



NOTAT

Tværregional klinisk retningslinje: Nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI)

01-12-2021
EMN-2021-01249
1490423
Cathrine Everhøj

Side 1 i quickguide:

Quick-guide til hurtig behandling af nekrotiserende bløddelsinfektioner (Necrotising Soft Tissue Infections – NSTI)

- NSTI er en nekrotiserende infektion, der kan involvere alle bløddelslag.
- NSTI er karakteriseret ved et eller flere af følgende symptomer: feber, sepsis, stærke smerter, uregelmæssigt, uensartet hududslæt.

Ved mistanke om NSTI kræves hurtig livreddende behandling og bør udløse et øjeblikkeligt centralt akutkald:

1. **Resuscitation** af den shockerede patient efter ABC princip (der kan anvendes krystalloider som ringerlaktat, isoton NaCl og kolloid som Human albumin).
2. **Blodprøver** tages sammen med blodtrykninger.
3. **Antibiotika** iværksættes straks mistanken opstår forudgået af blodtrykninger. Prøvetagning må ikke forsinke den antibiotiske behandling
4. For voksne: Meropenem 2 g x 3 i.v. + Clindamycin 600 mg x 3 i.v.
5. For børn: Meropenem 20 mg/kg x 3 i.v. dgl. (max 1 g x 3) + Clindamycin 13 mg/kg x 3 i.v. dgl (max 600 mg x 3).
6. **Livreddende kirurgi** (her og nu kirurgi) med hurtig og aggressiv fjernelse af nekrotisk væv + sikring af væv til direkte mikroskopi og D+R.
7. **Diagnose** stilles af speciallæge. Diagnosekoden er DM 72.6 Nekrotiserende fasciitis.

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

Side 2 i quickguide:

Vigtige kliniske tegn som kan være til stede ved NSTI

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

Andre vigtige kliniske tegn som kan være til stede:

- Svære smerter ikke forenelige med den øvrige kliniske præsentation
- Feber, takykardi, hypotension, shock.
- Hastig udbredelse
- Hudforandringer, f.eks.:
 - Iskæmiske forandringer med "gåsehud" og rødme
 - blå/lilla/sort misfarning af huden
 - Hæmoragiske eller blåfarvede bullae i huden
 - Hudnekroser og/eller ekkymoser
 - Krepiterende luftudvikling i bløddele
 - Ødem strækkende sig ud over det erytematøse område

Lokaliserede infektionstegn i relation til område for nylig kirurgi.
19% har fået foretaget kirurgi inden for de seneste 4 uger.

Baggrund

Nekrotiserende fasciitis/Nekrotiserende bløddelsinfektion (NSTI) er en sjælden tidskritisk tilstand (incidens 2-4/100.000 personer/år) med en høj mortalitet (ca. 15-50 % i behandlede tilfælde – 100% i ubehandlede) og betydelig morbiditet.

Indeværende vejledning er blevet til i et tværregionalt samarbejde organiseret af Danske Regioner. En arbejdsgruppe med repræsentation fra alle regioner og forskellige specialer, der deltager i behandlingen af NSTI har gennemgået alle 5 regioners vejledninger på området mhp. samstemning og optimering af anbefalinger. Dette arbejde har ført til denne nationale vejledning, hvis formål er at beskrive hurtig og ensartet visitation, diagnostik og behandling af patienter mistænkt for eller diagnosticeret med NSTI. Vejledningen suppleres af lokale retningslinjer, som beskriver logistik og organisering i de enkelte regioner/hospitaler.

Følgende faglige selskaber har haft vejledningen i høring: Indføres efterfølgende.
Opdatering og revidering af vejledningen: Afklares

Definitioner

Nekrotiserende fasciitis/Nekrotiserende bløddelsinfektion, Necrotizing Soft Tissue Infections, angives i denne vejledning som NSTI.

Facts om sygdom, udvikling og patofysiologi

NSTI er en fællesbetegnelse for nekrotiserende infektioner i bløddelene og inkluderer f.eks. nekrotiserende fasciit og gasgangræn og kan have navn efter specifik anatomisk lokalisation, f.eks. Fourniers gangræn (lokalisering: urogenital).

Infektionen breder sig typisk i det musculofasciale plan, hvor bakterielle enzymer medfører inflammation og henfald af muskelfascier. Bakterier og leucocytter ophobes i karrene, som tromboserer og medfører iskæmi eller nekrose af hud og subcutis. Iskæmien/nekrosen medfører stærke smerter og giver oftest forandringer i huden. Hudforandringerne kan i begyndelse være lette iskæmiske forandringer med "gås hud" og rødme, men kan progrediere til blålig misfarvning, hæmoragiske bullae og til sidst hudnekroser. Typisk er hudforandringerne uregelmæssigt afgrænsede, uensartede med de forskellige elementer af iskæmiske forandringer. Toxiner frigivet fra bakterierne kan medføre feber og sepsis.

