch beeld na een chirurgisch adequate necrotectomie niet tijdig voldoende verbetert, dient een CT overwogen te worden om nog onderliggende te behandelen oorzaken of alternatieve diagnoses aan te tonen (zie de module 'Beeldvormende diagnostiek NWDI'). Dit geldt ook voor patiënten bij wie geen afwijkingen werden gezien tijdens de exploratie.

Onderbouwing

Achtergrond

Om het ziekteproces tot staan te brengen is een chirurgische ingreep noodzakelijk. Een snelle en uitgebreide necrotectomie tot in gezond weefsel geeft een hogere overleving. Tot voor kort was de belangrijkste insteek overleving en werd er een rigoureuus debridement verricht. Dit resulteerde vaak in grote huiddefecten. In deze module wordt uitgezocht wat de meest optimale chirurgische techniek is en of dergelijke grote huiddefecten kunnen worden voorkomen. Hierbij wordt ook aandacht besteed aan de vraag in hoeverre een primaire amputatie een plek verdient binnen de behandeling.

Conclusies / Summary of Findings

Geen GRADE	Er zijn aanwijzingen dat een hogere leeftijd, een verhoogd serum creatine en levercirrose voorspellend zijn voor mortaliteit in patiënten met necrotiserende wekedeleninfecties.
-----------------------	--

Er is geen conclusie op basis van de literatuursamenvatting mogelijk aangezien er geen studies zijn gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden vier studies gevonden die de determinanten van mortaliteit bij necrotiserende wekedeleninfecties bestudeerden (Aragón-Sánchez, 2009; Huang, 2011; Khamnuan, 2015; Uehara, 2014). Het aantal patiënten in de studies varieerde tussen 116 en 1504. Eén studie richtte zich specifiek op patiënten met diabetes en NWDI (Aragón-Sánchez, 2009). Een overzicht van de resultaten is gepresenteerd in tabel 1.

Aragón-Sánchez (2009) onderzocht in een retrospectief cohort van 145 patiënten met diabetes en een necrotiserende wekedeleninfectie welke factoren geassocieerd waren met mortaliteit. Hoewel was vermeld dat epidemiologische gegevens, gegevens over diagnostische onderzoeken, laboratoriumwaarden, diepte van de necrose en gegevens over chirurgische behandeling werden geanalyseerd, bleef onduidelijk welke onafhankelijke factoren exact werden onderzocht.

Huang (2011) onderzocht eveneens welke factoren geassocieerd waren met mortaliteit. Retrospectief werden 472 patiënten met NWDI geïdentificeerd. Naast de locatie van de infectie en de etiologische factoren

werden de demografische factoren en co-morbiditeit, de klinische symptomen en signalen, de chirurgische interventie, laboratoriumwaarden en microbiologische gegevens onderzocht.

Khamnuan (2015) onderzocht met een retrospectieve studieopzet of geslacht, leeftijd ≥ 60 jaar, body mass index, onderwijsniveau, werk, morbiditeit, de wondkarakteristieken, de laboratoriumwaarden en de vitale functies risicofactoren zijn voor mortaliteit binnen 28 dagen na operatie in 1504 patiënten met fasciitis necroticans.

Uehara (2014) trachtte risicofactoren voor mortaliteit van necrotiserende wekedeleninfectie van de bovenste extremiteit te identificeren. Met behulp van een landelijke database met data uit 900 ziekenhuizen werden 116 patiënten geïdentificeerd. Nadat de verschillen tussen de patiënten die waren overleden en overlevers waren bepaald met behulp van de t-test of de chi-squared-test, werd een multivariate logistisch regressiemodel gebouwd waarin alle variabelen werden geïncludeerd waarop in de univariate analyses een significant verschil was gevonden.

Resultaten

De resultaten uit de studies zijn weergegeven in de evidencetabel.

Aragón-Sánchez (2009) rapporteerde dat 9 van de 145 (6,2%) geïncludeerde patiënten waren overleden. Factoren die geassocieerd waren met mortaliteit waren een leeftijd >75 jaar en een creatineniveau van $>132.6 \mu\text{mol/L}$.

Huang (2011) beschreef een 30-daags sterftepercentage van 11,0%. De geïdentificeerde onafhankelijke variabelen geassocieerd met mortaliteit waren: cirrose (OR=9,72, 95%CI=3,58;26,57), luchthoudende weke delen (OR=6,50, 95%CI=1,99;21,27), aerobe infectie (OR=6,37, 95%CI=1,61;25,20), Leeftijd >60 jaar (OR=2,51, 95%CI=1,07;5,91), polymorphonuclear neutrophils $>10\%$ (3,28, 95%CI=1,30;8,27), APTT >60 s (6,87, 95%CI=2,02;23,46), bacteriëmie (4,05, 95%CI=1,79;9,17), Creatine $>2,0\text{mg/dL}$ (OR=2,69, 95%CI=1,18;6,16).

Khamnuan (2015) rapporteerde een sterftepercentage van 19,3% (n=290). Vrouwelijk geslacht (Risk Ratio (RR)=1,37, 95%CI=1,01;1,84), leeftijd >60 jaar (RR=1,39, 95%CI=1,25;1,53), het hebben van een chronische hartaandoening (RR=1,64, 95%CI=1,18;2,28), cirrose (RR=2,36, 95%CI=1,70;3,27), necrose van de huid (RR=1,22, 95%CI=1,15;1,28), hartslag $>130/\text{min}$ (RR=2,26, 95%CI=1,79;2,85), systolische bloeddruk $<90 \text{ mmHg}$ (RR=2,05, 95%CI=1,44;2,91) en serum creatine $\geq 1,6 \text{ mg/dL}$ (RR=3,06, 95%CI=2,08;4,50) waren geassocieerd met mortaliteit.

In de studie van Uehara (2014) werd een sterftepercentage van 15,5% gevonden. In de univariate analyses werden significante verschillen in leeftijd, leverdisfunctie, nierfunctiestoornissen, veranderd bewustzijn en sepsis gevonden tussen overlevers en overledenen. In het grote multivariate model, waarin al deze variabelen waren geïncludeerd, werden significante odds ratio's gevonden voor leeftijd >70 jaar (OR=6,6, 95%CI=1,5;28,2) en nierdisfunctie (OR=15,4, 95%CI=3,8;62,8).

Tabel 1. Overzicht van mogelijke risicofactoren die in de literatuur zijn onderzocht

Factoren	Aragón-Sánchez, 2009	Huang, 2011	Khamnuan, 2015	Uehara, 2014
	OR (95%CI)	adjusted OR (95%CI)	RR (95%CI)	OR (95%CI)
Vrouwelijk geslacht		X	1,37 (1,01;1,84)	X
Leeftijd				
≥60 jaar	-	2,51 (1,07;5,91)	1,39 (1,25;1,53)	-
>70 jaar	-	-	-	6,6, (1,5;28,2)
>75 jaar	10,3 (1,9;53,6)	-	-	-
BMI		-	X	-
Onderwijsniveau		-	X	-
Werk		-	X	-
Morbiditeit				
Diabetes		X	X	X
Hartaandoening		X	1,64 (1,18;2,28)	-
Nierziekte		X	X	15.4 (3,8;62,8)
Cirroze/leveraandoening		9,74 (3,58;26,57)	2,36 (1,70;3,27)	X
Longziekte		X	-	X
Hypertensie		X	X	-
Jicht		X	X	-
Chronisch alcoholisme		X	X	-
Kanker		X	-	-
Beroerte		X	-	-
Maagzweer		X	-	-
Wondkarakteristieken				
Zwelling		X	X	-
Erytheem		X	X	-
Blaar		X	X	-
Necrose van de huid		-	1,22 (1,15;1,28)	-
Gangreen		-	X	-
(Ernstige) pijn		X	X	-
Lokale hitte		X	-	-
Pus		X	-	-
Verkleuren van de huid		X	-	-

Vieze geur		X	-	-
Bloedblaren		X	-	-
Lucht in de weke delen		6,50 (1,99;21,27)	-	-
Laboratoriumwaarden				
Aantal witte bloedcellen (/mm ³)		-	X	-
Aantal witte bloedcellen >15.000 mm ³		X	-	-
Hemoglobine <11 mg/dL		X	-	-
Polymorphonuclear neutrophils > 10%		3,28 (1,30;8,27)	-	-
Polymorphonuclear cell predominant (%)		-	X	-
Trombocyten < 100.000 mm ³		X	-	-
APPT time >60s		6,87, 95%CI=2,02;23,46	-	-
INR >1,5		X	-	-
C-reactive protein >150 mg/L		X	-	-
Natrium, kalium mEq/L		X	-	-
Glucose >180 mg/dL		X	-	-
Serum creatine ≥1.6 mg/dL of >2.0 mg/dL		2,69 (1,18;6,15)	3,06 (2,08;4,50)	-
Creatine >132.6 μmol/L	5,8 (1,1;30,)	-	-	-
Bicarbonaat (mmol/L)		-	X	-
Totaal proteïne (g/dL)		-	X	-
(Vitale) functies				
Lichaamstemperatuur/koorts		X	X	-
Hartslag >130/min		-	2,26 (1,79;2,85)	-
Ademhaling (teugen/min)		-	X	-
Systolische bloeddruk <90mmHG/shock		X	2,05 (1,44;2,91)	-
Diastolische bloeddruk (mmHG)		-	X	-
Algehele malaise		X	-	-
(Ernstige) sepsis				X
Veranderde mentale status/bewustzijn		X	-	X
Overig				

Locatie van de wond/infectie		X	X	X
Duur ziekenhuisopname		-	X	-
Tijd tot debridement <24h		X	-	X
Type operatie		-	X	X
Bacteriëmie		4,05 (1,79;9,17)	-	-
Aerobe infectie		6,37 (1,61;25,20)	-	-
Andere microorganisme		X	-	-

X = onderzocht, maar geen voorspeller

- = niet onderzocht

Bewijskracht

De bewijskracht kon niet worden beoordeeld conform GRADE. De vraag die hieraan ten grondslag ligt is therapeutisch (dient men patiënten die een hoog risico hebben om te overlijden, anders te behandelen), maar hierover zijn geen gegevens gevonden. Zodoende is gekozen om de risicofactoren voor overlijden in kaart te brengen. Dit is gedaan op basis van niet vergelijkend observationeel onderzoek. Dit type bewijs valt buiten de GRADE-methodiek, waar vergelijkend onderzoek het uitgangspunt is voor therapeutische vragen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een beperkte necrotomie ten opzichte van een uitgebreide necrotomie bij patiënten met NWDI?

P: patiënt met NWDI;

I: beperkte necrotomie (alleen fascie: huid en andere niet-aangedane weke delen zoveel mogelijk intact houden);

C: uitgebreide necrotomie;

O: mortaliteit, morbiditeit, functioneren/QoL.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een necrotomie ten opzichte van een primaire amputatie?

P: patiënt met NWDI;

I: necrotomie;

C: primaire amputatie;

O: mortaliteit, morbiditeit, functioneren/QoL.

Welke preoperatieve factoren van patiënten met een necrotiserende wekedeleninfectie zijn geassocieerd met mortaliteit?

