

5

# Richtlijn necrotiserende wekedeleninfectie

10

15

20

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

25

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging voor Hyperbare Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

30

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Brandwonden Stichting

35

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

40

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) of andere bron

## Colofon

RICHTLIJN NECROTISERENDE WEKEDELENINFECTIE

© 2017

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

5 Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

0302823327

[nvvh@nvvh.knmg.nl](mailto:nvvh@nvvh.knmg.nl)

[www.heelkunde.nl](http://www.heelkunde.nl)

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

50

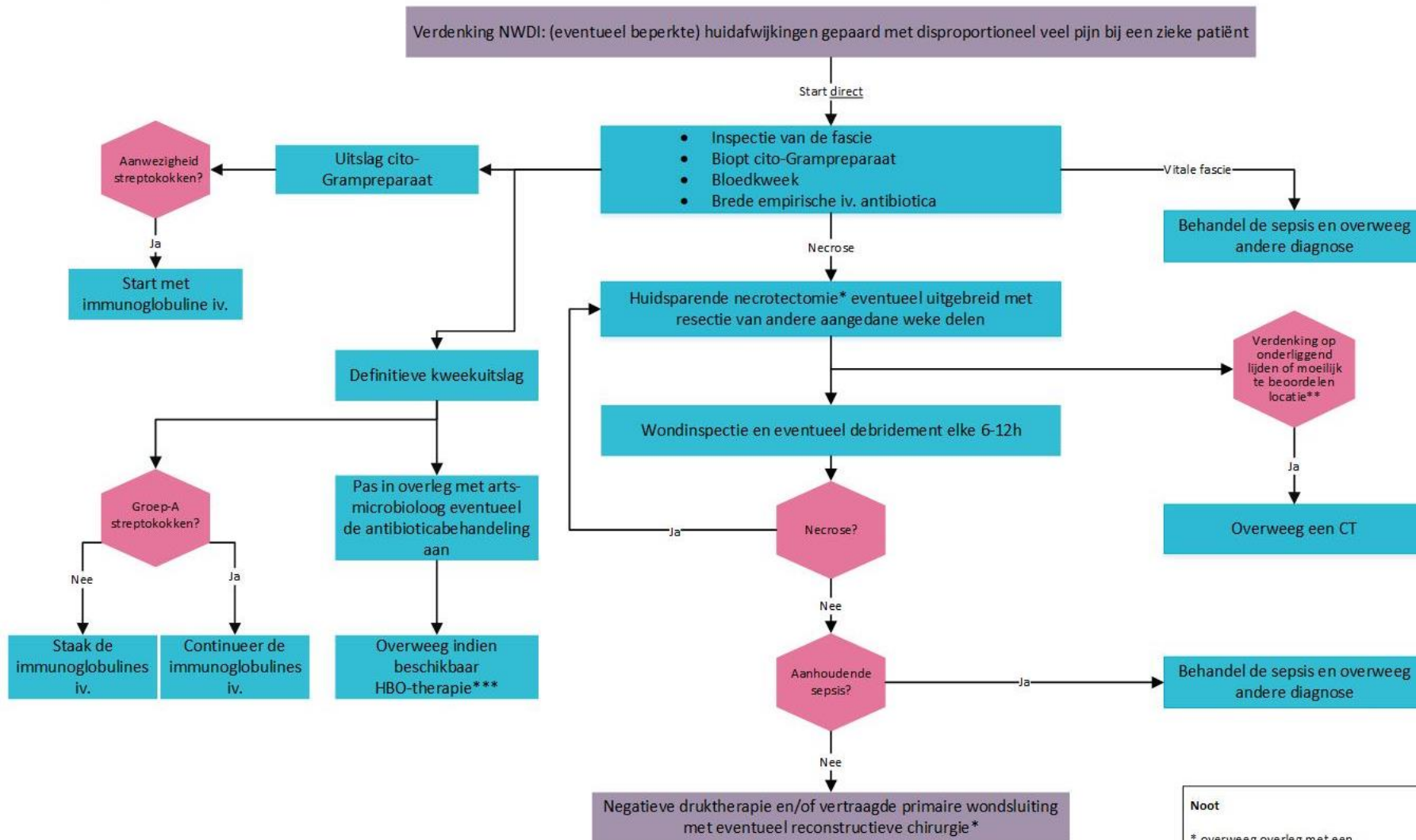
## Inhoudsopgave

	<b>Samenstelling van de werkgroep</b> .....	<b>4</b>
5	<b>Samenvatting</b> .....	<b>5</b>
	<b>Hoofdstuk 1 Algemene inleiding</b> .....	<b>6</b>
	<b>Hoofdstuk 2 Verantwoording</b> .....	<b>8</b>
	<b>Hoofdstuk 3 Beeldvormende diagnostiek</b> .....	<b>20</b>
	Bijlagen bij hoofdstuk 3 .....	25
10	<b>Hoofdstuk 4 Microbiologische diagnostiek en antibiotica</b> .....	<b>31</b>
	Bijlagen bij hoofdstuk 4 .....	36
	<b>Hoofdstuk 5 Chirurgische behandeling</b> .....	<b>43</b>
	Bijlagen bij hoofdstuk 5 .....	50
	<b>Hoofdstuk 6 Re-inspectie</b> .....	<b>58</b>
15	Bijlagen bij hoofdstuk 6 .....	60
	<b>Hoofdstuk 7 Immunoglobuline</b> .....	<b>61</b>
	Bijlagen bij hoofdstuk 7 .....	68
	<b>Hoofdstuk 8 Hyperbare zuurstoftherapie</b> .....	<b>75</b>
	Bijlagen bij hoofdstuk 8 .....	83
20	<b>Hoofdstuk 9 Wondbehandeling</b> .....	<b>97</b>
	Bijlagen bij hoofdstuk 9 .....	104
	<b>Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg</b> .....	<b>111</b>
	<b>Bijlage 1 Verslag focusgroepgesprek</b> .....	<b>115</b>
	<b>Bijlage 2 Verslag invitational conference</b> .....	<b>120</b>
25	<b>Bijlage 3 Kennislacunes</b> .....	<b>125</b>
	<b>Bijlage 4 Implementatieplan</b> .....	<b>126</b>
	<b>Bijlage 5 Indicator</b> .....	<b>130</b>
	<b>Bijlage 6 Begrippenlijst</b> .....	<b>132</b>
	<b>Bijlage 7 Patiënteninformatie</b> .....	<b>133</b>
30		

## Samenstelling van de werkgroep

- 5 – Drs. V.M. de Jong, traumachirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam [NVvH] (voorzitter)
- Dr. C.H.E. Boel, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht [NVMM]
- Dr. O. Boonstra, traumachirurg, Spijkenisse Medisch Centrum, Spijkenisse [NVvHG]
- Dr. C.S.C. Bouman, intensivist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam [NVIC]
- Drs. S. Janssen, verpleegkundig specialist, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond [V&VN]
- 10 – Dr. J. Oskam, vaatchirurg, Isala, Zwolle [NVvH]
- Drs. P.A.C. van Rijn, radioloog, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem [NVvR]
- Dr. B. Rikken, uroloog, IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan de IJsel [NVU]
- Drs. A.J.M. van Trier, plastisch chirurg, Rode Kruis ziekenhuis, Beverwijk [NVPC]
  
- 15 Met dank aan:
  - Gerard Niersman namens de Vereniging van Mensen met Brandwonden
  
- Met ondersteuning van:
  - Dr. W.A. van Enst, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
  - 20 – Drs. H. Kooijmans, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
  - Drs. H. Vreeken, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

# Samenvatting



**Noot**

\* overweeg overleg met een gespecialiseerd centrum  
 \*\* een moeilijk te beoordelen locatie is bijv. het hoofd/hals gebied of genitaal  
 \*\*\* ook bij anaërobe verwerkers is HBO-therapie slechts een overweging

## Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

### Aanleiding voor het maken van de richtlijn

- 5 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. De incidentie wordt geschat op 4,2 gevallen per 100.000 inwoners per jaar. Dit komt neer op meer dan 680
- 10 patiënten met een NWDI in Nederland per jaar (Garssen, 2013). Dit aantal lijkt de afgelopen jaren toe te nemen, maar exacte gegevens ontbreken.

- Alhoewel het een relatief kleine patiëntenpopulatie betreft, is de ziektelast groot. NWDI is een acuut levensbedreigende infectie, die bij goede behandeling nog steeds grote gevolgen voor het individu kan hebben. Een patiënt met een NWDI ondergaat in de
- 15 eerste fase diverse behandelingen met een scala aan keuzemogelijkheden. In de latere fase kunnen de vorming van littekens en verminkingen, zoals amputaties, grote gevolgen hebben op het dagelijks leven van de patiënt.