Diagnosen er klinisk og verificeres (eller afkræftes) peroperativt ved påvisning af nekrotiserende infektion, som kan involvere alle bløddelslag: hud, subcutis, fascie og muskler. Typisk ses nekrose i huden, grå avital subcutis med tromboserede vener, henflydende fascie, ingen pus, men tyndtflydende grumset væske ("opvaskevand"). Dele af muskulaturen kan også være henflydende.

Disponerende faktorer

Nylig kirurgi (incl. fødsel)
Diabetes
Adipositas
Immundefekt, medfødt eller erhvervet (steroid, methotrexat, cytostatika, biologisk behandling)
Alkoholmisbrug
I.v stofmisbrug
Nylige traumer

Særlige risikofaktorer for NSTI hos børn er brud på hudbarrieren ved for eksempel varicellæsion eller omphalitis hos neonatale.

Formål

På nationalt plan at sikre hurtig og ensartet diagnostik og behandling af patienter mistænkt for eller diagnosticeret med NSTI.

- At sikre hurtig diagnostik, udredning og behandling af patienter mistænkt for NSTI.
- At reducere mortalitet, morbiditet og komplikationer.
- *At sikre hurtig og tidlig definitiv kirurgisk behandling*

- At medvirke til indsats med tidlig behandling, korrekt visitation og optimal kommunikation og samarbejde.
- At rådgive om behandling, klargøring til transport og overflytning af svært syge NSTI-patienter.
- At sikre kontinuitet ved en klar ansvars- og kompetencefordeling med samtidige, klare samarbejdsaftaler og løbende fælleskonferencer med øvrige involverede lægelige specialer.
- At sikre en maksimal behandlingskvalitet for NSTI-patienten ved at visitation, diagnostik og terapi varetages på speciallægeniveau døgnet rundt.
- At sikre kontinuitet i patientbehandlingen.

Målgrupper og anvendelsesområde

Sundhedsfagligt personale i alle kapaciteter i sundhedsvæsenet, der inddrages i visitation, diagnostik og behandling af patienter mistænkt for eller diagnosticeret med NSTI.

NSTI klassifikation

Klassifikation	Kommentar
Anatomisk lokalisation	NSTI kan forekomme på alle anatomiske lokaliteter. Patienterne kan forefindes indenfor alle specialer
Infektionens dybde	Nekrotiserende adipositis (mest almindelig), fasciitis, myositis
Mikrobiologisk årsag	Type 1: polymikrobiel Type 2: Monomikrobiel (primært <i>S. pyogenes</i> , andre hæmolytiske streptokokker, sjældent <i>S. aureus</i> Clostridium sp.) Type 3: Monomikrobiel Gram negativ ætiologi (Vandbakterier)

Vigtige kliniske tegn

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

Andre vigtige kliniske tegn som kan være til stede:

- Svære smerter som ikke er forenelige med den øvrige kliniske præsentation (42% oplever opioidkrævende smerter i den indledende fase)
- Feber (15% har tp over 39 grader), takykardi, hypotension, shock.
- Hastig udbredelse
- Hudforandringer (ca 50%), f.eks.:
 - Iskæmiske forandringer med "gåsehud" og rødme
 - blå/lilla/sort misfarvning af huden (32%)
 - Hæmoragiske eller blåfarvede bullae i huden (27%)
 - Hudnekroser og/eller ekkymoser
- Krepiterende luftudvikling i bløddele (14%)
- Ødem strækkende sig ud over det erytematøse område

Lokaliserede infektionstegn i relation til område for nylig kirurgi. 19% har fået foretaget kirurgi inden for de seneste 4 uger.

Reference: Madsen, M. B., et al. 2019 Patient's characteristics and outcomes in necrotising soft-tissue infections: results from a Scandinavian, multicentre, prospective cohort study. Intensive Care Med 45(9):1241-1251

Visitation og logistik

Organiseres lokalt i regionerne med fokus på akut enstrenget modtagelse.

(her skal linkes direkte til regionale instrukser på området)

Link til diagnostik i primær sektor

Overflytning sker efter forudgående aftale med ansvarshavende speciellæge på modtagende afdeling. Transport fra regionshospital til universitetshospital er altid kørsel 1 og med anæstesiledsagelse på speciallægeniveau.

Pårørende informeres i forhold til overflytning og videre plan.