P: patiënt met NWDI;

I: beperkte necrotectomie (alleen fascie: huid en vaatstructuur zoveel mogelijk intact houden);
C: uitgebreide necrotectomie;
O: mortaliteit, morbiditeit, functioneren/QoL.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat, waarbij mortaliteit was gedefinieerd als sterfte binnen 30 dagen na opname. Er zijn twee aparte zoekacties uitgevoerd: de eerste zoekactie omvat PICO 1 en PICO 2, de tweede zoekactie omvat PICO 3. De resultaten zijn apart uitgewerkt in twee systematische literatuuranalyses. Gezamenlijk onderbouwen ze de uitgangsvraag van deze module.

Zoeken en selecteren (Methode) PICO 1 en PICO 2

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 521 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel onderzoek;
- patiënten met een necrotiserende wekedeleninfectie;
- rapportage van ten minste één van de in de PICO genoemde uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden al deze studies geëxcludeerd (zie exclusietabel).

Resultaten

Geen studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Zoeken en selecteren (Methode) PICO 3

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 375 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- inclusie van meer dan honderd volwassen (>18 jaar) patiënten met necrotiserende wekedeleninfecties, waarvan ten minste vijf patiënten waren overleden;
- er is een multivariate model gebruikt met factoren die samenhangen met mortaliteit;
- meer dan 80% van de patiënten had een infectie gelokaliseerd op één van de extremiteiten en minder dan 20% van de patiënten was geïnfecteerd met *Vibrio vulnificus*.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 28 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 4 studies definitief geselecteerd.

Deze 4 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Aragon-Sanchez J, Quintana-Marrero Y, Lazaro-Martinez JL, et al. Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality. Int. 2009;8(3):141-6.

Huang KF, Hung MH, Lin YS, et al. Independent predictors of mortality for necrotizing fasciitis: a retrospective analysis in a single institution. J Trauma. 2011;71(2):467-73.

Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattananok K, et al. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. Risk manag. 2015;8:1-7.

Uehara K, Yasunaga H, Morizaki Y, et al. Necrotising soft-tissue infections of the upper limb: risk factors for amputation and death. Bone Joint J. 2014;96-B(11):1530-4.

Tom LK, Wright TJ, Horn DL, et al. A Skin-Sparing Approach to the Treatment of Necrotizing Soft-Tissue Infections: Thinking Reconstruction at Initial Debridement. J Am Coll Surg. 2016;222(5):e47-60. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.008. PubMed PMID: 26968320.

Re-inspectie NWDI

Uitgangsvraag

Met welke frequentie dient re-inspectie plaats te vinden?

Aanbeveling

Verricht de eerste re-inspectie binnen 6 tot 12 uur.

Het klinisch beeld is leidend voor de frequentie van de hierop volgende re-inspectie(s).

Herhaal de re-inspectie(s) tot de patiënt necrosevrij is.

Overweeg bij een necrosevrije patiënt die klinisch niet voldoende stabiliseert een alternatieve diagnose.

Maak afspraken in uw ROAZ-regio over de behandeling, doorverwijzing en/of terugverwijzing van patiënten met NWDI.

Overwegingen

De werkgroep heeft geen wetenschappelijke ondersteuning gevonden voor een gedegen advies voor de re-inspectiefrequentie. Wel blijkt uit verschillende niet-vergelijkende cohortstudies dat een re-inspectie noodzakelijk is. De beschreven frequentie varieert van on demand tot 6, 12 en 24 uur. De werkgroep is van mening dat een re-inspectie binnen 6 tot 12 uur en op basis van het klinisch beeld dient plaats te vinden.

Bij aangetoonde fascie dient een re-inspectie plaats te vinden na 6 tot 12 uur, ook bij een hemodynamisch stabiele patiënt. Re-inspectie dient plaats te vinden tot er geen progressie van de ziekte aanwezig is. In geval van huidnecrose dient deze *uiteindelijk* ook geresecteerd te worden. Herhaal de re-resectie totdat er geen necrose meer aanwezig is.

Bij afwezigheid van progressie kan de huid situatief gesloten worden over golfdrains, in geval van huiddefecten dient ter voorbereiding op huidtransplantaties een NDT gestart te worden. Bij grotere huiddefecten of bij defecten in functionele gebieden dient laagdrempelig contact gelegd te worden met een centrum dat ervaring heeft met deze patiëntencategorie. Voor de beoordeling van de defecten is het verstandig de grootte in te schatten conform de Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten (Nederlandse Brandwonden Stichting, 2014). Lokalisatie van de defecten en de uitgebreidheid van de huiddefecten worden beoordeeld en berekend zoals bij brandwondpatiënten en geven richting aan de verwijscriteria. Gezien de lage incidentie en het beloop van het ziektebeeld wordt aangeraden om binnen uw Regionaal Overleg Acute Zorgketen (ROAZ)-regio afspraken te maken met betrekking tot behandeling van deze patiëntengroep (zie de module 'Organisatie van zorg bij NWDI').

Onderbouwing

Achtergrond

Wanneer tijdens de eerste chirurgische exploratie de diagnose NWDI gesteld wordt, wordt er een

uitgebreide, tot in gezond weefsel, huidsparende necrosectomie verricht (zie de module 'Chirurgische behandeling bij NWDI'). Na deze necrosectomie volgen er opvolgende necrosectomieën. Een geplande re-inspectie wordt bij alle patiënten geadviseerd. In deze module wordt uitgezocht wat de optimale timing van deze re-inspectie is.

Conclusies / Summary of Findings

Er is geen conclusie op basis van de literatuursamenvatting mogelijk aangezien er geen studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies gevonden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een re-inspectie elke zes uur versus andere tijdsintervallen bij patiënten met NWDI?

P: patiënt met NWDI;

I: andere tijdsperioden voor inspectie;

C: elke zes uur een re-inspectie;

O: mortaliteit, morbiditeit, functioneren/kwaliteit van leven.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 41 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- origineel onderzoek;
- patiënten met een necrotiserende wekedeleninfectie;
- vergelijking tussen verschillende tijdstippen voor re-inspectie;
- rapportage van ten minste één van de in de PICO genoemde uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract werden alle studies geëxcludeerd.

Resultaten

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Brandwondenzorg Nederland. Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten in de acute fase (1ste 24 uur) van verbranding en verwijzing naar een brandwondencentrum. Beverwijk; 2015.

Immunoglobuline bij behandeling NWDI

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor immunoglobuline bij de behandeling van NWDI?

Aanbeveling

Start met immunoglobuline wanneer er streptokokken worden gezien in het cito-Gram.

Staak de immunoglobuline wanneer blijkt dat er geen sprake is van groep A-streptokokken.

Overwegingen

Uit experimentele studies blijkt dat IVIG een effectieve behandeling is om de schadelijke effecten van GAS-exotoxinen te neutraliseren door binding aan superantigenen met als gevolg remming van T-celactivatie en bijbehorende cytokinenactivatie.

Klinische studies naar de effectiviteit van IVIG bij ernstige GAS-infecties worden bemoeilijkt door de lage incidentie. De enige gerandomiseerde studie werd vroegtijdig gestaakt in verband met lage patiënteninclusie. De mortaliteit was lager in de met IVIG behandelde patiënten (in vergelijking met de patiënten die geen IVIG kregen: 1/10 vs. 4/11) maar dit verschil was niet statistisch significant. De observationele studies wijzen alle ook op een lagere mortaliteit in de IVIG-behandelde patiënten. Echter, het verschil is in geen van deze studies statistisch significant. Een kanttekening bij de klinische studies is het feit dat IVIG vaak laat in het ziektebeloop wordt toegediend. Echter, de experimentele studies tonen aan dat IVIG exotoxinen neutraliseert, met als gevolg een remming van T-celactivatie en cytokinen productie. Op theoretische gronden lijkt het dus zinvoller om IVIG vroeg in het ziektebeloop toe te dienen met als doel de schadelijke exotoxinen vroegtijdig af te remmen.

In de Engelse richtlijn voor toepassing van immunoglobulinen, gepubliceerd door de 'Department of Health' wordt, op basis van eerder genoemde studies, IVIG-toediening geadviseerd bij ernstige GAS-infecties (Department of Health, 2011). Hetzelfde advies wordt gegeven door de Nederlandse Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, die zich baseerde op inventarisatie (begin 2015) van de antibioticaboekjes van de negen centra met een A-opleiding Medische Microbiologie (de acht academische ziekenhuizen en het St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg) (SWAB, 2015).

De bijwerkingen van IVIG zijn in het algemeen mild en voorbijgaand, en treden op tijdens of direct na infusie. De meest gangbare reacties zijn griepachtige verschijnselen (hoofdpijn, misselijkheid, malaise, myalgie, artralgie, rillingen, temperatuurverhoging), huiduitslag en leukopenie. Ernstige reacties zijn zeldzaam. Hiertoe behoren acute nierinsufficiëntie (alleen bij sucrosegestabieliseerde preparaten), trombo-embolische complicaties (hyperviscositeit), anafylaxie (vooral in IgA-deficiënte patiënten) en aseptische meningitis.

Een nadeel van IVIG is de prijs. De kosten van IVIG bedragen ongeveer 70 euro/gram (Zorginstituut, 2017). Over het algemeen kan gezegd worden dat een totale dosis van 2 g/kg gegeven wordt. Deze hoeveelheid wordt in verschillende protocollen vaak over een aantal dagen verdeeld, bijvoorbeeld 1 g/kg op dag 1

vervolgens 0,5 g/kg op dag 2 en 3 (Darenberg 2003). Dit betekent dus circa €10.000,- per patiënt (bij een gewicht van 75 kg). Daar staat tegenover dat het aantal patiënten met NDWI op basis van een groep A-streptokokkeninfectie zich beperkt tot ongeveer 60 per jaar in Nederland (RIVM, 2016). In de Nederlandse ziekenhuizen is IVIG standaard beschikbaar en kan dus ook snel toegediend worden.

Door de lage incidentie van necrotiserende wekedeleninfecties is de effectiviteit niet met hoge bewijskracht vast te stellen. Wel lijkt een behandeling met immunoglobuline op theoretische gronden en gezien de richting van het effect in bestaande studies een mogelijke behandeling om de zeer kwetsbare patiënt te behandelen. Zelfs als een behandeling met immunoglobuline slechts enkele patiënten helpt wegen de baten van immunoglobuline op tegen de financiële kosten. Immunoglobulines worden niet vergoed bij necrotiserende wekedeleninfecties. Dit is grote beperking voor implementatie. De werkgroep zou het wenselijk vinden als immunoglobuline onderdeel is van de behandelmogelijkheden.

Onderbouwing

Achtergrond

Intraveneus immunoglobulinen (IVIG) wordt binnen het gebied van de infectieziekten onder meer gebruikt bij de behandeling van ernstige groep A-streptokokken (GAS)-infecties (SWABID.nl). GAS-exotoxinen kunnen aanleiding geven tot een zeer omvangrijke en schadelijke immuunrespons. Experimentele studies hebben aangetoond dat IVIG neutraliserende antistoffen tegen exotoxinen van streptokokken bevat (Darenberg, 2003; Johansson, 2010; Toussaint, 2012). Echter, IVIG is een kostbare behandeling en de meerwaarde van IVIG bij de behandeling van een GAS necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI) is onbekend. Het al dan niet toevoegen van immunoglobulinen aan de behandeling van NWDI wisselt dan ook per behandelcentrum.