- 20 Het optimale zorgpad is niet eenduidig in Nederland. Er bestaat veel praktijkvariatie op het gebied van diagnostiek en behandeling. Gezien de ernst van de aandoening is het belangrijk om een evidencebased richtlijn te ontwikkelen waarin de optimale zorg wordt beschreven. De richtlijn NWDI beoogt middels een systematische evaluatie van de literatuur zorgprofessionals te ondersteunen in hun klinische besluitvorming en
- 25 transparantie te bieden naar patiënten en derden.

### Doel van de richtlijn

- Het doel van deze richtlijn is middels een systematische evaluatie van de bestaande
- 30 literatuur zorgprofessionals te ondersteunen in hun klinische besluitvorming en transparantie te bieden naar patiënten en derden betreffende de diagnostiek en behandeling van NWDI. Standaardisatie van therapeutische opties door middel van een diagnose- en behandelalgoritme is noodzakelijk om praktijkvariatie te reduceren en de kwaliteit van de zorg te verhogen. De ontwikkeling van een multidisciplinaire,
- 35 evidencebased richtlijn draagt hieraan bij.

### Afbakening, knelpunten en uitgangsvragen

- De richtlijn beperkt zich tot de diagnostiek en behandeling van NWDI bij volwassenen.
- 40 De richtlijn sluit aan op de richtlijn het perioperatieve proces (NVA/NVvH, 2010), de Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten (Brandwondenzorg Nederland, 2015) en de Kwaliteitsstandaard complexe wondzorg (in ontwikkeling).

### Beoogde gebruikers

- 45 Met de richtlijn wordt beoogd om een praktisch handvat te bieden aan 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.

#### Literatuur

- 5 Brandwondenzorg Nederland. Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten in de acute fase (1ste 24 uur) van verbranding en verwijzing naar een brandwondencentrum. Beverwijk; 2015.
- Garssen FP, Goslings JC, Bouman CSC, et al. Necrotiserende wekedeleninfecties. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6031.
- 10 Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie en Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. Richtlijn Het perioperatieve proces. Geraadpleegt op 26-07-2017 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/het\\_perioperatieve\\_proces/startpagina\\_-\\_het\\_perioperatieve\\_proces.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/het_perioperatieve_proces/startpagina_-_het_perioperatieve_proces.html)

## Hoofdstuk 2 Verantwoording

5 Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar ‘aanverwante producten’ zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

### 10 **Methodologie richtlijnontwikkeling**

#### *Geldigheid*

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2021 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten moeten worden geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

25 De NVvH is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De overige aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

#### *Initiatief*

30 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

#### *Algemene gegevens*

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://www.kennisinstituut.nl)) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

### **Doel en doelgroep**

#### *Doel*

40 Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek en behandeling van necrotiserende wekedeleninfectie. Het doel van deze richtlijn is het vaststellen van de zorg betreffende de diagnostiek en behandeling van necrotiserende wekedeleninfecties. Standaardisatie van therapeutische opties door middel van een diagnose- en behandelalgoritme is noodzakelijk om praktijkvariatie te reduceren en de kwaliteit van de zorg te verhogen.

#### *Doelgroep*

45 De richtlijn beperkt zicht tot de diagnostiek en behandeling van necrotiserende wekedeleninfectie bij volwassenen in de tweede lijn.



### **Samenstelling werkgroep**

- Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2015 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met necrotiserende wekedeleninfectie. De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

### **Belangenverklaringen**

- 10 De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Tabel 1. Belangenverklaringen

Achternaam	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie	Overige belangen	Getekend
<b>Boel</b>	Arts-microbioloog/ medisch hoofd zorg afdeling medische microbiologie	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 02 mei 2015
<b>Boonstra</b>	Traumachirurg - Spijkenisse Medisch Centrum (in dienst Min.v.Defensie) Medisch Directeur - IvHG BV (hyperbaar geneeskundig instituut) Directeur - OnSiteMedicals BV (duikgeneeskunde en heekunde expertise en advies) -> alle functies zijn betaald	Lid Nederlandse Vereniging voor Hyperbare Geneeskunde (NVvHG), onbetaalde functies voor wetenschappelijke commissie van deze vereniging.	Directeur Groot Aandeelhouder OnSiteMedicals BV Geen aandelen of opties in Instituut voor Hyperbare Geneeskunde (IvHG BV)	Geen	Geen	Effect van HBO bij behandeling van sarcomen (bestralingen en operaties), EMC (DDHK) Effect van HBO voorkomen van restenoserig van buismaag na oesophagus-cardio resectie en buismaagreconstructie, UMCU	Geen patenteigendommen Wel expert op het gebied van toepassingen van hyperbare geneeskunde in de behandeling van progressieve wekedeleninfecties	Geen	Ja, 18 april 2015
<b>Bouman</b>	Medisch Specialist (intensivist) afdeling intensive care volwassenen AMC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 7-12-2015
<b>De Jong</b>	Traumachirurg, AMC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 14-03-2017

<b>Achternaam</b>	<b>Functie</b>	<b>Nevenfuncties</b>	<b>Persoonlijke financiële belangen</b>	<b>Persoonlijke relaties</b>	<b>Reputatiemanagement</b>	<b>Extern gefinancierd onderzoek</b>	<b>Kennisvalorisatie</b>	<b>Overige belangen</b>	<b>Getekend</b>
Janssen	V.S. Wondzorg Elkerliek ziekenhuis	Docent wondopleidingen Zorgacademie Radboud en Zorgacademie Erasmus (wisselen aantal uren per jaar, betaald). Verzorgen van verschillende lessen over wondzorg in brede zin van het woord en afstuurders begeleiden. Bestuurslid V&VN Wondexpertise (niet betaald, wel vergadervergoeding) , 6-wekelijks vergaderen, organisaties met 400 leden. Jaarlijks ALV en symposium organiseren. Onderhandelingen inspectie, CZO accreditatie wondopleidingen enz. Lid Wondplatform Nederland (niet betaald), zitting namens wondopleidingen in NL.	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 12-06- 2015

<b>Achternaam</b>	<b>Functie</b>	<b>Nevenfuncties</b>	<b>Persoonlijke financiële belangen</b>	<b>Persoonlijke relaties</b>	<b>Reputatiemanagement</b>	<b>Extern gefinancierd onderzoek</b>	<b>Kennisvalorisatie</b>	<b>Overige belangen</b>	<b>Getekend</b>
		Lid decubituscommissie WCS (niet betaald, wel vergaderingvergoeding). Bijhouden hoofdstuk decubitus WCS Wondenboek, verzorgen decubituspresentaties op WCS congressen. Lid Dorpsplatform Aarle-Rixtel (onbetaald)							
<b>Oskam</b>	Praktiserend chirurg	Geen	- Minderheidsbelang aandelen Qualityzorg BV, thuiszorgorganisatie Zwanenburg - Minderheidsbelang aandelen Keizerkliniek Assen, ZBC voor o.a. Vaat-Wondzorg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 29-06-2016
<b>Rikken</b>	Uroloog	IKL kerngroep urologie Rotterdam voorzitter, onbetaald	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 08-07-2015
<b>Van Rijn</b>	Radioloog, ziekenhuis Slingerland	Screeningsradioloog bev. Onderzoek oost, deventer (betaald)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 29 mei 2015
<b>Van Trier</b>	- Plastisch chirurg RKZ Beverwijk	- Bestuur N.V.B.Z. (Nederlandse	Nee	Nee	Nee	Niet aan de orde	Niet aan de orde	Nee	Ja, 04-04-2016

<b>Achternaam</b>	<b>Functie</b>	<b>Nevenfuncties</b>	<b>Persoonlijke financiële belangen</b>	<b>Persoonlijke relaties</b>	<b>Reputatiemanagement</b>	<b>Extern gefinancierd onderzoek</b>	<b>Kennisvalorisatie</b>	<b>Overige belangen</b>	<b>Getekend</b>
	- Plaatsvervangend opleider	Vereniging Brandwonden Zorg) – onbetaald - Raad van Advies Stichting Kind en Brandwond – onbetaald - RvT Nederlandse Brandwonden Stichting. (onbetaald)							

### **Inbreng patiëntenperspectief**

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een focusgroep te organiseren in samenwerking met de Nederlandse Brandwonden Stichting in samenspraak met de Patiëntenfederatie Nederland. Negen patiënten en één naaste namen deel aan de focusgroep. Het verslag van de focusgroep is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn verwerkt in de richtlijn (zie Bijlage 1 Verslag focusgroepgesprek). Daarnaast zijn de conceptteksten voorgelegd aan de Nederlandse Brandwonden Stichting gedurende de ontwikkelfase.