Paraklinik

Biokemi:

Straks ved mistanke om NSTI tages blodprøver indeholdende:

B Leukocytter, B Leukocytter (differentialtælling), B Thrombocytter, P-C-reaktivt protein (CRP), P Erythrocytter, P Erythrocytter EVF, Glukose, P Natrium, P Kalium, P Kreatinin, Carb, Albumin, P alanintransaminase (ALAT), Amylase, BF, LDH, Bilirubin, P koag. overfladeinduceret (APTT), P koag faktorer II+VII+X (INR), B hæmoglobin, CK, Myoglobin, Erythrocytter AB gruppe, BAC test, eGFR, Fibrinogen, Fibrin D-dimer samt AT-III. Samtidig tages A-punktur inkl. laktat.

Herefter tages blodprøver dagligt indeholdende:

B Leukocytter, B Leukocytter (differentialtælling), B Thrombocytter, P-C-reaktivt protein (CRP), P Natrium, P Kalium, P Kreatinin, P amylase pancreastype, P alanintransaminase (ALAT), P basisk fosfatase, P laktakdehydrogenase (LDH), P bilirubiner, P koag. overfladeinduceret (APTT), P koag faktorer II+VII+X (INR), B hæmoglobin, P kreatinkinase, P myoglobin, P (vB) laktat.

Mikrobiologi:

Bloddyrkning – minimum 2 sæt fra perifer vene, inden opstart af antibiotika (om muligt).

På operationsgangen skal der tages minimum 3 dybe vævsbiopsier og eventuelle væskeansamlinger fra mistænkte områder, som sendes til dyrkning og akut mikroskopi.

Det kan på basis af foreliggende evidens ikke anbefales at lade behandling vejlede af parakliniske scoresystemer.

Billeddiagnostik:

Såfremt man ved indledende kliniske vurdering på kirurgisk speciallægeniveau ikke stiller diagnosen NSTI (og dermed ikke finder indikation for uopsættelig kirurgisk intervention) kan forskellige former for billeddiagnostik være relevant i den differentialdiagnostiske udredning.

Antibiotika

Ved mistanke om NSTI skal der straks og uden forsinkelse iværksættes bred antibiotika-behandling, ideelt forud gået af 2 sæt bloddyrkninger.

For voksne: Meropenem 2 g x 3 i.v. + Clindamycin 600 mg x 3 i.v.

For børn: Meropenem 20 mg/kg x 3 i.v. (max 1 g x 3 i.v.) + Clindamycin 13 mg/kg x 3 i.v. (max 600 mg x 3 i.v.).

På 10. dagen tages stilling til behov for videre antibiotikabehandling

Den antibiotiske behandling målrettes i behandlingsforløbet i samråd med mikrobiolog.

Ved verificeret *S. pyogenes* kan behandlingen målrettes til:

Benzylpenicillin 3g x 4 i.v. + Clindamycin 600 mg x 3 i.v.

Kirurgi

Kirurgi med hurtig og aggressiv fjernelse af nekrotisk væv, debridement og sufficient drænage er livreddende. Initial kirurgisk behandling skal være på speciallægeniveau. Der tilstræbes tilstedeværelse af to speciallæger. Speciallæge nummer 2 kan evt. være fra andet relevant speciale.

Kirurgiske indgreb, omfang og fund (evt. suppleret med foto-dokumentation) skal dokumenteres tidstro.

På baggrund af ovenstående be- eller afkræftes diagnosen NSTI.

Efter primær operation frarådes anvendelse af VAC system initialt pga. høj risiko for stort væsketræk fra såret og/eller vedligeholdelse af blødning.

Ved den hæmodynamisk stabile patient kan "second look" kirurgi planlægges til dagtid ved speciallæge i døgnet efter. "Second look" skal fremskyndes hvis patienten ikke stabiliseres.

Ved second look vurderes det, om kaviteten kan profitere af VAC system.

Kirurgen afgør hasteklassifikation ved efterfølgende operation(er).

Behov for plastikkirurgi vurderes.

Antikoagulation

Tromboseprofylakse: Tromboser kan forværre nekroserne. Derfor opstartes lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis efter den primære operation, medmindre der er kontraindikation.

Behandling af koagulopati

- Ved forhøjet INR + APTT OG aktiv blødning eller forestående invasiv procedure kan der gives frisk frosset plasma (FFP).

- Fibrinogenkoncentrat (Riastap) gives ved væsentlig nedsat fibrinogen og utilstrækkelig effekt af frisk frosset plasma (FFP).

- Thrombocytttransfusion gives kun ved thrombocytal under $50 \times 10^9/L$ OG større aktiv blødning eller forestående invasiv procedure. Kan herudover overvejes ved thrombocytal under $20 \times 10^9/L$, især ved mindre aktiv blødning.

Senere koagulationsbehandling kan ske vejledt af lokale koagulationsanalyser.

Adjuverende behandling:

Såvel brugen af immunoglobulin og HBOT som adjuverende behandling er kontroversiel og uden sikker evidens og må under ingen omstændigheder udsætte den infektionssanerende kirurgi og patientstabiliserende behandling.