Conclusies / Summary of Findings

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	Mogelijk kan behandeling met IVIG de mortaliteit onder patiënten met NF veroorzaakt door groep A-streptokokken verlagen. <i>Bronnen (Darenberg, 2003; Haywood, 1999; Linnér, 2014; Kaul, 1997)</i>
----------------------------	---

Septische shock en sepsis-gerelateerd orgaanfalen

Zeer laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat IVIG het risico op orgaanfalen vermindert en de duur van de septische shock verkort. <i>Bronnen (Darenberg, 2003)</i>
----------------------------	---

Infectie

Zeer laag GRADE	Er is te weinig bewijskracht om het effect van immunoglobulinen op het stabiliseren van de infectie te kunnen beoordelen. <i>Bronnen (Darenberg, 2003)</i>
----------------------------	---

Bijwerkingen

Zeer laag GRADE	Er is zeer weinig bewijs voor de aan- of afwezigheid van bijwerkingen. <i>Bronnen (Darenberg, 2003; Linnér, 2014)</i>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur*Beschrijving studies*

In een Noord-Europese gerandomiseerde trial vergelijkt Darenberg (2003) de effectiviteit van een driedaagse IVIG-behandeling (dosis: 1 g/kg lichaamsgewicht op dag 1 en 0,5 g/kg op dag 2 en dag 3) met een placebo. Zij onderzoeken dit bij 21 patiënten (gemiddelde leeftijd 52 jaar) met streptokokken toxisch shocksyndroom (STSS). Een groot deel van de patiënten, namelijk 18/21 (86%), is geïnfecteerd met groep A-streptokokken (GAS). De helft (n=10) van de patiënten in deze studie is gediagnosticeerd met fasciitis necroticans. Omdat geen subgroepanalyse van patiënten met NWDI mogelijk is, wordt deze studie gezien als indirect bewijs. Uitkomstmaten in deze studie zijn mortaliteit (na 28 en 180 dagen), sepsis-gerelateerd orgaanfalen, tijd tot overgaan van shock en tijd tot stabilisatie van infectie (NWDI of cellulitis).

Daarnaast zijn er drie gecontroleerde cohortstudies naar behandeling van patiënten met GAS NWDI met intraveneuze immunoglobulinen. Alle drie de studies maken gebruik van prospectieve registratie van laboratoria voor microbiologie. Laboratoria stelden de onderzoekers op de hoogte wanneer groep A-streptokokken waren geïsoleerd, de onderzoekers namen vervolgens contact op met de behandelend arts om de benodigde informatie te verzamelen.

De Zweedse studie van Linnér (2014) onderzoekt effectiviteit van IVIG bij 67 patiënten met STSS veroorzaakt door GAS (leeftijd 31 tot 92 jaar; 28 (42%) man). De 23 patiënten in de behandelgroep kregen IVIG toegediend, 1 patiënt kreeg 1.0 g/kg en alle 22 andere patiënten kregen 0,5 g/kg, gedurende gemiddeld 2,65 dagen (variërend van 1 tot 6 dagen). In de studie is een subgroepanalyse uitgevoerd van 19 patiënten gediagnosticeerd met necrotiserende fasciitis. 13 van de 19 necrotiserende fasciitis-patiënten hebben IVIG-behandeling ontvangen, de overige 6 patiënten hebben deze niet ontvangen.

De Canadese studies van Haywood (1999) en Kaul (1997) vergelijken mortaliteit onder patiënten met groep A-streptokokken necrotiserende fasciitis (GAS NWDI) die wel en niet met IVIG zijn behandeld. In de studie van Haywood zijn 16 van de 20 patiënten met GAS NWDI behandeld met 1 tot 2 mg/kg IVIG, meestal in één keer toegediend. De totale patiëntpopulatie in deze studie was gemiddeld 58 jaar (tussen 33 en 89 jaar) en 70% (n=14) man (NB: een dosering van 1 tot 2 mg/kg zoals gerapporteerd in het artikel komt niet overeen met toepassingen in Nederland, die vaker 1 tot 2 g/kg zijn – zie ook het Farmacotherapeutisch Kompas). Het aantal patiënten met necrose verschilde tussen de groepen: 53% van de interventiegroep in vergelijking met 0% in de controlegroep. Het aantal personen met STSS was ongeveer gelijk (interventie 19%; controle 25%). In de retrospectieve studie van Kaul (1997) zijn aan de hand van toezicht en registratie van microbiologische laboratoria 77 patiënten met GAS NWDI geïdentificeerd (mediaanleeftijd 57,5 jaar). Vervolgens zijn medische dossiers opgevraagd en is mortaliteit nagezocht van patiënten die wel (n=10) en niet (n=67) met IVIG zijn behandeld.

Resultaten: mortaliteit

Mortaliteit is in alle vier studies gerapporteerd over 97 patiënten met GAS NWDI en 19 patiënten met GAS STSS NWDI in de cohortstudies en 21 STSS-patiënten (voornamelijk patiënten met GAS; 86%) in de RCT. Resultaten wijzen in alle studies dezelfde richting op: mortaliteit is lager in de behandelgroep dan in de controlegroep. Echter, het verschil is in geen van de studies significant.

De 28-daagse mortaliteit is gerapporteerd in de studies van Linnér (2014; 19 NF-patiënten) en Darenberg (2003; 21 STSS-patiënten). Onder STSS-patiënten in de studie van Darenberg (2003) is mortaliteit lager bij patiënten die wel zijn behandeld in vergelijking met patiënten die niet met IVIG zijn behandeld (resp. 1/10 (10%) en 4/11 (36%); RR=0,28; 95% BI 0,04 tot 2,07; NS). Dit betekent dat de kans op overleving in de IVIG-groep 78% groter is. Uit de gerapporteerde resultaten van Linnér (2014) is geen RR te berekenen. Wel hebben zij in een subgroepanalyse de odds ratio (OR) berekend, waaruit blijkt dat de behandeling van NWDI-patiënten met IVIG een 6 keer grotere kans op overleving geeft dan wanneer NWDI-patiënten geen IVIG-behandeling hebben ontvangen (OR= 6,0; 95% BI 0,4 tot 85,2; NS).

De mortaliteit onder GAS NWDI-patiënten gedurende het onderzoek en/of de ziekenhuisopname is gerapporteerd door Haywood (1999) en Kaul (1997). Haywood (1999) vond een lagere mortaliteit bij patiënten behandeld met IVIG (3/16; 19%) dan zonder IVIG-behandeling (mortaliteit 1/4 (25%); RR= 0,75 [0.10, 5.43], NS). Ook in de studie van Kaul (1997) is mortaliteit lager bij patiënten die wel vergeleken met patiënten die niet zijn behandeld met IVIG (resp. 1/10 (10%) en 25/67 (37%); RR=0,27 [0,04 tot 1,80]. De gepoolde RR voor deze twee studies is 0.44 [0.11, 1.71].

In de studie van Darenberg (2003; n=21) is mortaliteit onder STSS-patiënten ook op langere termijn (na 180 dagen) in de behandelgroep lager dan in de controlegroep (20% vs. 36%; RR= 0,55; 95% BI 0,13 tot 2,38], NS).

De absolute risicoreductie is 6%, 26% en 27% in respectievelijk de studies Haywood (1999), Darenberg (2003) en Kaul (1997). Het aantal met IVIG te behandelen patiënten om een sterfte te voorkomen, Number Needed to Treat (NNT), komt daarmee uit op respectievelijk 16,7; 3,8 en 3,7 patiënten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is verlaagd tot zeer laag, vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (de RCT heeft, met slechts 21 van benodigde 120 patiënten, onvoldoende power en de randomisatieprocedure, concealment of allocation en blinding van de RCT zijn onbekend; in de cohortstudies is niet gecorrigeerd voor relevante prognostische factoren), extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten: sepsische shock / sepsis-gerelateerd orgaanfalen

De ernst van sepsis-gerelateerd orgaanfalen is gerapporteerd in de RCT van Darenberg (2003). De studie meet de verandering in Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-score gedurende de behandeling met IVIG of placebo (op dag 1, 2 en 3 van de behandeling) ten opzichte van de scores voorafgaand aan de behandeling. Waar de SOFA-scores van STSS-patiënten (deels met NWDI) die zijn behandeld met IVIG dalen, blijven de scores van de patiënten die geen IVIG-behandeling hebben ontvangen gelijk. Op de tweede en

derde dag van de behandeling is het verschil in de verandering in SOFA-score tussen beide groepen significant (resp. $p=0,02$ en $p=0,04$). De tijd tot het overgaan van de shock was echter niet significant verminderd (behandelgroep gem. 88 uur [variërend van 2 tot 159 uur]; controlegroep gem. 122 uur [variërend van 47 tot 294] uur; NS).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat shock is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (randomisatieprocedure, concealment of allocation en blinding van de RCT zijn onbekend); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten: infectie

De RCT van Darenberg (2003) rapporteert de tijd tot stabiliseren van de infectie. Bij STSS-patiënten (deels met NF) behandeld met IVIG duurt het langer totdat de infectie is gestabiliseerd (na gemiddeld 68 uur [variërend van 2 tot 168] uur) dan bij patiënten in de controlegroep (na gemiddeld 36 uur [variërend van 19 tot 72 uur]; NS). Let op, het gaat om zeer kleine patiëntaantallen (interventie $n=7$; controle $n=5$) en de resultaten kunnen mogelijk zijn beïnvloed doordat in de interventiegroep de overleving hoger was. Wellicht hebben in de interventiegroep meer zeer zieke patiënten de aandoening overleefd, maar heeft het desondanks lang geduurd totdat de infectie stabiliseerde.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat infectie is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onvoldoende power en randomisatieprocedure, concealment of allocation en blinding zijn onbekend); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten: bijwerkingen

Linnér (2014) rapporteert een mogelijke bijwerking van IVIG, namelijk een algemene huiduitslag.

Darenberg (2003) rapporteert zes ernstige bijwerkingen en twaalf niet-ernstige bijwerkingen en ziekte-gerelateerde events. Voor geen van de bijwerkingen was een relatie met IVIG gerapporteerd. In de studies van Haywood (1999) en Kaul (1997) zijn complicaties niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen correctie voor prognostische factoren in cohortonderzoek en onvoldoende power en onbekende randomisatieprocedure, allocation concealment en blinding van de RCT), extrapoleerbaarheid van de RCT (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van immunoglobuline bij patiënten met NWDI door hemolytische streptokok groep A ten opzichte van geen immunoglobuline?

P: patiënt met vastgestelde NWDI door hemolytische streptokok groep A;

I: immunoglobuline;

C: geen immunoglobuline;

O: mortaliteit, morbiditeit, tijd tot genezing.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat, waarbij mortaliteit was gedefinieerd als sterfte binnen 30 dagen na opname.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek (RCT of CCT). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 219 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- volwassen patiënten met necrotiserende wekedeleninfectie;
- behandeling met IVIG;
- controle.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies voorgeselecteerd, waaronder een systematische review. Na raadpleging van de volledige tekst zijn drie primaire studies en de review geëxcludeerd (zie exclusietabel), en drie primaire studies definitief geselecteerd. Aan de hand van de referentielijsten is één extra studie geïnccludeerd (Kaul, 1997).