- 5
- 10 Een punt dat door patiënten als zeer belangrijk werd ervaren, was vroegtijdige herkenning. Dit is verwerkt door een module te ontwikkelen over diagnostiek. Daarnaast is door de werkgroep een bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de NHG-standaard Bacteriële huidinfecties, aangezien vroegtijdige herkenning in de eerste lijn zeer belangrijk is.

15

### **Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft tevens een interne kwaliteitsindicator ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie Indicatorontwikkeling).

20

25

### **Werkwijze**

#### *AGREE II*

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

30

35

#### *Knelpuntenanalyse*

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens is een knelpuntanalyse uitgevoerd door veldpartijen te vragen hun knelpunten kenbaar te maken tijdens een invitationale conference op 10 juni 2015. De volgende veldpartijen zijn gevraagd om input te leveren: Inspectie voor de Gezondheidszorg, Zorginstituut Nederland, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Patiëntenfederatie (NPCF), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Wondplatform Nederland Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Wondplatform Nederland, WCS Kenniscentrum Wondzorg, Nederlandse Brandwonden Stichting, Nefemed, Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NZA), Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ), Federatie van

40

45

Medisch Coördinerende Centra (FMCC), DBC Onderhoud, Lareb, Nefarma, Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVM DL), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA), Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Verpleegkundigen (NVSHV), Koninklijk  
5 Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNFG), Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging van Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO), Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP),  
10 Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Daarnaast zijn ook de participerende verenigingen gevraagd zijnde Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC), Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU), Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR), Nederlandse Vereniging voor Hyperbare Geneeskunde (NVvHG), Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC)  
15 en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Wondexpertise (V&VN Wondexpertise). De ontvangen input is meegewogen in het opstellen van de definitieve knelpunten voor de richtlijn. Het verslag van de invitational conference is na te lezen in Bijlage 2 Verslag invitational conference.

20 Uit de invitational conference kwam naar voren dat het beoogde onderwerp van de richtlijn, fasciitis necroticans, te specifiek was. Het veld had behoefte aan aanbeveling over necrotiserende wekedeleninfecties in algemene zin. Zodoende heeft de werkgroep besloten de scope van de richtlijn te verbreden tot het onderwerp necrotiserende wekedeleninfecties. Een tweede belangrijk punt was de vroegtijdige herkenning van  
25 NWDI (tevens genoemd in de focusgroep). Dit is opgepakt door een bijdrage te leveren aan de NHG-standaard Bacteriële huidinfecties.

#### *Uitgangsvragen en uitkomstmaten*

30 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur conceptuitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken, waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de  
35 besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep ten minste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt-)relevant vonden.

#### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

40 Voor iedere uitgangsvraag werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden  
45 artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met de desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en het patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.





### *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (Risk of Bias, RoB) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de RoB-tabellen. De gebruikte RoB-instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; EBRO – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

5

### 10 *Samenvatten van de literatuur*

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

15

### *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

#### A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

20

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

25

**Tabel 2.2 Gradaties GRADE**

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"><li>– Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>– Het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Matig	<ul style="list-style-type: none"><li>– Er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>– Het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"><li>– Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>– Er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"><li>– Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>– De literatuurconclusie is zeer onzeker.</li></ul>

#### B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008). In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt-)relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie en publicatiebias).

35

### *Formuleren van de conclusies*

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroep maakte de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming, waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

### *Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)*

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten van belang, zoals de expertise van de leden van de werkgroep, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (meegewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

### *Formuleren van aanbevelingen*

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten samen.

### *Randvoorwaarden (organisatie van zorg)*

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg; de randvoorwaarden voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur).

Een van de belangrijkste knelpunten bleek de herkenning van necrotiserende wekedeleninfecties (genoemd in invitational conference en patiëntfocusgroep). Er kan aanzienlijke gezondheidswinst behaald worden wanneer de diagnose in een eerder stadium wordt herkend. Echter, dit knelpunt valt binnen de eerste lijn (huisartsenzorg en spoedeisende hulp), waar patiënten zich als eerste melden. De werkgroep heeft zodoende een bijdrage geleverd aan de NHG-standaard Bacteriële huidinfecties.

Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken deel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in een aparte module.

### *Indicatorontwikkeling*

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werd een interne kwaliteitsindicator ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

### *Kennislacunes*

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

### *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptrichtlijn wordt aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren worden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren wordt de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn wordt aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

### **Literatuur**

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html). 2012.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. 2015. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html). 2013.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

## Hoofdstuk 3 Beeldvormende diagnostiek

### Uitgangsvraag

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

### Inleiding

- 10 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?

### Zoeken en selecteren

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

- 25 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);  
30 O: mortaliteit, morbiditeit (onder andere uitgebreidheid wekedelendefect), (IC) hospitalisatieduur, tijd tot eerste interventie, accuratesse (sens/spec)).

### Relevante uitkomstmaten

- 35 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.

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

### Zoeken en selecteren (Methode)

- 45 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.

### **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, spier necrose, gas over weefselvlakken en vochtophoppingen) 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 X10<sup>9</sup>/L), natrium (<135 mmol/L)), chloridegehalte (<95 mmol/L), bloedureumgehalte (>15 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 beeldend 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%.

- 5 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%].
- 10 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*

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

#### 20 **Conclusies**

<b>Zeer laag</b>	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>
------------------	---

#### **Overwegingen**

- 25 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*

- 30 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.
- 35 Uitgebreidheid van, en onderliggend lijden bij de NDWI kan niet worden aangetoond dan wel uitgesloten (Vartan, 2009).

#### *Echografie*

- 40 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.

- 45 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).

5

#### *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.

10

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).

15

#### *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.

20

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).

25

#### *Samenvattend*

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

30

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).

35

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

40

45

#### **Aanbeveling**

Bij klinische verdenking op primaire NDWI 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.

## 5 Literatuur

- 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;24:317–24.
- Beltran J. MR imaging of soft tissue infection. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995;3:743–51.
- 10 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;187:416–21.
- Bureau NJ, Ali SS, Chhem RK, et al. Ultrasound of musculoskeletal infections. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1998;2:299–306.
- Cardinal E, Bureau NJ, Aubin B, et al. Role of ultrasound in musculoskeletal infections. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:191–201.
- 15 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;60:149–59.
- Jacobson JA, Powell A, Craig JG, et al. Wooden foreign bodies in soft tissue: detection at US. *Radiology.* 1998;206:45–8.
- 20 Leung A, Patton A, Navoy J, et al. Intra-operative sonography-guided removal of radiolucent foreign bodies. *JPediatr Orthop.* 1998;18:259–61.
- Pretorius ES, Fishman EK. Helical CT of musculoskeletal infection. *Crit Rev Diagn Imaging.* 2001;42:259–305.
- 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;38:633–36.
- 25 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):859–63.
- 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.
- 30 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.



### Bijlagen bij hoofdstuk 3

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Zacharias, 2010	<p>Type of study: Retrospective and prospective case series</p> <p>Setting: Academic medical center, Massachusetts General Hospital</p> <p>Country: United States of America</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Patients with a diagnosis of soft tissue infection and who underwent CT scanning because of clinical suspicion for NSTI were included</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients who had obvious NSTI on presentation and were directly taken to the operating room without first undergoing CT were excluded. Similarly, patients with unclear symptoms who were taken to the operating room without undergoing CT and who had undergone surgical exploration that revealed no NSTI were excluded.</p> <p><u>Total N evaluated:</u></p>	<p>The CT scan was performed with a 16-section scanner (GE Lightspeed 16; GE Healthcare, Buckinghamshire, England) throughout the study period or a 64-section scanner (GE Lightspeed VCT 64; GE Healthcare) after November 2005, using intravenous contrast material (75-125 mL of a 370-mg concentration intravenous contrast at 3.0 mL/s). Scanning was performed following thin-section protocols (0.625mm for the 64-section scanner and 1.25mm for the 16-section scanner). Axial images were reviewed on 2.5-mm sections. Routine coronal and sagittal reformations were obtained. Soft tissue and bone window images were reviewed and interpreted on</p>	<p>NSTI was considered present if surgical exploration revealed elements of infection and necrosis of the soft tissues and pathological analysis confirmed the findings.</p> <p>The disease was considered absent if surgical exploration and pathological analysis failed to identify any of these findings or the patient was successfully treated without surgical exploration.</p>		<p><u>Predictive parameters of CT for diagnosing NSTI</u></p> <p>Sensitivity: 100% Specificity: 81% Positive predictive value: 76% Negative predictive value: 100%</p> <p>Interval from the onset of symptoms to hospital admission Mean <math>\pm</math> SD (range) 3.5 <math>\pm</math> 4.0 days (0-15 days)</p> <p>Mortality: 7.5%, N=5</p> <p>Hospital stay in days for the survivors Mean <math>\pm</math> SD: 15 <math>\pm</math> 16 days</p>	