Såfremt immunoglobulin skal iværksættes skal det kun være til patienter hvor der er begrundet mistanke om Streptokokker gruppe A (mikroskopi med gram positive kokker i kæde), kan der iværksættes

1: Daglig dosering 25 gr/dag i tre dage (børn efter vægt)

Der foreligger ingen overbevisende evidens for at HBOT har en plads i behandlingen af patienter med NSTI.

Tjekliste ved overflytning af den stabile patient fra Intensiv til sengeafdeling

- Antitrombotisk behandling
- Kirurgiske revisioner

- Sårbehandling
- Antibiotikabehandling
- Ernæringsterapi
- Væskebehandling
- Smertebehandling
- Fysioterapi og ergoterapi - mobilisering

Ansvar og organisering, inkl. Kontaktpersoner

Ansvaret ligger hos regional lægefaglig direktør. (afklares)

Dokumentation

Alle patienter, der opereres på mistanke om NSTI gives diagnosekoden DM 72.6 Nekrotiserende fasciitis. NB: Diagnosekoden skal ændres til at hedde "Nekrotiserende bløddelsinfektioner" – løber Sundhedsstyrelsen med den bold?

Ved verificeret diagnose: DM 72.6 bibeholdes.

Ved afkræftet diagnose skal diagnoselisten opdateres.

Referencer

Bergsten H, Madsen MB, Bergey F, Hyldegaard O, Skrede S, Arnell P, Oppegaard O, Itzek A, Perner A, Svensson M, Norrby-Teglund A; INFECT Study Group. Correlation Between Immunoglobulin Dose Administered and Plasma Neutralization of Streptococcal Superantigens in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections. *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 23;71(7):1772-1775. doi: 10.1093/cid/ciaa022. PMID: 31916575.

Carbonetti, F., Cremona, A., Carusi, V. et al. The role of contrast enhanced computed tomography in the diagnosis of necrotizing fasciitis and comparison with the laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC). *Radiol med* **121**, 106–121 (2016). Faunø J and Ovesen T: Scare evidence of efficacy of hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infection: a systematic review, *Infectious Diseases*, 51:7,485-492

Hansen MB. PHD Thesis. **Biomarkers of Necrotising Soft Tissue Infections**

Aspects of the Innate Immune Response.

Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, Lange T, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O, Perner A. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1585-1593. doi: 10.1007/s00134-017-4786-0. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28421246.

Madsen MB, Skrede S, Perner A, Arnell P, Nekludov M, Bruun T, Karlsson Y, Hansen MB, Polzik P, Hedetoft M, Rosén A, Saccetti E, Bergey F, Martins Dos Santos VAP; INFECT study group, Norrby-Teglund A, Hyldegaard O. Patient's characteristics and outcomes in necrotising soft-tissue infections: results from a Scandinavian, multicentre, prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2019 Sep;45(9):1241-1251. doi: 10.1007/s00134-019-05730-x. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31440795.

Madsen MB, Arnell P, Hyldegaard O. Necrotizing Soft-Tissue Infections: Clinical Features and Diagnostic Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1294:39-52. doi: 10.1007/978-3-030-57616-5_4. PMID: 33079362.

Madsen MB, Bergsten H, Norrby-Teglund A. Treatment of Necrotizing Soft Tissue Infections: IVIG. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1294:105-125. doi: 10.1007/978-3-030-57616-5_8. PMID: 33079366.

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Chapter 93. Ninth Edition

Copyright © 2020.

Parks T et al: Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 67(9):1434-1436.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. 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 Jul 15;59(2):e10-52. doi: 10.1093/cid/ciu444. Erratum in: Clin Infect Dis. 2015 May 1;60(9):1448. Dosage error in article text. PMID: 24973422.

Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2253-2265. doi: 10.1056/NEJMra1600673. PMID: 29211672.

Bruun T, Rath E, Madsen MB, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, Karlsson Y, Babbar A, Bergey F, Itzek A, Hyldegaard O, Norrby-Teglund A, Skrede S; INFECT Study Group. Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. Clin Infect Dis. 2021 Jan 27;72(2):293-300. doi: 10.1093/cid/ciaa027. PMID: 31923305; PMCID: PMC7840107.

Region Nord:

Nekrotiserende bløddelsinfektioner. Quick-guide til hurtig behandling af Nekrotiserende bløddelsinfektioner (NSTI), Region Nordjylland

Fenger D, Polzik PV. Statusartikel. Nekrotiserende Bløddelsinfektioner. Ugeskr Læger 2021; 183: V05299360.

Region Syd:

Instruks om Nekrotiserende Bløddelsinfektion fra Rigshospitalet.
Instruks om Nekrotiserende Bløddelsinfektion fra Region Nord.
Instruks om Nekrotiserende Bløddelsinfektion fra OUH