Resultaten

In de literatuuranalyse zijn vier primaire studies (één RCT (Darenberg, 2003) en drie cohortstudies (Haywood, 1999; Linnér, 2014; Kaul, 1997) opgenomen. De evidencetabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u vinden onder het tabblad Onderbouwing.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Basma H, Norrby-Teglund A, McGeer A, et al. Opsonic antibodies to the surface M protein of group A streptococci in pooled normal immunoglobulins (IVIG): potential impact on the clinical efficacy of IVIG therapy for severe invasive group A

streptococcal infections. *Infect Immun*. 1998;66: 2279-2283.

Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):358-65.

Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333-40.

Department of Health. Clinical Guidelines for immunoglobulin use. Second edition. London: Department of Health. 2011.

Farmaceutisch Kompas. www.fk.cvz.nl. Accessed on February 2016.

Johansson L, Thulin P, Low DE, et al. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51:58-65.

Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *International Immunopharmacology*. 2006;6:535-542.

Haywood CT, McGeer A, Low DE. Clinical experience with 20 cases of group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103(6):1567-73.

Kaul R, McGeer A, Low DE, et al. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med*. 1997;103(1):18-24.

Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):851-7.

Mehta S, McGeer A, Low DE, et al. Morbidity and mortality of patients with invasive group A streptococcal infections admitted to the ICU. *Chest*. 2006;130(6):1679-86.

Reglinski M, Gierula M, Lynskey NN, et al. Identification of the *Streptococcus pyogenes* surface antigens recognized by pooled human immunoglobulin. www.nature.com/scientificreports. 2015;5:15825. DOI: 10.1038/srep15825.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). 2016. LCI-richtlijn Groep A-streptokokkeninfectie (GAS). Geraadpleegd via: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/G/Groep_A_streptokokkeninfecties_GAS op 20-12-2016.

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Antibioticaboekje (2015). Geraadpleegd via: <https://swabid.nl/node/6761> op 20-12-2016

Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V, et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *J Antimicrob Chemotherap*. 2006;58:117-124.

Toussaint S, Gerlach H. Immunoglobulins in adult sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:522-9.

Zorginstituut. <http://www.medicijnkosten.nl/> bezocht op 23-01-2017.

Hyperbare zuurstoftherapie bij NWDI

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor hyperbare zuurstof bij de behandeling van NWDI?

Aanbeveling

Overweeg hyperbare zuurstoftherapie bij de behandeling van necrotiserende wekedeleninfecties nadat adequate chirurgische necrotomie is uitgevoerd indien een HBO-centrum nabij beschikbaar is.

Overwegingen

Door lage incidentie van NWDI's en het feit dat dit vaak hemodynamisch niet-stabiele patiënten in een IC setting zijn, zijn er geen prospectieve studies met voldoende patiëntenaantallen. Omdat er twee zeer recente Cochrane reviews beschikbaar waren, zijn deze als basis gebruikt voor de zoekstrategie. Hierin zijn geen geschikte referenties gevonden omdat zij uitgaan van alle gerandomiseerde en pseudogerandomiseerde studies die de effecten van hyperbare zuurstoftherapie analyseerden. Er werden retrospectieve studies geïnccludeerd waarbij vergelijking mogelijk was tussen wel en niet met HBO behandelde patiënten en waarbij ten minste meer dan drie patiënten per jaar met HBO behandeld waren. Op basis van theoretische gronden lijkt HBO-therapie meer voordeel te bieden bij patiënten met NWDI op basis van anaërobe verwekkers.

In veel van de beschikbare studies is onduidelijk welke behandeling patiënten voorafgaand aan de transfer naar het centrum met HBO-capaciteit kregen en of er sprake was van een delay in de eerste chirurgische behandeling. Uit eerdere studies blijkt dat een delay voor eerste necrotomie van meer dan 24 uur leidt tot een hogere mortaliteit (Endorf, 2008; Holena, 2011).

Patiënten met NWDI's zijn ernstig ziek en worden vaak in een IC-setting verpleegd; dit stelt bijzondere eisen aan monitoring en transport van deze patiënten naar een HBO-faciliteit. In de regel zal behandeling van deze patiënten met HBO alleen mogelijk zijn in een faciliteit die zich in het ziekenhuis en nabij de IC bevindt (korte transportwegen) en die geschikt is qua grootte, toegang en uitrusting voor een IC-patiënt met bed, ventilator, monitor en eventueel perfusiepompen. In Europa bestaan deze mogelijkheden onder andere in Noorwegen (Oslo, Bergen), Zweden (Stockholm), Duitsland (Murnau), Frankrijk (Lille) en er is internationaal goede ervaring in de HBO-behandeling van patiënten in een IC-setting. HBO-therapie is in Nederland op dit moment in tien centra voorhanden, vijf van deze centra bevinden zich in een ziekenhuis.

Toepassing van HBO-behandeling mag uiteraard nooit leiden tot een delay in de chirurgische necrotomie. Indien er een HBO-centrum op korte afstand van de IC beschikbaar is, dat tevens geschikt is voor dit type patiënt, biedt adjuvante HBO-therapie een aantal theoretische voordelen, die in retrospectieve studies ook gevonden worden. Uiteraard dient voldoende opgeleid en gekwalificeerd hyperbaar personeel bij de HBO-kamer aanwezig te zijn en de behandeling vindt plaats in aanwezigheid van de hyperbaar arts in samenwerking met en onder verantwoording van een intensivist en IC-verpleegkundige die hiervoor speciaal getraind zijn.

Mits in de juiste setting en door ervaren behandelteams toegepast, leidt HBO-behandeling bij IC-behoefte

patiënten niet tot extra complicaties. Bij patiënten met verlaagd bewustzijn die niet kunnen klaren, moet overwogen worden vooraf een paracentese of trommelvliesbuisjes te geven (Kot, 2015; Mathieu, 2015; Lind, 2015).

Gezien het ontbreken van prospectief gerandomiseerd onderzoek, maar de beschikbaarheid van multiple retrospectieve cohortstudies waarvan een groot deel een tendens laat zien ten faveure van HBO-behandeling, kunnen we met de criteria van Bradford Hill toch een waarde-inschatting maken (Evans, 2015; Hill, 1965).

Onderbouwing

Achtergrond

Hyperbare zuurstof (HBO)-therapie kan door het ademen van 100% zuurstof onder druk zeer hoge partiële zuurstofspanningen in ischemisch weefsel geven. Op theoretische gronden wordt verwacht dat weefselhypoxie, zoals die optreedt bij necrotiserende wekedeleninfecties (NWDI's), opgeheven kan worden. Daarnaast kunnen de bactericide activiteit van fagocyten en de werking van bepaalde antibiotica verbeterd worden en kunnen anaërobe bacteriën in dit zeer zuurstofrijke milieu worden gedood. Na het verdwijnen van de infectie kan hyperbare zuurstoftherapie de wondgenezing verbeteren. In deze module wordt uitgezocht of hyperbare zuurstoftherapie een plek heeft in de behandeling van patiënten met NWDI.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat er een lagere mortaliteit is bij patiënten met NWDI die adjuvante HBO-therapie hebben gekregen ten opzichte van de patiënten met NWDI die geen HBO-therapie hebben gekregen. <i>Bronnen (Li, 2015; Shaw, 2014; Soh, 2012; Wilkinson, 2004; Hollabaugh, 1999; Shupak, 1995; Brown, 1994; Riseman, 1990)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of HBO-therapie het aantal benodigde necrotectomieën beïnvloedt. <i>Bronnen (Li, 2015; Shupak, 1995; Brown, 1994; Riseman, 1990)</i>
Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de opnameduur voor de groep die adjuvante HBO-therapie heeft gekregen niet verschilt van de groep die geen HBO-therapie heeft gekregen. <i>Bronnen (Li, 2015; Soh, 2012; Shaw, 2012; Shupak, 1995)</i>
Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de groep die adjuvante HBO-therapie heeft gekregen minder NWDI-gerelateerde complicaties heeft dan de groep die geen HBO-therapie heeft gekregen. <i>Bronnen (Shaw, 2014; SOH, 2012)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Alle geïncludeerde studies betreffen observationele retrospectieve studies waarbij HBO-therapie is vergeleken met de standaard zorg bij NWDI of gangreen van Fournier. De follow-up van de studies varieerde van 2 maanden tot 21 jaar. In de interventiegroep was de gemiddelde leeftijd 55 ± 7 jaar en het gemiddelde percentage man was 72 ± 20 procent. In de controlegroep was de gemiddelde leeftijd 56 ± 5 jaar en het gemiddelde percentage man was 76 ± 20 procent.

In de retrospectieve studie van Li (2015) werden in een periode van 10 jaar 28 patiënten met Fourniers gangreen (FG) geanalyseerd. Er werden 16 patiënten met HBO en 12 patiënten zonder HBO behandeld. In deze studie zijn alleen mannen geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was in de interventiegroep $46,13$ jaar $\pm 13,11$ en in de controlegroep $48,42$ jaar $\pm 15,31$.

De studie van Shaw (2014) is een retrospectieve cohortstudie, waarin 1583 patiënten met NWDI 2 jaar lang werden geanalyseerd in de Verenigde Staten. Alleen centra met HBO-mogelijkheid werden uitgevraagd. Van de totale groep werden 117 (7%) patiënten met HBO behandeld. De gemiddelde leeftijd en percentage man waren respectievelijk 56 jaar (range 50 tot 64) en 71% man in de interventiegroep en 54 jaar (range 44 tot 64) en 98% man in de controlegroep.

In de studie van Soh (2012) werden retrospectief over 20 jaar 45.193 patiënten met NWDI geanalyseerd in de Verenigde Staten. Hier werd bij 405 patiënten HBO toegepast (<1% van het totaal). De gemiddelde leeftijd en percentage man waren respectievelijk 54 jaar en 60% man in de interventiegroep en 56 jaar en 65,1% man in de controlegroep.

In de studie van Wilkinson (2004) werden in een tertiair ziekenhuis in Australië met HBO-mogelijkheid voor IC-patiënten retrospectief over 5 jaar 44 patiënten met NWDI geanalyseerd. Er werden 33 patiënten met HBO en 11 patiënten zonder HBO behandeld. De gemiddelde leeftijd was voor de hele groep 56,5 jaar en 68 % was man.

In de studie van Hollabaugh (1999) werden 26 patiënten met gangreen van Fournier in een tertiair universiteitsziekenhuis in de Verenigde Staten geanalyseerd. Er werden 14 patiënten met HBO en 12 patiënten zonder HBO behandeld. Alle patiënten waren man. De gemiddelde leeftijd van de hele groep was 57 jaar (range 26 tot 87).

In de Israëlische studie van Shupak (1995) werden retrospectief in een periode van 10 jaar 37 patiënten met NWDI geanalyseerd. Er werden 25 patiënten met HBO en 12 zonder HBO behandeld. De gemiddelde leeftijd en percentage man waren respectievelijk 54 jaar en 60% man in de interventiegroep en 56 jaar en 65% man in de controlegroep.