		<p>67</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>:</p> <p><i>Age ± SD:</i> 46 ± 15</p> <p><i>Sex:</i> 64% M</p> <p><u>Total N with necrotizing fasciitis in the legs</u> 25</p>	<p>picture archiving and communications systems (PACS) workstations. Four elements consistent with NSTI were sought in particular: (1) asymmetrical and diffuse areas of soft tissue inflammation and ischemia, (2) muscle necrosis, (3) gas across tissue planes, and (4) fluid collections.</p> <p>No outcome differences were found between patients who underwent imaging with the 16- vs 64-section scanner.</p>				
Chan, 2008	<p>Type of study: Prospective observational study</p> <p>Setting: Harbor-UCLA Medical Center</p> <p>Country: United States</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with necrotizing soft tissue infection (NSTI)</p> <p><u>N total:</u> 21</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>:</p> <p><i>For example age ± SD:</i> 45.5 ± ??</p>	Physical examination by the chief resident	Physical examination by the chief resident and lab results including serum Na Levels and White blood cell counts	<u>Length of follow-up:</u> Overall, the median time from evaluation in the emergency room to operation was 10 hours (range 1– 46 hours) for the entire group.	<p>Difference between physical examination alone by the chief residents and after the chief residents were shown the laboratory values including serum NA levels and white blood cell counts.</p> <p>The suspicion of NSTI increased from 9 patients to 18 patients (<math>X^2</math>, 86%, P 0.008).</p> <p>The believed need by the chief residents for an</p>	<p>Sensitiviteit en specificiteit kunnen worden niet berekend omdat alleen patiënten met NSTI geïnccludeerd zijn in de studie.</p> <p>Daarom kan er niets worden gezegd over de terecht negatieve uitslagen.</p>

		Sex N: 19 Male				operation increased from 17 to 19 patients.  3 patients were initially not diagnosed having NSTI and therefore not directly operated  N=21 recovered from NSTI	
Yen, 2002	Type of study: Prospective observational study  Setting: Department of Emergency Medicine, College of Medicine, National Taiwan University  Country: Taipei, Taiwan  Source of funding: Net mentioned	<u>Inclusion criteria:</u> Patients experiencing the rapid development of erythematous, tender, swollen, and hot area(s) on one limb, accompanied by fever (a body temperature >38.57C) or leucocytosis (a white blood cell count >12,000/mm3), were considered as clinically-suspected cases of necrotizing fasciitis.  <u>Exclusion criteria:</u> Patients having suspected necrotizing fasciitis on areas other than limbs, such as the scrotum and neck,	Describe intervention (treatment/procedure/test):  Ultrasonography was performed with a 7.5-MHz linear-array transducer for both longitudinal and transverse imaging. The ultrasonographic diagnosis of necrotizing fasciitis was based on the criterion of a diffuse thickening of the subcutaneous tissue, accompanied by a layer of fluid accumulation more than 4 millimeters in depth along the deep fascial layer when compared with the contralateral position on the corresponding normal limb	Describe control (treatment/procedure/test):  The final diagnosis of necrotizing fasciitis was determined by pathological findings for patients who underwent fasciotomy or biopsy results for patients who were managed non-operatively	<u>Length of follow-up:</u>  Sixty-two patients were evaluated for necrotizing fasciitis during the 20-month study period.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):  Ultrasonographic findings suspected of suffering from necrotizing fasciitis  N=62  <u>Sensitivity:</u> 88.2% (CI: 63.6% to 98.5%)  <u>Specificity:</u> 93.3% (CI: 81.7% to 98.6%)  <u>Positive predictive value:</u> 83.3% (CI:58.6% to 96.4%)  <u>Negative predictive value:</u> 95.4% (CI: 84.5% to 99.4%)  Accuracy:	

		<p>were excluded.</p> <p><u>Total N evaluated:</u> 62</p> <p><u>Total N with necrotizing fasciitis in the legs</u> 17</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u></p> <p><i>Age (range):</i> 52.7 years (28-85 years)</p> <p><i>Sex:</i> 64.5% M</p>	<p>Sonography was performed before the results of all other diagnostic tests were available. The decision to order further diagnostic studies was left to the discretion of the treating physicians.</p>			<p>91.9% (CI: 82.2% to 97.3%)</p> <p>N=17 were diagnosed with NSTI by means of pathologic tests and fasciotomy (golden standard)</p> <p>N=4 died as a result of the progression of the NSTI</p> <p>3 false positive patients had cellulitis at discharge and survived</p> <p>2 false negative patients survived and were discharged</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

## Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
McGillicuddy EA, 2011	Alleen patiënten waarbij een CT scan is afgenomen zijn geïncludeerd (alternatieve diagnostische onderzoeken zijn geëxcludeerd). Vergelijking tussen NWDI en niet-NWDI groepen.
Howell GM, 2011	Geen vergelijkend onderzoek. Literatuur review
Edlich RF, 2010	Onduidelijk hoe review is uitgevoerd en welke studies er zijn geïncludeerd.
Yu JS, 2009	Geen vergelijkend onderzoek.
Fayad LM, 2007	Geen vergelijkend onderzoek.
Anaya DA, 2007	Geen vergelijkend onderzoek.
Pinto, 2003	Onderzoek gaat over de inzet van beeldvormende technieken
Headley, 2003	Geen vergelijkend onderzoek.
Revelon G, 1999	Geen vergelijkend onderzoek.
Saiag, 1994	Aanvullend (beeldend) onderzoek niet beschreven

## Zoekverantwoording

Database(s): Medline	Datum: 12-11-2015
Periode: 1990-heden	Talen: E N

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or (((fasciitis or fascitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) and (exp Necrosis/ or necro*.ti,ab.)) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (meleney* or cullen*).ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti,ab. (10498)</p> <p>2 Fasciitis, Necrotizing/ra, us [Radiography, Ultrasonography] (132)</p> <p>3 exp Tomography, X-Ray Computed/ or exp Magnetic Resonance Imaging/ (621052)</p> <p>4 exp Ultrasonography/ (268610)</p> <p>5 (imaging or MRI or CT or (compu* adj tomograph*) or sonograph* or ultrasonograph* or echo*).ti,ab. (1082684)</p> <p>6 3 or 4 or 5 (1397244)</p> <p>7 1 and 6 (1702)</p> <p>8 2 or 7 (1729)</p> <p>9 limit 8 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (1376)</p> <p>10 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or (work-up or differentiat* or distinguish*).ti,ab. (5442513)</p> <p>11 prognosis/ or treatment outcome/ or treatment failure/ or morbidity/ or mortality/ or "cause of death"/ or fatal outcome/ or hospital mortality/ or mortality, premature/ or survival rate/ or (morbidity* or mortalit* or outcome or hospital mortalit* or survival or prognos*).ti,ab. (2673184)</p> <p>12 10 or 11 (7294421)</p> <p>13 9 and 12 (872)</p> <p>22 13 not (animals/ not humans/) (830)</p> <p>23 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (257898)</p> <p>24 22 and 23 (28)</p> <p>25 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl*</p>	308

	<p>or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1541378)</p> <p>26 22 and 25 (44)</p> <p>27 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2265558)</p> <p>28 22 and 27 (234)</p> <p>29 24 or 26 or 28 (280)</p> <p>30 *"Soft Tissue Infections"/di [Diagnosis] (268)</p> <p>31 review.pt. (2078265)</p> <p>32 1 and 30 and 31 (34)</p> <p>33 limit 32 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (25)</p> <p>34 1 and 30 (84)</p> <p>35 limit 34 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (66)</p> <p>36 23 or 25 (1711746)</p> <p>37 35 and 36 (3)</p> <p>38 27 and 35 (17)</p> <p>39 29 or 33 or 37 or 38 (320)</p> <p>40 remove duplicates from 39 (308)</p>	
--	---	--

## Hoofdstuk 4 Microbiologische diagnostiek en antibiotica

### **Uitgangsvraag**

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

### **Inleiding**

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.

### **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 studiebevolking 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.

### **Samenvatting literatuur**

#### *Beschrijving studie*

Er is één studie (Vick-Fragoso, 2009) geïnccludeerd. 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 cSSI-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).

### **Conclusies**

<b>Ze er laag GRADE</b>	<p>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.</p> <p><i>Bronnen (Vick-Fragoso, 2009)</i></p>
-------------------------------------	--



<b>Zeer laag GRADE</b>	<p>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.</p> <p><i>Bronnen (Vick-Fragoso, 2009)</i></p>
------------------------	--

### 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 breed spectrumantibiotica 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](http://www.lareb.nl)).