In de Canadese retrospectieve studie van Brown (1994) werden 54 patiënten met NWDI geanalyseerd, er werden 30 patiënten met HBO en 24 patiënten zonder HBO behandeld. De gemiddelde leeftijd en percentage man waren respectievelijk $51,3$ jaar $\pm 17,1$ en 73% man in de interventiegroep en $61,1$ jaar $\pm 12,6$ en 54% man in de controlegroep.

In de studie van Riseman (1980 tot 1990) werden 29 patiënten met gangreen van Fournier onderzocht. In deze populatie werden 17 patiënten behandeld met HBO en 12 patiënten werden zonder HBO behandeld. De gemiddelde leeftijd en het percentage man waren respectievelijk 68,5 jaar (range 41-88) en 58% man in de interventiegroep en 59,7 jaar (range 14 tot 82) en 65% man in de controlegroep.

Resultaten mortaliteit

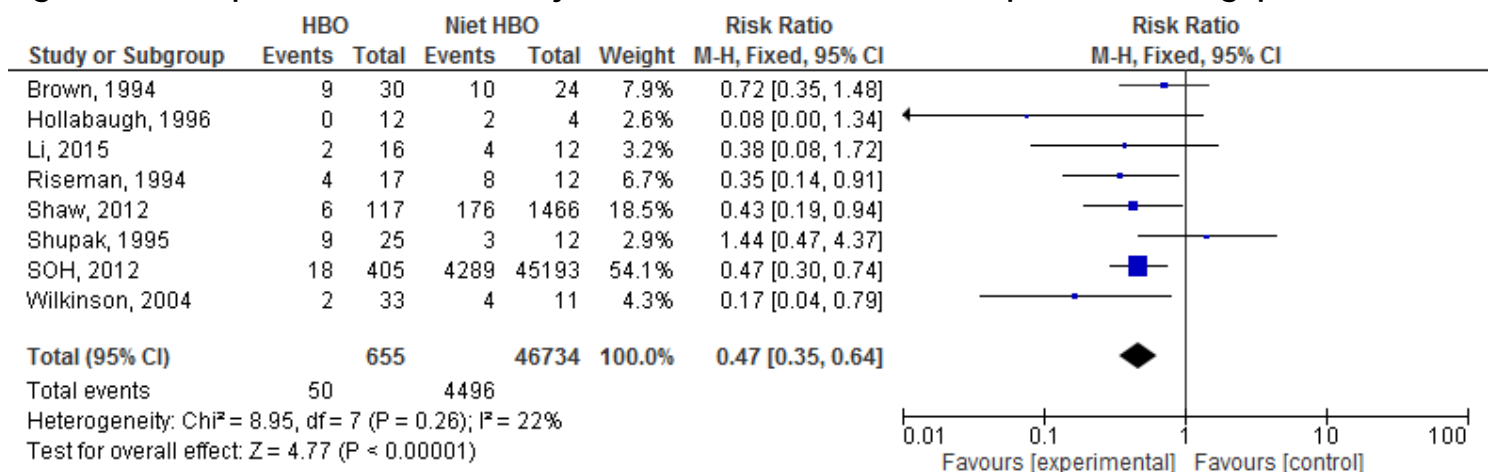
Mortaliteit is onderzocht in alle geïncludeerde studies (Li, 2015; Shaw, 2014; Soh, 2012; Wilkinson, 2004; Hollabaugh, 1999; Shupak, 1995; Brown, 1994; Riseman, 1990).

De meeste studies hebben de percentages mortaliteit berekend en onderzocht of deze significant verschillend waren in de groep patiënten die HBO-therapie hebben gekregen ten opzichte van patiënten die geen HBO-therapie hebben gekregen. Op één studie na (Shupak, 1995) vonden alle studies verschillen in mortaliteit in het voordeel van de groep die HBO-therapie heeft gekregen ten opzichte van de groep die geen HBO-therapie heeft gekregen (Shaw, 2014; Soh, 2012; Wilkinson, 2004; Hollabaugh, 1999; Brown, 1994; Riseman, 1990).

De risk ratio van deze studies kon worden berekend en daarmee kon de data van mortaliteit worden gepoold. De meta-analyse van deze resultaten laat zien dat mortaliteit lager is in de groep die HBO-therapie heeft gekregen ten opzichte van de groep die geen HBO-therapie heeft gekregen. Risk Ratio=0,47; 95%-BI: 0,35 tot 0,64; $I^2=22\%$ (zie figuur 1).

Bij de gepoolde data is een aantal kanttekeningen waar rekening mee dient te worden gehouden. Het zijn niet-gerandomiseerde retrospectieve studies. Hierbij bestaat een groot risico voor selectiebias; dat wil zeggen dat HBO met name is aangeboden indien de behandelaar dat verstandig achtte. Op drie studies (Shaw, 2014; Soh, 2012; Hollabaugh, 1996) na, is er niet gecorrigeerd voor confounding, wat een belangrijke voorwaarde is voor het analyseren van observationele data.

Figuur 1 Forest plot van een meta-analyse waarin het effect van HBO op mortaliteit is gepresenteerd



De studie van Shaw (2014) heeft univariate data gepresenteerd waarbij mortaliteit is onderzocht bij zeer ernstig zieke patiënten. In de multivariate analyses hebben zij de odds ratio voor overlijden zonder HBO-therapie berekend. In deze analyse zijn wel alle categorieën van de mate van ernst van ziekte meegenomen

en daarom niet te vergelijken met de univariate analyse. De odds ratio was 10,6 [95% BI 5,23 tot 25,1].

De studie van Soh (2012) is gecorrigeerd voor confounding en de odds op overlijden zijn multivariaat geanalyseerd. De odds en het 95% betrouwbaarheidsinterval van de ongecorrigeerde analyse en de multivariate analyse liggen dicht bij elkaar, respectievelijk 0,44 [95% BI 0,28 tot 0,71], 0,49 [95% BI 0,29 tot 0,83]. Daarbij is de risk ratio nagenoeg gelijk aan de odds ratio. Om die reden is de studie van Soh (2012) wel meegenomen in de gepoolde analyse.

De studie van Hollabaugh (1996) heeft door middel van logistische regressie het relatieve risico op overleven onderzocht. Het relatieve risico op overleven is 9 maal groter in de groep die HBO-therapie heeft gekregen ten opzichte van de groep die geen HBO-therapie heeft gekregen ($p=0,062$). Na het corrigeren voor leeftijd als confounder is de kans op overleven 11 maal groter. Deze studie geeft aan dat dit een significant verschil is, maar presenteert geen p -waarde. Een kanttekening hierbij is dat deze studie waarschijnlijk de odds heeft berekend in plaats van het relatieve risico. Daarbij zijn geen spreidingsmaten gepresenteerd. Dit maakt het onmogelijk om de uitkomsten voor deze uitgangsvraag voldoende te interpreteren.

Eén studie (Wilkinson, 2014) heeft door middel van survivalanalyses de overlevingskans onderzocht van de groep die HBO-therapie heeft gekregen ten opzichte van de groep die geen HBO-therapie heeft gekregen. Hierbij geven zij aan dat de HBO-groep op lange termijn een grotere overlevingskans heeft ten opzichte van de niet-HBO-groep ($p=0,002$). Echter, de Hazard ratio en de spreidingsmaten van de survivalanalyse zijn niet gepresenteerd. Daarbij was de follow-up 100 maanden. Dit maakt het onmogelijk om de uitkomsten voor deze uitgangsvraag voldoende te interpreteren. Wilkinson, 2014 presenteert het number needed to treat (NNT) van 3.

Mortaliteit in subgroepen

De studie van Soh (2012) heeft mortaliteit in twee subgroepen onderzocht, waarbij rekening is gehouden met confounding. De eerste groep zijn patiënten gediagnosticeerd met spier necrose (=myonecrose) door de bacterie *Clostridium sp.* De odds voor mortaliteit zijn onderzocht bij patiënten die HBO-therapie hebben gekregen ten opzichte van patiënten die geen HBO-therapie hebben gekregen 1,16 [0,45 tot 2,98]. Echter, er waren minder dan 10 patiënten in de HBO-groep. Daarom zijn de resultaten niet goed te interpreteren voor onze uitgangsvraag. Ook is de odds ratio op overlijden onderzocht bij een groep patiënten waarbij *Clostridium spp* niet de veroorzaker van NWDI was, 0,38 [95%BI 0,20 tot 0,73].

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is gestart op laag gezien de observationele studieopzet. Daarnaast is de bewijskracht met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal incidenten in de interventiegroep (imprecisie). De uitkomsten van de subgroepen zijn niet gegradeerd omdat er te weinig data beschikbaar was, noch was het duidelijk of de gepresenteerde subgroepen a priori aan de studieopzet zijn opgesteld.

Aantal necrotectomieën

Vier studies (Li, 2015; Shupak, 1995; Brown, 1994; Riseman, 1990) hebben het aantal necrotectomieën vergeleken tussen de groep die HBO-therapie heeft gekregen en de groep die geen HBO-therapie heeft

gekregen. Twee studies (Li, 2015; Riseman, 1990) lieten een significant lager aantal necrotectomieën in de HBO-groep zien, terwijl de andere twee studies juist een significant hoger aantal necrotectomieën in de HBO-groep zien. Het gemiddelde van necrotectomieën uit de verschillende groepen kon niet worden gepoold omdat de data te heterogeen was.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat necrotectomie is gestart op laag gezien de observationele studieopzet. Daarna is de bewijskracht verder verlaagd gezien de ernstige heterogeniteit (inconsistentie).

Opnameduur

Vier studies (Li, 2015; Soh, 2012; Shaw, 2012; Shupak, 1995) hebben het verschil onderzocht in aantal dagen dat patiënten zijn opgenomen. De resultaten waren niet eenduidig. Studies toonden zowel een kortere ligduur voor de interventiegroep als de controlegroep aan. De studie van Shupak (2012) vond een gemiddelde van $15,9 \pm 6,4$ dagen in de HBO-groep en $20,0 \pm 13,8$ in de niet-HBO-groep. De studie van Shaw (2012) vond een mediaan van 16 dagen [IQR 11-23] in de HBO-groep en een mediaan van 14 dagen [IQR 8-23] in de niet-HBO-groep ($p=0,049$). De studie van Soh (2012) vond 14,1 [95 % BI 12,9 tot 15,4] dagen in de HBO-groep en 10,7 [95 % BI 10,6 tot 10,9] in de niet-HBO groep ($p=0,001$). Eén studie vond geen verschil (Li, 2015: $31,44 \pm 12,51$ vs. $31,24 \pm 14,47$).

Vanwege de heterogeniteit en de onderzoeksopzet konden de data niet worden gepoold.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur is gestart op laag gezien de observationele studieopzet. Daarna is de bewijskracht verder verlaagd gezien de ernstige heterogeniteit (inconsistentie).

Resultaten complicaties

De studie van Shaw (2014) laat zien dat de patiënten met een zeer ernstige NWDI in de HBO-groep minder complicaties ondervonden in vergelijking met de niet-HBO groep (45% vs. 66%, $p<0,01$). De studie van Soh (2012) geeft aan dat geen van de patiënten die HBO-therapie hebben gekregen, daaraan gerelateerde complicaties hebben ondervonden (barotrauma van de oren, seizures, pneumothorax, hypoglycemia). Wel vonden zij een significant verschil tussen beide groepen in complicaties gerelateerd aan NWDI; 32,4 % patiënten in de HBO-groep versus 37,2 % patiënten in de niet-HBO groep ($p=0,04$). Beide studies specificeren niet wat onder complicaties gerelateerd aan NWDI wordt verstaan. Deze uitkomstmaat kon niet worden gegradeerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van adjuvante behandeling met hyperbare zuurstof na eerste necrotectomie bij patiënten met NWDI ten opzichte van geen behandeling met hyperbare zuurstof?

P: patiënt met NWDI die een eerste necrotectomie hebben ondergaan;

I: hyperbare zuurstofbehandeling;

C: geen hyperbare zuurstofbehandeling;

O: mortaliteit, morbiditeit, aantal/volume necrotectomieën, aantal IC-ligdagen en aantal hospitalisatiedagen.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van adjuvante behandeling met hyperbare zuurstof na de eerste necrotectomie bij patiënten met NWDI en diabetes mellitus ten opzichte van geen behandeling met hyperbare zuurstof?

P: patiënten met NWDI en DM die een eerste necrotectomie hebben ondergaan;

I: hyperbare zuurstofbehandeling;

C: geen hyperbare zuurstofbehandeling;

O: mortaliteit, morbiditeit, aantal/volume necrotectomieën, aantal IC-ligdagen en aantal hospitalisatiedagen.

Hebben NWDI's met bepaalde bacteriën meer baat bij hyperbare zuurstoftherapie dan andere, bijvoorbeeld infecties met *Clostridium perfringens* (gasgangreen)?

P: patiënten met NWDI door *Clostridium sp* die een eerste necrotectomie hebben ondergaan;

I: hyperbare zuurstofbehandeling;

C: geen hyperbare zuurstofbehandeling;

O: mortaliteit, morbiditeit, aantal/volume necrotectomieën, aantal IC-ligdagen en aantal hospitalisatiedagen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en hospitalisatieduur een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Zoekverantwoording

In de databases Medline (OvidSP) en EMBASE (OvidSP) is met relevante zoektermen gezocht naar een indicatie voor adjuvante behandeling met hyperbare zuurstof na eerste necrotectomie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 284 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- patiënten met NWDI, of patiënten met NWDI en diabetes mellitus, of patiënten met NWDI ten gevolge van de *Clostridium*-bacterie;
- HBO-therapie is gegeven als interventie;
- primair origineel onderzoek, waarbij te minste één van de volgende uitkomstmaten zijn beschreven: mortaliteit, morbiditeit, aantal necrotectomieën, aantal IC-dagen, aantal hospitalisatiedagen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie alleen de Cochrane reviews van Levett (2015) en Yang (2015) geselecteerd en de prospectieve studie van Brink (2014). De Cochrane studies hadden ieder een andere vraagstelling onderzocht. De geïncludeerde studies werden daarom apart nagelopen op relevantie. Zodoende zijn deze geëxcludeerd. De studie van Brink had geen vergelijkende studieopzet en werd op deze

grond geëxcludeerd.

Na raadpleging van deze reviews werden acht retrospectieve studies definitief geselecteerd (op basis van de volledige tekst), omdat deze studies informatie gaven over het mogelijke therapeutische effect van HBO. Deze acht studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Brink M, Arnell P, Lycke H, et al. A series of severe necrotising soft-tissue infections in a regional centre in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:882890.
- Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, et al. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *American Journal of Surgery.* 1994;167(5):485-9. [PUBMED:8185032].
- Endorf FW, Klein MB, Mack CD, et al. Necrotizing soft-tissue infections: differences in patients treated at burn centers and non-burn centers. *J Burn Care Res.* 2008;29:9338.
- Evans DW, Lucas N, Kerry R. Time, space and form: Necessary for causation in health, disease and intervention? *Med Health Care and Philos.* 2015. DOI 10.1007/s11019-015-9662-5.
- Fourniers Gangrene. *Urol Int.* 2015;94:453458.
- Hill AB. The Environment and disease: Association or Causation? *Royal Soc of Med.* 1965;295-300.
- Holena DN, Mills AM, Carr BG, et al. Transfer status: a risk factor for mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Surgery.* 2011;150:36370.
- Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Hickerson WL, et al. Fourniers gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1998;101(1):94-100. [PUBMED:9427921].
- Kot J. Staffing and training issues in critical care hyperbaric medicine. *Diving hyperb Med.* 2015;45(1):47-50.
- Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis (Review). *The Cochrane of Database of Systematic Reviews.* 2015;1:CD007937. DOI:10.1002/14651858.CD007937.pub2.
- Li C, Zhou X, Liu LF, et al. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Lind F. A pro/con review comparing the use of mono- and multiplace hyperbaric chambers for critical care. *Diving Hyperb Med.* 2015;45(1):56-60.
- Mathieu D, Ratzenhofer-Komenda B, Kot J. Hyperbaric oxygen treatment for intensive care patients: position statement by the European Committee for Hyperbaric Medicine. *Diving Hyperb Med.* 2015;45(1):42-6.
- Psoinos CM, Flahive JM, Shaw JJ, et al. Contemporary trends in necrotizing soft-tissue infections in the United States. *Surg* 2013;153(6):819-827.
- Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery.* 1990;108(5):847-50. [PUBMED:2237764]
- Shaw JJ, Psoinos C, Emhoff TA, et al. Not Just Full of Hot Air?Hyperbaric Oxygen Therapy Increases Survival in Cases of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Surg Inf.* 2014;15(3):328-335.
- Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, et al. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygen therapy? *Surgery.* 1996;118(5):873-8. [PUBMED:7482275].
- Soh CR, Pietrobon R, Freiburger JJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample. *Intensive Care Med.* 2012;38:11431151. DOI 10.1007/s00134-012-2558-4.
- Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric Oxygen Treatment and Survival From Necrotizing Soft Tissue Infection. *Arch Surg.* 2004;139:1339-1345. [PUBMED:1561459].

Yang Z, Hu J, Qu Y, et al. Interventions for treating gas gangrene (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;CD010577. DOI: 10.1002/14651858.CD010577.pub2.

Wondbehandeling bij NWDI

Uitgangsvraag

Hoe dient de wond na necrotectomie, voorafgaand aan chirurgische reconstructie of wondsluiting behandeld te worden (tijdelijke wondbedekking na necrotectomie, negatieve druktherapie, natte gazen of andere wondbedekkingen)?

Aanbeveling

Dek de wonden steriel af en voorkom uitdroging in de acute fase.

Kies in de acute fase een lokale therapie die de re-inspectie niet belemmert.

Behandel patiënten die necrosevrij en klinisch stabiel zijn bij voorkeur met negatieve druktherapie; dit levert minder pijn en meer comfort op voor de patiënt.

Overwegingen

Acute fase

De meest effectieve wondbehandeling in de acute fase, tussen de necrotectomieën in, is niet onderzocht. Doel in deze fase is het vochtig houden van de wond, infectie voorkomen/stabiliseren en het goed zichtbaar houden van het wondbed (om uitbreiding van de infectie/necrose te kunnen signaleren). Omdat verbanden niet lang in situ (hoeven te) blijven, gaat de voorkeur uit naar goedkopere wondverbanden.

Er zijn verschillende opties die toegepast kunnen worden. Wondbehandeling met natte gazen (door middel van water) (Ritin Fernandez, 2011) heeft als voordeel dat het goedkoop is; nadeel is dat de gazen nat dienen te blijven. Indien de wond zelf niet voldoende exsudaat produceert, zullen de gazen dus drie tot zes keer per dag gewisseld of bevochtigd moeten worden. De gazen kunnen bevochtigd worden met water, met steriel water of met NaCl 0,9-oplossing.

Een andere mogelijkheid is de gazen te impregneren met een Eusol-paraffine-oplossing. Eusol-paraffine is niet duur, voorkomt uitdroging en werkt antibacterieel. Doordat dit een iets troebele substantie is, kan het de re-inspectie van het wondbed bemoeilijken. In geval van een bekende verwekker kan men ook voor een gerichte lokale therapie kiezen.

Gazen impregneren met een hydrogel is duurder, maar hoeft maar één keer per 24 uur aangebracht te worden. De gel is transparant en werkt necrose-oplossend. Het gebruik van een (transparante) antibacteriële olie behoort ook tot de mogelijkheden.

Het gebruik van een honingzalf heeft niet de voorkeur in deze fase, in verband met de kosten en belemmering van het zicht op het wondbed.

Stabiele fase

De effectiviteit van NDT is nauwelijks onderzocht in studies van hoge kwaliteit. Er is slechts één

gerandomiseerde gecontroleerde studie. Bovendien is het aantal niet-gerandomiseerde vergelijkende studies schaars. Van de verschillende wondverbanden is NDT in de studies enkel met natte gazen vergeleken. De studies tonen geen verschil in effectiviteit. Wel lijkt NDT pijn en comfort van de patiënt te verbeteren, maar de bewijskracht hiervoor is zeer laag.

Hoewel de materiaalkosten voor NDT zeven keer hoger zijn dan die voor de behandeling met natte gazen (Huang, 2006), wordt dit verschil in kosten ruimschoots gecompenseerd door de benodigde verpleegkundige tijd die men per dag besteedt aan de behandeling. De studie van Huang (2006) laat zien dat er gemiddeld 3,7 keer meer tijd nodig is per dag voor de behandeling van natte gazen ten opzichte van NDT. Natte gazen dienen dagelijks (sommige onderzoeken geven drie- tot zesmaal daags aan; Ferreira, 2007; Huang, 2006) vervangen te worden, terwijl de verbandwissels bij NDT twee of drie keer per week plaatsvinden. NDT komt dus pas in aanmerking als men geen frequente re-inspecties meer verwacht.

Verder laat de studie van Czymek (2009) een significant verschil in opnameduur zien (NDT-groep is gemiddeld langer opgenomen). Dit verschil in opnameduur kan volgens Czymeck (2009) beïnvloed zijn door een verschil in mortaliteit tussen de behandelgroepen. Hoewel het aantal ziekenhuisdagen lager is onder patiënten behandeld met natte gazen, is de mortaliteit in deze groep significant hoger. Mogelijk hebben ernstig zieke patiënten die zijn behandeld met NDT de ziekte overleefd, maar zijn zij als gevolg van de ernst van hun aandoening geruime tijd in het ziekenhuis opgenomen geweest.

Behalve tijdswinst levert minder verbandwissels meer comfort voor de patiënt op. Dit is benadrukt door de Nederlandse Brandwonden Stichting namens patiënten.