### **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.

## Literatuur

- 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](http://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.

## Bijlagen bij hoofdstuk 4

Evidence table

Study vreference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Vick-Fragoso	<p><u>Type of study:</u></p> <p>Randomized</p> <p>Prospective, randomized, open-label, parallel-group, multinational clinical study</p> <p><u>Setting:</u></p> <p>The study was multinational, involving 74 centers worldwide: Asia (Philippines four centers, Taiwan two centers); Europe (Germany six centers, Hungary five centers, Spain five centers); Israel (five centers); Latin America (Argentina four centers, Chile eight centers, Colombia two centers, Mexico 25 centers, Peru four centers); South Africa (four centers).</p> <p><u>Country:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>Patients &gt; 18 years</p> <p>Patients had a cSSSI at one site only, if it was anticipated that they required systemic antimicrobial therapy, and if they had had a sample culture taken within 24 h prior to being included in the study.</p> <p>Patients with pathogens showing in vitro resistance to the study drugs could be included based on the judgment of the investigator.</p> <p>Patients also had to have one of the following signs and symptoms – fever &gt; 38.0 axillary or &gt; 38.5 orally; leukocytosis (absolute white blood cell [WBC] count &gt; 10,000 cells/ml) with neutrophilia (&gt; 80% neutrophils), tachycardia (&gt; 90 beats per minute), increased respiratory rate (&gt; 20 breaths per minute), or elevated C-</p>	<p><u>Intervention treatment:</u></p> <p>Group I received moxifloxacin 400 mg intravenous, once daily, for at least 3 days, followed by moxifloxacin 400 mg intravenous or oral, once daily, for 7–21 days.</p>	<p><u>Control treatment:</u></p> <p>Group II received amoxicillin/clavulanate 1,000 mg/200 mg intravenous, three times daily, for at least 3 days, followed by amoxicillin/clavulanate 500 mg/125 mg intravenous or oral, three times daily, for 7–21 days.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>7- 21 dagen</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>I ntervention: N 91 (22.5%)</p> <p>Control: N 81 (20%)</p> <p>Reasons (describe)</p> <p>The main reasons for withdrawal after randomization (moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate) were: adverse events (6.2 vs 3.8%), insufficient therapeutic effect (4.2 vs 5.3%), patient lost to follow-up (3.9 vs 5.3%), and protocol violation (3.4 vs 2.8%) (p &gt; 0.1 in all cases).</p>	<p><u>Outcome measures</u></p> <p><u>Clinical cure rates:</u></p> <p>Clinical response at the TOC visit was defined as: Clinical cure was defined as total resolution or marked improvement of all cSSSI signs and symptoms; no additional or alternative antimicrobial treatment necessary.</p> <p><i>Total study populations (CSSSIs)</i></p> <p><i>Per protocol analyses</i></p> <p>Total population N (%): I: 254 (80.6%) C: 268 (84.5%)</p>	<p>De studie heeft patiënten geïnccludeerd op CSSSIs.</p> <p>Er zijn subgroepanalyses gemaakt waarin de ‘test of cure’ is onderzocht bij NWDI.</p> <p>Mortaliteit is onderzocht over de hele groep patiënten met CSSSIs. Hierbij wordt aangegeven dat de mortaliteit het meest voorkwam bij patiënten met NWDI. Maar de aantallen zijn niet gepresenteerd.</p> <p>Hieronder valt fasciitis necroticans. Hiermee met is geen rekening gehouden randomisatie (bv door stratificeren van aandoeningen).</p> <p>Betrouwbaarheidsinterval was niet gepresenteerd van de overall analyses van de cure rates.</p>

	<p><u>Source of funding:</u></p> <p>Acknowledgments This study was sponsored by Bayer HealthCare AG. The authors thank Jane Ambler for her assistance with microbiological analyses. Conflict of interest statement. Dr R Vick-Fragoso has received honoraria from Bayer HealthCare for his participation in the development of the Mexican antimicrobial guidelines for skin and soft tissue infections. Dr Javier Cruz and Dr Gerardo Hernández are employees of Bayer Schering Pharma, Mexico. Dr Pierre Arvis is an employee of Bayer Schering Pharma, France. Peter Reimnitz is an employee of Bayer HealthCare AG, Germany. Prof JR Bogner has received honoraria from Bayer HealthCare, Novartis, GlaxoSmith Kline and Wyeth, for lectures on cSSSI.</p>	<p>reactive protein (CRP) – plus two or more of the following signs and symptoms within 24 h preceding enrolment: local pain or tenderness, anesthesia or hypoesthesia of the affected area, swelling of the presumed affected area, purulent, serosanguinous, ‘dishwater’ or foul-smelling discharge, gas formation detected under the skin, and changes in the appearance of the involved area, such as discoloration of skin, presence of black necrotic areas, red-brown or hemorrhagic bullae, or skin color changes from red-blue to patches of bluegrey.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Patients with diagnoses of uncomplicated mild-to-moderate cSSSIs and of secondary infected burns, atopic dermatitis, or eczema were excluded from the study. Also excluded were women who were pregnant or nursing; patients with severe life-threatening diseases with a life</p>				<p><i>Intention to treat protocol analyses</i></p> <p>I: 295 (72.7%) C: 297 (74.8%)</p> <p>The limit of 95% CI for the difference in clinical cure rates was greater than –10.0% in both populations, this was considered as no (significant) difference.</p> <p><i>Patients with fasciitis necroticans N (%)</i> [95% CI for the difference in clinical cure rates]:</p> <p><i>Per protocol analyses</i> I: 11 (50.0) C: 7 (53.8)</p> <p>[–39.2 to 31.6]</p> <p><i>Intention to treat</i> I: 16 (44.4) C: 8 (44.4)</p> <p>[–28.8 to 28.8]</p> <p><u>Mortality</u></p>	
--	---	---	--	--	--	--	--

		<p>expectancy &lt; 2 months, end-stage liver cirrhosis (Child–Pugh C), severe renal impairment requiring dialysis, and septic shock; patients receiving chronic immunosuppressant treatment; patients with neutropenia (neutrophils absolute count <math>\leq</math> 1,000 cells/ml) or at AIDS stage 1 or 2 (CD4+ absolute count &lt; 200 cells/l); HIV-seropositive individuals receiving highly activated antiretroviral treatment. Patients with known congenital or sporadic syndromes of QTc prolongation or taking concomitant medication reported to increase the QTc, those with hypersensitivity to fluoroquinolones, and beta-lactams or those a history of tendinopathy with quinolones were also excluded. Other reasons for patient exclusion were: SSSI secondary to prosthetic materials, &gt; 18% of the skin and soft tissue affected, suspected underlying osteomyelitis not related to diabetic foot infection, requirement for systemic concomitant</p>				<p>There was no significant difference in mortality rate between the two treatment groups. There were 11 deaths up to TOC (moxifloxacin, n = 8 [2.0%]; comparator, n = 3 [0.8%]). Five deaths in the moxifloxacin group (due to septic shock [three patients], pulmonary embolism [one] and sepsis [one]) and two deaths in the comparator group (both due to septic shock) occurred while the patients were on therapy or on the day after the last dose of study drug. Most deaths occurred in patients with necrotizing fasciitis, and all cases were considered by the investigator to be unrelated or unlikely to be related to the study drug.</p>
--	--	--	--	--	--	--

		<p>antibacterial agents, failure to respond to previous antibacterial treatment only if previous treatment contained a fluoroquinolone, amoxicillin or a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. Patients who had received systemic antibacterial treatment (po or parenteral) for &gt; 24 h within the 24 h immediately prior to enrolment in the study.</p> <p><u>N total at baseline:</u>  Total study population: 804  Intervention: 406  Control: 397</p> <p>Patients with NWDI: 54</p> <p>Intervention: 36  Control: 18</p> <p><u>Important prognostic factors total group:</u>  age ± SD:  I: 52.1 ± 18.0  C: 51.0 ± 18.2</p> <p>Sex:  I: 58.4 % M  C: 63.0 % M</p> <p>Groups were comparable</p>				
--	--	--	--	--	--	--

		at baseline					
--	--	-------------	--	--	--	--	--

**Notes:**

- 1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
- 2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
- 3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
- 4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**



## Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Garau, 2015	Geen vergelijkend onderzoek: Er wordt gekeken naar welke patiënten een snelle respons op antibiotica hebben en welke niet.
Montravers, 2013	Geen vergelijkend onderzoek tussen verschillende soorten antibiotica. Beschrijvend onderzoek.
Amrith,	Patiënten met periorbitaal NWDI. Het gaat niet primair over de verschillende vormen van antibiotica.
Marwick, 2012	Er wordt geen onderscheid gemaakt in de verschillende vormen van medicatie maar tussen doseringen.
Rosing, 2010	Een retrospectief onderzoek, waarbij is een eerder ontwikkeld predictiemodel is toegepast bij 10 patiënten die DAA en de voorspelde mortaliteit is vergeleken met de werkelijk mortaliteit.
File, 1994	Geen vergelijkend onderzoek
Chen, 2012	Vergelijkend onderzoek tussen 3 soorten antibiotica.
Khan, 2003	Beschrijvende studie, Intravenous quinolones (Ciprofloxacin) in high doses are effective in controlling necrotizing soft tissue infections.
Patel, 2000	Test in een diermodel
Zimbelman , 1999	Onjuiste studie populatie, kinderen. Geen vergelijkend onderzoek.
Tsitsilonis, 2013	Mono antibiotica versus breedspectrum antibiotica wordt vergeleken tussen de survivors en non-survivors.
Norton, 2005	Geen vergelijkend onderzoek

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or (((fasciitis or fascitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) and (exp Necrosis/ or necro*.ti,ab.)) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (melaney* or cullen*)).ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti,ab. (10792)</p> <p>6 exp Anti-Bacterial Agents/ or (antibacterial or anti-bacterial or antiobiotic*).ti,ab. (635978)</p> <p>7 *"Soft Tissue Infections"/th, dt (568)</p> <p>8 Fasciitis, Necrotizing/th, dt (967)</p> <p>9 6 or 7 or 8 (636566)</p> <p>10 1 and 9 (1923)</p> <p>11 limit 10 to (dutch or english) (1583)</p> <p>12 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review/")) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (283062)</p> <p>13 11 and 12 (56)</p> <p>14 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((sing* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1572724)</p> <p>15 11 and 14 (59)</p> <p>16 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or comparative study.pt. (3769434)</p>	862

	<p>17 11 and 16 (347)  18 13 or 15 (107) 47 uniek en nieuw t.o.v. vorige searches  19 17 not 18 (305)  20 from 18 keep 1-107 (107)  21 from 19 keep 1-305 (305) 134 uniek en nieuw t.o.v. vorige searches</p>	
Embase (Elsevier)	<p>'necrotizing fasciitis'/exp OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab,ti OR ('fasciitis'/exp OR 'soft tissue infection'/exp OR fasciitis:ab,ti OR fascitis:ab,ti OR 'soft tissue':ab,ti OR 'soft tissues':ab,ti AND ('necrosis'/exp OR necro*.ti,ab.)) OR 'fournier gangrene'/exp OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR haemolytic OR dermal OR acute)):ab,ti OR (synergistic:ab,ti AND (necrotizing:ab,ti OR necrotising:ab,ti) AND cellulitis:ab,ti) OR (ulcer* NEAR/3 (meleney* OR cullen*)):ab,ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ab,ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ab,ti</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim</p> <p>AND ('antiinfective agent'/exp OR antibacterial:ab,ti OR 'anti bacterial':ab,ti OR antibiotic*:ab,ti OR 'necrotizing fasciitis'/exp/mj/dm_dt,dm_th OR 'soft tissue infection'/exp/mj/dm_th)</p> <p>AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it) NOT 'conference abstract':it 304 &gt; 177 uniek en nieuw t.o.v. oude search</p> <p>AND 'major clinical study'/de 242 &gt; 154 nieuw en uniek t.o.v. oude search</p>	

## Hoofdstuk 5 Chirurgische behandeling

### Uitgangsvraag

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

### Inleiding

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.

### 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 necrotectomie ten opzichte van een uitgebreide necrotectomie bij patiënten met NWDI?

- P: patiënt met NWDI;
- I: beperkte necrotectomie (alleen fascie: huid en andere niet-aangedane weke delen zoveel mogelijk intact houden);
- C: uitgebreide necrotectomie;
- O: mortaliteit, morbiditeit, functioneren/QoL.

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

- P: patiënt met NWDI;
- I: necrotectomie;
- 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.

## **Samenvatting literatuur**

### *Beschrijving studies*

Er zijn geen studies gevonden.

## **Conclusies**

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

## **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 5.2**.

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  $\geq 60$  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 geïnccludeerd 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%) geïnccludeerde 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 >60s (6,87, 95%CI=2,02;23,46), bacteriëmie (4,05, 95%CI=1,79;9,17), Creatine >2,0mg/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/min (RR=2,26, 95%CI=1,79;2,85), systolische bloeddruk <90 mmHg (RR=2,05, 95%CI=1,44;2,91) en serum creatine  $\geq$ 1,6 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 geïnccludeerd, 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 5.2. Overzicht van mogelijke risicofactoren die in de literatuur zijn onderzocht

Factoren	Aragón-Sánchez, 2009 OR (95%CI)	Huang, 2011 adjusted OR (95%CI)	Khamnuan, 2015 RR (95%CI)	Uehara, 2014 OR (95%CI)
Vrouwelijk geslacht		X	1,37 (1,01;1,84)	X
<b>Leeftijd</b>				
$\geq$ 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	-
<b>Morbiditeit</b>				
Diabetes		X	X	X
Hartaandoening		X	1,64 (1,18;2,28)	-
Nierziekte		X	X	15.4 (3,8;62,8)
Cirrose/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	-	-
<b>Wondkarakteristieken</b>				
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)	-	-
<b>Laboratoriumwaarden</b>				
Aantal witte bloedcellen (/mm <sup>3</sup> )		-	X	-
Aantal witte bloedcellen >15.000 mm <sup>3</sup>		X	-	-
Hemoglobine <11 mg/dL		X	-	-
Polymorphonuclear neutrophils > 10%		3,28 (1,30;8,27)	-	-
Polymorphonuclear cell predominant (%)		-	X	-
Trombocyten < 100.000 mm <sup>3</sup>		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	-
<b>(Vitale) functies</b>				
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
<b>Overig</b>				
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 microorganism		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.

### Conclusies

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

### 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 Hoofdstuk 9 Wondbehandeling).

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 Hoofdstuk 3 Beeldvormende diagnostiek). Dit geldt ook voor patiënten bij wie geen afwijkingen werden gezien tijdens de exploratie.

### 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.

### Literatuur

- 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.

## Bijlagen bij hoofdstuk 5

### Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Aragón-Sánchez, 2009	<p>Type of study: retrospective cohort</p> <p>Setting: diabetic foot unit</p> <p>Country: Spain (La Paloma)</p> <p>Source of funding: none</p>	<p>Inclusion criteria: Diabetic patients. NSTI was confirmed during surgery or diagnosed during surgery.</p> <p>Exclusion criteria: patients with dry necrosis secondarily infected</p> <p>N=145</p> <p>median age ± range: 67 (33-92)</p> <p>Sex: 69.6% M</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</p> <p>Mortality, n (%): 9 (6.2)</p> <p>Osteomyelitis, n(%)=55 (37.9)</p> <p>Limb ischemia n (%)=63 (43.4)</p> <p>Necrotizing cellulitis</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Unclear which variables were considered in analyses.</p> <p>Text: "Epidemiological data, diagnostic tests, laboratory values, depth of necrosis, surgical treatment and perioperative mortality (30 days) were analysed. Cultures were performed in 126 cases, obtained from tissue samples during surgical intervention."</p>	<p>Endpoint of follow-up: 30-days perioperative mortality</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): None</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not applicable</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Determinants for perioperative 30-days mortality (OR, 95%CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- age&gt;75 years (OR=10.3, 95%CI=1.9;53.6)</li> <li>- Creatine&gt;132.6 µmol/L (OR=5.8, 95%CI=1.1;30.2)</li> </ul>	<p>Univariate analyses were performed, the variables with a p&lt;0.05 were included in the stepwise multivariate logistic analyses.</p>