Klinisch is er de mogelijkheid om NDT met instillatie (spoelen) toe te passen bij patiënten bij wie de wond geïnfecteerd is. NDT met installatie heeft als voordeel dat naast de negatieve druk, de wond gespoeld wordt met een antibacteriële spoelvloeistof. Gedurende meerdere keren per dag wordt er een spoelvloeistof (naar keuze behandelaar) in de wond gebracht, die na 20 minuten inwerken (duur inwerking is instelbaar) weer door de negatieve druk uit de wond gezogen wordt. Spoelen is echter geen vervanging van de chirurgische re-inspectie tot de progressie is verdwenen en er geen nieuwe necrose meer is aangetoond.

Naast natte gazen zijn er ook geavanceerdere wondverbanden (bijvoorbeeld alginaat, producten geïmpregneerd met PHMB, hydrofibers, hydrogels, zilververbanden, honingverbanden, enzymatische gels) die, net als NDT, minder verbandwisselingen behoeven dan natte gazen. Het verschil in pijn en comfort van de patiënt tussen deze geavanceerdere wondverbanden en NDT is bij patiënten met NWDI niet onderzocht. De Mokumtrial (Ubbink, 2008) wijst uit dat bij acute wonden geen verschil is in genezingsduur tussen behandeling met natte gazen en 'moderne wondverbanden'. Uitkomsten van vergelijkende onderzoeken bij 'chronische' wonden tonen aanwijzingen in de richting van een voordeel met betrekking tot genezingsduur en kosten (deze onderzoeken zijn veelal geïnitieerd door firma's van deze 'moderne wondverbanden'). Weinig verbandwisselingen is van zeer groot belang voor het patiëntencomfort.

Concluderend lijkt NDT een effectieve methode om wonden ten gevolge van NWDI te behandelen. De duur van de behandeling lijkt niet te verschillen van die met natte gazen. De hospitalisatie is mogelijk langer dan die van patiënten die behandeld worden met natte gazen. Echter, de pijn is minder en het comfort is hoger.

De totale kosten van NDT zijn vergelijkbaar met behandeling met natte gazen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij NWDI worden wonden na necrotomie initieel opengelaten om elke vorm van spanning op de weefsels te voorkomen (Garssen, 2013). Als de infectie onder controle is, kan gekozen worden voor conventionele verbandmaterialen zoals natte gazen, 'moderne' wondverbanden die een vochtig wondmilieu bewerkstelligen of voor negatieve druktherapie (NDT). De vraag bestaat of er een verschil is tussen de conservatieve wondbehandelingsmogelijkheden en behandeling met negatieve druktherapie in genezingstijd, het aantal en de aard van de benodigde reconstructieve ingrepen en patiënttevredenheid.

Conclusies / Summary of Findings

Wondgenezing

Zeer laag GRADE	Behandeling van wonden met negatieve druktherapie of natte gazen geeft mogelijk geen verschil in de snelheid van wondgenezing. <i>Bronnen (Huang, 2006; Ozturk, 2009)</i>
------------------------	--

Wondinfecties

Geen GRADE	Geen studies.
-------------------	---------------

Reconstructieve ingrepen

Geen GRADE	Geen studies.
-------------------	---------------

Duur van ziekenhuisopname

Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een behandeling van wonden met negatieve druktherapie de duur van de ziekenhuisopname niet veranderd. <i>Bronnen (Huang, 2006; Ozturk, 2009; Czymek, 2009; en Ozkan, 2014)</i>
------------------------	---

Comfort (onder andere pijn)

Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat patiënten minder pijn ervaren bij gebruik van negatieve druktherapie. Andere aspecten van comfort van de patiënt (mobiliteit, eetlust en verwisselen van wondverband en beddengoed in verband met wondvocht) zijn mogelijk ook gunstiger bij gebruik van negatieve druktherapie. <i>Bronnen (Ozturk, 2009)</i>
------------------------	--

Complicaties

Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat gebruik van negatieve druktherapie het risico op amputatie, sepsis, ARDS, nierfalen of multi-orgaanfalen niet beïnvloedt. <i>Bronnen (Huang, 2006; Czymek, 2009)</i>
------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In vier gecontroleerde studies met in totaal 81 patiënten is wondbehandeling met negatieve druktherapie vergeleken met gebruik van natte gazen. Het betreft één gerandomiseerde trial (Huang, 2006; n=24), twee prospectieve cohortstudies (Ozturk, 2009; n=10 en Czymek, 2009; n=35) en een retrospectieve cohortstudie (Ozkan, 2014; n=12). Waar de gerandomiseerde trial van Huang zich richt op de behandeling van patiënten met NWDI in het algemeen, richten de overige drie studies zich op patiënten met gangreen van Fournier. Gerapporteerde uitkomsten zijn: wondgenezing, mortaliteit, hospitalisatieduur, kwaliteit van leven en pijn en complicaties. Er zijn geen studies gevonden waarin negatieve druktherapie wordt vergeleken met modernere, geavanceerdere wondverbanden.

Resultaten: wondgenezing

Maten voor wondgenezing zijn gerapporteerd in twee gecontroleerde studies. De gerandomiseerde studie van Huang (2006) vindt geen significant verschil tussen patiënten behandeld met negatieve druktherapie of met natte gazen. De wonden dichten even snel (wondafmeting NDT -47%, natte gazen -41%) en ook de daling in het volume van afgevoerd vocht is voor beide groepen gelijk (volumedaling NDT -49%, natte gazen -39%). Tevens is in de studie van Ozturk, 2009 geen verschil gevonden in de snelheid van wondgenezing (tijd tussen eerste necrotomie en sluiting van de wond; NDT 10 dagen [8-16], natte gazen 9 dagen [7-15]) of het type wonddichting (NDT en natte gazen beide 3 tertiair en 2 met huidtransplantatie) tussen beide behandelgroepen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de RCT van Huang (2006) start op gradering Hoog, maar is met twee niveaus verlaagd vanwege de beperkingen in de onderzoeksopzet (niet beschrijven van de randomisatiemethode en waarschijnlijk geen blinding van patiënten, zorgverleners en uitkomstbeoordeelaars). Ook de bewijskracht van de cohortstudie Ozturk (2009), welke start op Laag, is met één niveau verlaagd gezien de beperking in de onderzoeksopzet (er is niet gecorrigeerd voor confounders en/of belangrijke prognostische factoren). Bewijskracht van beide studies is daarnaast met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Hiermee komt de bewijskracht van de uitkomstmaat wondgenezing uit op zeer laag.

Resultaten: Infecties

Het voorkomen van wondinfecties is in geen enkele studie gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Niet van toepassing.

Resultaten: aantal reconstructieve (chirurgische) ingrepen

Het benodigde aantal en aard van de reconstructieve ingrepen (bijvoorbeeld vrije lap) is in geen van de

studies gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Niet van toepassing.

Resultaten: duur van ziekenhuisopname

De duur van de ziekenhuisopname is gerapporteerd in alle 4 studies en varieerde tussen 5 en 329 dagen (Huang, 2006; Ozturk, 2009; Czymek, 2009; en Ozkan, 2014). In de studies van Huang, Ozturk en Ozkan is het aantal ziekhuisdagen in beide behandelgroepen gelijk (aantal dagen: Huang NDT 32 [15 tot 61], gazen 34 [18 tot 57]; Ozturk NDT 14 [11 tot 19], gazen 13 [10 tot 18]). De studie van Ozkan, 2014 vond een gemiddelde van 18 (SD 5,7) ziekenhuisdagen in de NDT-groep en 20 (2,0) ziekenhuisdagen in de groep patiënten behandeld met natte gazen. Daarbij was het gemiddelde 2,4 dagen verschil, 95% BI [-8,16 tot 3,36]. Daarentegen vond Czymek (2009) een significant verschil in opnameduur; ziekenhuisopname was langer onder patiënten in de NDT-groep (gemiddeld 97 dagen) dan patiënten behandeld met natte gazen (gemiddeld 28 ziekenhuisdagen; gemiddeld verschil=69 dagen 95% BI [32 tot 106]).

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege de beperkingen in de onderzoeksopzet is de bewijskracht van de RCT van Huang (2006) met twee niveaus verlaagd (niet beschrijven van de randomisatiemethode en waarschijnlijk geen blinding van patiënten, zorgverleners en uitkomstbeoordelaars). De cohortstudies zijn gestart op lage bewijskracht. Deze is met één niveau verlaagd gezien de beperking in de onderzoeksopzet (geen correctie voor belangrijke prognostische factoren). Bewijskracht van alle vier studies is daarnaast ook met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). Hiermee komt de bewijskracht van de uitkomstmaat opnameduur uit op zeer laag.

Resultaten: comfort (onder andere pijn)

Maten voor comfort van de patiënt zijn gerapporteerd in de prospectieve cohortstudie van Ozturk (2009; n=10). Pijn is in de studie op twee manieren gemeten; pijn is gerapporteerd door patiënten met behulp van een visuele analoge schaal (VAS) en het aantal toedieningen van pijnstilling is genoteerd. Patiënten behandeld met NDT rapporteerden een lagere pijnscore (VAS-score=2,4 [2 tot 3]) dan patiënten die zijn behandeld met natte gazen (VAS-score=6,8 [14 tot 21]). Dit verschil in pijnscore tussen de behandelgroepen komt overeen met een verschil in aantal toedieningen van pijnstilling per groep (NDT 4 keer, natte gazen 14 keer).

Daarnaast beschrijft Ozturk (2009) dat patiënten die worden behandeld met NDT dagelijks 2 keer uit hun bed kunnen komen (natte gazen 0 keer), een betere eetlust hebben (aantal overgeslagen maaltijden: NDT 2, natte gazen 6), hun beddengoed en wondverband niet extra verschoond hoeft te worden vanwege natte wonden (extra beddengoed: NDT 0, natte gazen 2; extra wondverband: NDT 0, natte gazen 2) en zij 3 keer in bad konden (natte gazen=0 keer).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is gestart op laag gezien de observationele studieopzet. Daarna is de bewijskracht met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten: complicaties

Czymek (2009) rapporteerde in zijn studie (n=35) de incidentie van sepsis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), nierfalen en multi-orgaanfalen. Het risico op sepsis was voor beide behandelgroepen nagenoeg gelijk (NDT 15/19, natte gazen 13/18; RR=0,97 [0,7 tot 1,4]). Patiënten behandeld met NDT hadden een twee keer hoger risico op ARDS (NDT 7/19, natte gazen 3/16; RR=1,96 [0,6 tot 6,4] en een lager risico op nierfalen (NDT 4/19, natte gazen 8/16; RR=0,42 [0,16 tot 1,14]) en multi-orgaanfalen (NDT 1/19, natte gazen 6/16; RR=0,14 [0,02 tot 1,05]). Echter, incidentie van geen van deze complicaties was significant verschillend tussen de behandelgroepen. Het aantal benodigde amputaties bij NWDI-patiënten behandeld met NDT of natte gazen was in de gerandomiseerde studie van Huang, 2006 (n=24) gelijk. In elke behandelgroep van twaalf patiënten is bij twee patiënten een deel van het been geamputeerd.

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege de beperkingen in de onderzoeksopzet is de bewijskracht van de RCT met twee niveaus verlaagd. De cohortstudie is gestart op lage bewijskracht gezien de observationele studieopzet. Daar is de bewijskracht met één niveau verlaagd gezien de beperking in de onderzoeksopzet (geen correcte correctie voor mogelijke confounding). Bewijskracht van beide studies is daarnaast ook met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Hiermee komt de bewijskracht van de uitkomstmaat complicaties uit op zeer laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende mogelijke wondbehandelingen (natte gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels (zoals zilversulfadiazine, hydrogel)) ten opzichte van andere mogelijke behandelmethoden of elkaar bij patiënten met NWDI of grote wekedelendefecten in de acute situatie?

P: patiënt met NWDI/patiënten met grote wekedelendefecten in acute situatie;

I: wondbehandeling (natte gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels (zoals zilversulfadiazine, hydrogel));

C: andere methoden of geen wondbehandeling;

O: tijd tot genezing (tijd tot wondsluiting of tot gereed voor SSG of reconstructie), patiënttevredenheid, aantal/aard reconstructieve ingrepen (bijvoorbeeld vrije lap), infectie, comfort (onder andere pijn), hospitalisatieduur, mortaliteit.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende mogelijke wondbehandelingen (natte gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels (zoals zilversulfadiazine, hydrogel)) ten opzichte van wondbehandeling met negatieve druktherapie of elkaar bij patiënten met NWDI of grote wekedelendefecten

in de stabiele klinische situatie?

P: patiënt met NWDI/patiënten met grote wekedelendefecten in stabiele klinische situatie;

I: wondbehandeling met negatieve druktherapie;

C: andere methoden (natte gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels (zoals zilversulfadiazine, hydrogel));

O: tijd tot genezing (tijd tot wondsluiting of tot gereed voor SSG of reconstructie), patiënttevredenheid, aantal/aard reconstructieve ingrepen (bijvoorbeeld vrije lap), infectie, comfort (onder andere pijn), hospitalisatieduur, mortaliteit.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek (RCT of CCT). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 348 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- patiënten met NWDI en/of grote wekedeleninfectie;
- behandeling met negatieve druktherapie en vergelijkende behandeling.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie dertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier primaire studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u vinden onder het tabblad Onderbouwing.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Czymek R, Schmidt A, Eckmann C, et al. Fournier's gangrene: vacuum-assisted closure versus conventional dressings. Am J Surg. 2009;197(2):168-176. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.053. PubMed PMID: 19185110.

Ferreira PC, Reis JC, Amarante JM, et al. Fourniers gangrene: a review of 43 reconstructive cases. Plast Reconstr Surg. 2007;119:175184.

Garssen FP, Goslings JC, Bouman CSC, et al. Necrotiserende wekedeleninfecties. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6031.

Huang WS, Hsieh SC, Hsieh CS, et al. Use of vacuum-assisted wound closure to manage limb wounds in patients suffering from acute necrotizing fasciitis. Asian J Surg. 2006;29(3):135-9. PubMed PMID: 16877210.

Ozkan OF, Koksali N, Altinli E, et al. Fournier's gangrene current approaches. Int Wound J. 2014;22. doi: 10.1111/iwj.12357. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25145578.

Ozturk E, Ozguc H, Yilmazlar T. The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene. Am J Surg. 2009;197(5):660-665. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.018. Epub 2008 Sep 11. PubMed PMID: 18789410.

Ritin Fernandez, Rhonda Griffiths, Editorial Group: Cochrane Wounds Group Published Online: 15 FEB 2012 Assessed as up-to-date: 14 DEC 2011.

Ubbink DT, Vermeulen H, Goossens A, Kelner RB, Schreuder SM, Lubbers MJ. Occlusive vs gauze dressings for local wound care in surgical patients: a randomized clinical trial. Arch Surg. 2008 Oct;143(10):950-5. doi: 10.1001/archsurg.143.10.950. PubMed PMID: 18936373.

Organisatie van zorg bij NWDI

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rondom patiënten met NWDI georganiseerd te worden?

Aanbeveling

Maak een uitgebreide documentatie voor patiënten met verdenking op NWDI.

Maak per fase en per patiënt een inschatting of de zorg adequaat geleverd kan worden.

Verwijs patiënten met NWDI in een complex gebied (hoofd/hals, genitaal of handen of voeten) en bij grote defecten (meer dan 10% van het totale lichaamsoppervlak) door naar een gespecialiseerd centrum.

Maak afspraken in uw ROAZ-regio over de behandeling, doorverwijzing en/of terugverwijzing van patiënten met NWDI.

Onderbouwing

Achtergrond

De organisatie van de zorg rond de patiënt met een necrotiserende wekedeleninfectie is cruciaal; een optimale ketenzorg en multidisciplinaire afspraken zowel in het ziekenhuis als in de regio zijn van groot belang. Er zijn knelpunten te verwachten op verschillende organisatorische niveaus bij de behandeling van NWDI: het acute karakter, de lage frequentie waarmee de zorgprofessional de infectie tegenkomt, de wisselende presentatie en verschillende lokalisaties. In deze module wordt een beleid voorgesteld om de zorg rondom patiënten met NWDI te organiseren en de patiënt zo goed mogelijk te kunnen helpen.

Samenvatting literatuur

Alarmsignalen/klinische symptomen voor verdere diagnostiek

De diagnose necrotiserende wekedeleninfectie wordt vaak vertraagd gesteld. Dit komt door de combinatie van de lage incidentie en een vaak atypische presentatie. Er is een aantal klinische symptomen die een behandelaar op het goede spoor kan zetten. Nagenoeg alle patiënten presenteren zich met tekenen van ontsteking (zwelling, roodheid en pijn), hierbij staat disproportioneel veel pijn op de voorgrond (zie 'Verslag focusgroepgesprek'). Binnen enkele uren kunnen paarse of zwarte verkleuring van de huid, blaren en crepitaties optreden. Bij sepsis en disproportioneel veel pijn bij een wekedeleninfectie dient een NWDI uitgesloten te worden. Chirurgische exploratie van de fascie dient direct plaats te vinden zoals beschreven in de module 'Beeldvormende diagnostiek NWDI'. Gezien het wisselende klinisch beeld en de grote consequenties bij het laat diagnosticeren van NWDI is de werkgroep van mening dat ervaring met herkennen van dit ziektebeeld gewenst is.

Classificatie

Voor een heldere communicatie over de patiënt is het van belang de classificatie eenduidig af te spreken. De werkgroep is van mening dat necrotiserende wekedeleninfectie de gebruikte term moet zijn voor dit

ziektebeeld. Daarbij wordt een onderverdeling gemaakt in type 1, de polymicrobiële variant (bijvoorbeeld Gram-positieve kokken, enterobacteriaceae, anaërobe), en type 2, de monomicrobiële variant (groep A-streptokokken, staphylokokken, clostridium perfringens).

Tevens kunnen de behandeling en het ziektebeloop ingedeeld worden in grofweg drie fases: fase 1, de acute, septische fase, fase 2, de stabilisatiefase, patiënt is niet septisch maar nog wel katabool, en fase 3, de reconstructieve fase. Deze indeling is weergegeven in figuur 1.

Figuur 1 Indeling van het ziektebeloop van necrotiserende wekedeleninfectie



Documentatie

Als er een verdenking is op een necrotiserende wekedeleninfectie wordt een uitgebreide documentatie geadviseerd. De minimale eisen van de documentatie zijn:

- kenmerken aangedaan gebied inclusief lichtfoto's;
- patiëntkarakteristieken (comorbiditeit);
- alle diagnostische gegevens (zoals kweekuitslagen, labuitslagen en eventueel beeldvorming);
- behandelingen tot nu toe (zorg voor een uitgebreid operatieverslag en toegepaste wondzorg).

Doorverwijzingscriteria

De behandeling van patiënten met NWDI is complex en stelt eisen aan de beschikbaarheid van personeel en middelen. Zodoende wordt aangeraden om in bepaalde gevallen in overleg te treden met, of door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum. Hierbij geldt dat het verwijzende centrum of de verwijzende specialist zelf de inschatting maakt of de zorg voor de patiënt adequaat geleverd kan worden (dit geldt voor alle fasen beschreven in figuur 1).

Naar analogie van de Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten, dient in het geval dat de aangedane regio een complex gebied omvat (hoofd/hals, genitaal of handen of voeten) en bij grote defecten (dat wil zeggen wanneer meer dan 10% van het totale lichaamsoppervlak is aangedaan), naar een gespecialiseerd

centrum verwezen te worden (Brandwondenzorg Nederland, 2015). Aangeraden wordt om afspraken te maken over eventueel terugverwijzen.

In fase 1 dient behandeling bij voorkeur direct gestart te worden in het betreffende ziekenhuis om geen tijd te verliezen. Indien de zorg niet geleverd kan worden, verwijs dan zo snel mogelijk naar een ziekenhuis met een multidisciplinair team waar de expertise voor de behandeling van deze categorie patiënten aanwezig is. Er dienen afspraken binnen de ROAZ-regio gemaakt te worden over doorverwijzingen naar een centrum dat de zorg kan leveren volgens deze richtlijn. Een mogelijkheid is ook om expertise naar het ziekenhuis toe te laten komen.

Eisen aan gespecialiseerd centrum

Er kunnen verschillende redenen zijn om patiënten door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum. De eisen aan het ontvangende centrum zijn dan ook afhankelijk van de vraag.

Een gespecialiseerd centrum dient te beschikken over een multidisciplinair team waarin de expertise voor de behandeling van deze categorie patiënten aanwezig is. In dit team nemen ten minste de volgende disciplines plaats: chirurgie, intensive care, plastische chirurgie, medisch microbiologie, urologie, keel- neus- oorgeneeskunde, mondziekte, kaak- en aangezichtschirurgie, ervaren verpleegkundigen, diëtiëk, fysiotherapie, revalidatiegeneeskunde, maatschappelijk werk en medische psychologie. Eventueel kunnen aanvullend afspraken worden gemaakt met een hyperbaar geneeskundig.

Organisatie verantwoordelijkheid zorg

Patiënten met necrotiserende wekedeleninfectie hebben te maken met veel verschillende hulp- en zorgverleners waarbij verantwoordelijkheden en taakherschikking een belangrijke rol spelen. Deze taakherschikking helpt bij efficiënte ketenzorg en het inspelen op de behoeftes van patiënten, maar vereist wel kennis en helderheid over (eind)verantwoordelijkheden en taakafbakening om verantwoorde zorg te kunnen leveren (Handreiking, 2010).

De werkgroep is derhalve van mening dat er in elk ziekenhuis duidelijke afspraken gemaakt moeten worden over hoe de verschillende verantwoordelijkheden verdeeld worden (zie richtlijn complexe wondzorg, in ontwikkeling). Ziekenhuizen dienen de infrastructuur voor deze categorie patiënten gereed te hebben staan, zodat bij de presentatie van een patiënt de meest optimale zorg onmiddellijk geleverd kan worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-03-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Brandwondenzorg Nederland. Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten in de acute fase (1ste 24 uur) van verbranding en verwijzing naar een brandwondencentrum. Beverwijk; 2015.

Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg. Januari 2010. Beschikbaar op:

<http://knmg.artsennet.nl/Publicaties/KNMGpublicatie/Handreiking-verantwoordelijkheidsverdeling-bij samenwerking-in-de-zorg-2010.htm>.