Huang, 2011	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting: Medical Center</p> <p>Country: Taiwan</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>n(%)=109 (75.2%)</p> <p>Inclusion criteria: Patients with NF, confirmed by operative findings.</p> <p>Exclusion criteria: Not reported</p> <p>N= 472</p> <p>Mean age ± SD: 59.6 (14.3)</p> <p>Sex: 67% M</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</p> <p>Mortality, n (%): 52 (11%)</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Factors studied included: age, gender, hypertension, diabetes mellitus, cancer history, cerebrovascular accident, heart disease, pulmonary disease, end-stage renal disease, peptic ulcer disease, cirrhosis, shock on hospital admission, soft tissue air, other clinical symptoms and signs, haemoglobin, WBC count, band polymorphonuclear neutrophils, platelet count, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, C-reactive protein, serum creatine, glucose, sodium, potassium, microbiologic results, type of operations done, frequently of reoperation, time to debridement and location of the infection.</p>	<p>Endpoint of follow-up: 30-day mortality</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): None.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not applicable.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Determinants for 30-day mortality (adjusted OR, 95%CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrhosis (OR=9.74, 95%CI=3.58;26.57)</li> <li>- Soft tissue air (OR=6.50 (1.99;21.27))</li> <li>- Aeromonas infection (OR=6.37, 95%CI=1.61;25.20)</li> <li>- Age&gt;60yr (OR=2.51, 95%CI=1.07;5.91)</li> <li>- Band polymorphonuclear neutrophils &gt;10% (OR=3.28, 95%CI=1.30;8.27)</li> <li>- Activated partial thromoplastin time (OR=6.87, 95%CI=2.02;23.46)</li> <li>- Bacteremia (OR=4.05, 95%CI=1.79;9.17)</li> <li>- Creatine &gt;2.0mg/dL (OR=2.69, 95%CI=1.18;6.15)</li> </ul>	
Khamnuan, 2015	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting: three general hospitals</p> <p>Country: Thailand</p> <p>Source of funding: grant from the</p>	<p>Inclusion criteria: Patients with surgically confirmed NF.</p> <p>Exclusion criteria: Not reported.</p> <p>N= 1504</p> <p>Age: 46% &lt; 60 year</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Sex, age, body mass index, education, occupation, underlying disease, vital signs within the first day of admission and after 48-72 hours, data associated with the investigation and</p>	<p>Endpoint of follow-up: 28 days after surgical treatment</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): None (0%)</p> <p>Reasons for incomplete</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Determinants for mortality at admission or 28 days after surgical treatment (risk ratio, 95%CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Being female (RR=1.37, 95%CI=1.01;1.84);</li> <li>- age&gt;60 (RR=1.39,</li> </ul>	<p>Authors mention that data of some possible risk factors (anaerobic and aerobic bacteria culture and some laboratory findings) were not or partly available for the study.</p> <p>Possible independent risk factors for mortality were identified using univariable</p>

	Faculty of Medicine and the Graduate School, Chiang Mai University.	Sex: 56% M / 44% F  Other important characteristics (confounders and effect modifiers):  Mortality, n (%): 290 (19.3%).	treatment of NF.	outcome data described? Not applicable.	95%CI=1.25;1.53); -Having chronic heart disease (RR=1.64, 95%CI=1.18;2.28); - Cirrhosis (RR=2.36, 95%CI=1.70;3.27); - Skin necrosis (RR=1.22, 95%CI=1.15;1.28); - Pulse rate>130/min (RR=2.26, 95%CI=1.79;2.85); -Systolic blood pressure <90 mmHg (RR=2.05, 95%CI=1.44;2.91); -Serum creatine ≥1.6 mg/dL (RR=3.06, 95%CI=2.08;4.5).	risk regression generalized linear models. Variables with p-values<0.01 were included in multivariable risk regression analyses, a step-backward method and p-value of ≤0.05 were applied. Clustering by hospitals was taken into account.
Uehara, 2014	Type of study: Retrospective cohort.  Setting: Data from the nationwide Japanese Diagnosis Procedure Combination database were used. 900 hospitals provided data from 11.6 million inpatients.  Country: Japan  Source of funding: Grant-in-aid for Research on Policy Planning and Evaluation from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan and the funding program for world-leading Innovative	Inclusion criteria: Patients with an infection defined as ICD-10 code M72.6 (necrotising fasciitis of the upper extremity)  Exclusion criteria: Not reported  N=116  Mean age ± SD: 66.7 (16.4)  Sex: 68% M  Other important characteristics (confounders and effect modifiers):  Mortality, n (%): 18 (15.5%)	Describe prognostic factor(s) and method of measurement:  Data extracted from the database were: gender, age, primary diagnosis, preoperative comorbidities, surgical procedure (debridement or amputation), surgical site, date of admission and surgery, level of consciousness and co-existing sepsis.	Endpoint of follow-up: likely hospital discharge.  For how many participants were no complete outcome data available? N (%): None.  Reasons for incomplete outcome data described? Not applicable	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):  Determinants for mortality in the hospital (OR, 95%CI): - Age>70 years (OR=6.6, 95%CI=1.5;28.2) - Renal dysfunction (OR=15.4, 95%CI=3.8;62.8). The variables sepsis, liver dysfunction and altered consciousness were also included in the model, although these variables were no longer significantly associated with mortality.	Multivariable logistic regression analyses were performed including all variables significant different between survivors and patients who died based on t-test and chi-squared test. Strangely, only the first step was performed, all variables (also those no longer statistically associated, p>0.05) remained in the model.  Some of the included variables had very few cases. For instance renal dysfunction, which was included in the final multivariable logistic regression model, had been present in 5 patients only (of which 2 survived).

	R&D on Science and Technology from the Counsel for Science and Technology, policy, Japan.					
--	---	--	--	--	--	--

**Risk of bias table**

Study reference  (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?  (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete?  (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured?  (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?  (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?  (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?  (yes/no/unclear)	Level of evidence
Khamnuan, 2015	Yes, although not defined how cases were	Yes	Yes	Yes	Yes, not applicable	No, some clinical data (anaerobic and aerobic bacteria culture and some laboratory findings) was missing or partly available, scoring systems could not be used)	B
Aragón-Sánchez, 2009	Yes	Yes	Yes	No (unclear which specific factors are studied)	Yes, not applicable	No, prognostic factors not listed	B
Uehara, 2014	Yes	Yes	Yes	Unclear, validity of coding of comorbidity not known	Yes, not applicable	No, no laboratory data and cultures	B
Huang, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes, not applicable	Unclear, not all variables could be evaluated as they were not recorded in detail	A2

**A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2**

**A2: Prospective inception cohort\* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up**

**B: Prospective cohort\* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study**

**C: non-comparative study**

\* untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort.

## Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel (PICO 1-2)

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Frezza, 1999	Slechts 9 patiënten geïncludeerd.
Hong, 2014	Patiënten met vibrio necrotizing fasciitis
Machado, 2011	Artikel teruggetrokken.
Martin, 2008	Wordt geen vergelijking gemaakt.
Mattison, 2014	Slechts drie patiënten en een retrospectief cohort, geen statistische vergelijking mogelijk

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)  Engels, Nederlands	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or (((fasciitis or fascitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) and (exp Necrosis/ or necro*.ti,ab.)) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (meleney* or cullen*).ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti,ab. (10292)</p> <p>2 Debridement/ or Debridement*.ti,ab. or (resect* or excision*).ti,ab. (372739)</p> <p>3 1 and 2 (2966)</p> <p>4 limit 3 to (dutch or english) (2441)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (256711)</p> <p>6 4 and 5 (94)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1494378)</p> <p>8 4 and 7 (88)</p> <p>9 6 or 8 (178)</p> <p>16 *Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti. or (((fasciitis or fascitis).ti. or exp *Fasciitis/ or *Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti.) and (exp *Necrosis/ or necro*.ti.)) or *Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti. or (ulcer* adj3 (meleney* or cullen*).ti. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti. (3900)</p> <p>17 *Debridement/ or Debridement*.ti,ab. or (resect* or excision*).ti,ab. (367623)</p> <p>18 16 and 17 (1215)</p> <p>19 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or comparative study.pt. (3609537)</p> <p>20 18 and 19 (296)</p> <p>21 8 not 6 (84)</p> <p>22 20 not (8 or 6) (274)</p> <p>23 limit 22 to (dutch or english) (238) – 237 uniek</p>	521
	('necrotizing fasciitis'/exp OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab,ti OR ('fasciitis'/exp OR 'soft tissue infection'/exp OR fasciitis:ab,ti OR fascitis:ab,ti OR 'soft tissue':ab,ti OR 'soft tissues':ab,ti AND ('necrosis'/exp OR necro*.ti,ab.)) OR 'fournier	

	<p>gangrene'/exp OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR ha?molytic OR dermal OR acute)):ab,ti OR (synergistic:ab,ti AND (necrotizing:ab,ti OR necrotising:ab,ti) AND cellulitis:ab,ti) OR (ulcer* NEAR/3 (meleney* OR cullen*)):ab,ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ab,ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ab,ti AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim NOT 'conference abstract':it AND ('debridement'/exp/mj OR debridement*:ab,ti OR resect*:ab,ti OR excision*:ab,ti)</p> <p>AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (20) – 8 uniek</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (83) – 52 uniek</p> <p>'debridement'/exp/mj OR debridement*:ab,ti OR resect*:ab,ti OR excision*:ab,ti AND ('necrotizing fasciitis'/exp/mj OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab OR ('fasciitis'/exp/mj OR 'soft tissue infection'/exp/mj OR fasciitis:ti OR fascitis:ti OR 'soft tissue':ti OR 'soft tissues':ti AND ('necrosis'/exp/mj OR necro*:ti)) OR 'fournier gangrene'/exp/mj OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR ha?molytic OR dermal OR acute)):ti OR (synergistic:ti AND (necrotizing:ti OR necrotising:ti) AND cellulitis:ti) OR (ulcer* NEAR/3 (meleney* OR cullen*)):ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ti)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND 'major clinical study'/de (102) – 47 uniek</p>	
--	---	--

**Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel (PICO 3)**

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Anaya, 2005	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Anaya, 2009	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Bair, 2008	Geen multivariaat model
Chen, 2015	Alleen focus op amputatie. 2 van 210 patiënten overleden, deze werden geexclueerd.
Cheng, 2015	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Cheng, 2012	Geen multivariaat model
Childers, 2002	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Elliot, 1996	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit (36% van de patiënten had fournier's gangrene)
Elliot, 2000	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit (36% van de patiënten had fournier's gangrene)
Friederichs, 2015	Grote van het effect niet af te leiden, andere vraagstelling.
Hafner, 1998	Geen multivariate analyses
Hong, 2009	Plaats van de infectie onbekend, daarnaast is het de vraag in hoeverre resultaten generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse situatie.
Hua, 2015	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Kao, 2011	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Keeley, 2014	Plaats van de infectie voor grote groep patiënten onbekend.
Liu, 2008	Een groot gedeelte van de populatie had geen necrotiserende infectie.
Moore, 2015	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Mulla, 2007	Locatie van de infectie niet gespecificeerd.
Ogilvie, 2006	Geen multivariaat model.
Schwartz, 2013	Plaats van de infectie onbekend.
Su, 2008	Geen multivariaat model.
Tiwari, 2014	Geen multivariaat model
Tunovic, 2013	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.
Wang, 2014	Bij <80% van de patiënten was de infectie gelokaliseerd op (alleen) een extremiteit.

**Zoekverantwoording**

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1990-feb. 2016 Engels, Nederlands	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or (((fasciitis or fasciitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) and (exp Necrosis/ or necro*.ti,ab.)) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (meleney* or cullen*).ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti,ab. (10320)</p> <p>2 exp Amputation/ (18129)</p> <p>3 (Disarticulat* or Exarticula* or amputat*).ti,ab. (32880)</p> <p>4 mortalit*.ti,ab. (530834)</p> <p>5 exp Mortality/ (304014)</p> <p>6 2 or 3 or 4 or 5 (767816)</p> <p>7 1 and 6 (2276)</p> <p>8 limit 7 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (1774)</p> <p>9 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review/")) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (258330)</p> <p>10 8 and 9 (63)</p> <p>11 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2473897)</p>	375



	<p>12 8 and 11 (639)</p> <p>13 10 or 12 (690)</p> <p>14 exp risk/ (913866)</p> <p>15 Prognosis/ (393887)</p> <p>16 (risk* or prognos* or predict*).ti,ab. (2631540)</p> <p>17 14 or 15 or 16 (3074236)</p> <p>18 8 and 17 (646)</p> <p>19 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (258330)</p> <p>20 18 and 19 (23)</p> <p>21 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2473897)</p> <p>22 18 and 21 (363)</p> <p>23 20 or 22 (379)</p> <p>24 13 not 23 (311)</p>	
--	---	--

## Hoofdstuk 6 Re-inspectie

### Uitgangsvraag

5 Met welke frequentie dient re-inspectie plaats te vinden?

### Inleiding

10 Wanneer tijdens de eerste chirurgische exploratie de diagnose NWDI gesteld wordt, wordt er een uitgebreide, tot in gezond weefsel, huidsparende necrotectomie verricht (Hoofdstuk 5 Chirurgische behandeling). Na deze necrotectomie volgen er opvolgende necrotectomieën. Een geplande re-inspectie wordt bij alle patiënten geadviseerd. In deze module wordt uitgezocht wat de optimale timing van deze re-inspectie is.

15

### Zoeken en selecteren

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

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

- 25
- 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)*

30 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:

- 35
- 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.

40 Op basis van titel en abstract werden alle studies geëxcludeerd.

### *Resultaten*

Geen enkele studie voldeed aan de inclusiecriteria.

45

### Samenvatting literatuur

#### *Beschrijving studies*

Er zijn geen studies gevonden.

## Conclusies

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

5

## 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 Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg).

30

## 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.

35

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

## Literatuur

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

## Bijlagen bij hoofdstuk 6

### Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)  Engels, Nederlands  1990-feb. 2016	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or (((fasciitis or fascitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) and (exp Necrosis/ or necro*.ti,ab.)) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (meleney* or cullen*)).ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti,ab. (10294)</p> <p>2 ((re-inspect* or inspect* or of debridement or "surgical exploration" or assess* or re-assess*) adj6 (timing or frequency)).ti,ab. (15244)</p> <p>3 ("second look" or second-look).ti,ab. (3994)</p> <p>4 (re-inspect* or inspect* or re-assess*).ti,ab. and (time factors/ or (timing or time or hour* or frequency).ti,ab.) (9299)</p> <p>5 1 and 4 (10)</p> <p>6 2 or 3 or 4 (28464)</p> <p>7 1 and 6 (38)</p> <p>8 limit 7 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (33)</p>	41
Embase (Elsevier)	<p>'necrotizing fasciitis'/exp OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab,ti OR ('fasciitis'/exp OR 'soft tissue infection'/exp OR fasciitis:ab,ti OR fascitis:ab,ti OR 'soft tissue':ab,ti OR 'soft tissues':ab,ti AND ('necrosis'/exp OR necro*.ti,ab.)) OR 'fournier gangrene'/exp OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR ha?molytic OR dermal OR acute)):ab,ti OR (synergistic:ab,ti AND (necrotizing:ab,ti OR necrotising:ab,ti) AND cellulitis:ab,ti) OR (ulcer* NEAR/3 (meleney* OR cullen*)):ab,ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ab,ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ab,ti</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND (((('re inspect' OR 're inspection' OR inspect* OR debridement OR 'surgical exploration' OR assess* OR 're assess' OR 're assessment') NEAR/6 (timing OR frequenc*)):ab,ti OR 'second look':ab,ti OR ('re inspect':ab,ti OR 're inspection':ab,ti OR inspect*:ab,ti OR 're assess':ab,ti OR 're assessment':ab,ti AND (timing:ab,ti OR time:ab,ti OR hour*:ab,ti OR frequenc*:ab,ti)))</p> <p>AND [1990-2016]/py (33) &gt; 8 uniek</p>	

5

## Hoofdstuk 7 Immunoglobuline

### Uitgangsvraag

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

### Inleiding

10 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  
15 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.

### 20 Zoeken en selecteren

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

25 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;  
30 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.  
35

### *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  
40 literatuurzoekactie leverde 219 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- volwassen patiënten met necrotiserende wekedeleninfectie;
- behandeling met IVIG;
- 45 – 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 geïncludeerd (Kaul, 1997).

### *Resultaten*

- 5 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.

10

### **Samenvatting literatuur**

#### *Beschrijving studies*

- 15 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).

20

- 25 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.

30

- 35 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 fasciitispatiënten hebben IVIG-behandeling ontvangen, de overige 6 patiënten hebben deze niet ontvangen.

40

- 45 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), extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

*Resultaten: septische 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  
5 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  
10 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*

15 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); extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

20 *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  
25 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.

30 *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); extrapolatiebaarheid (bias ten  
35 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  
40 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.  
45

*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 blindering van de RCT), extrapoleerbaarheid van de RCT (bias ten gevolge van indirectheid, patiënten met STSS) en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

## 5 Conclusies

### *Mortaliteit*

<b>Ze er laag GRADE</b>	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*

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

## 10 Infectie

<b>Ze er laag GRADE</b>	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*

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

## 15 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.

- 20 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
- 25 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
- 30 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.

25

### **Aanbeveling**

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

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

### **Literatuur**

- 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](http://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.
- 5 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.
- 10 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](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
- 15 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.

## Bijlagen bij hoofdstuk 7

### Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Haywood, 1999	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting: Dep. of Plastic Surgery, Toronto Hopital, Dep. of Microbiology at Mount Sinai Hospital, Toronto Medical Laboratories Recruitment of participants via Microbiology laboratories in Ontario, Canada</p> <p>Country: Canada</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with a GAS infection, diagnosed with NF (meeting clinical and/or histopathological criteria for streptococcal NF) and treated at one of the tertiary teaching centers in Totonto.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> NR</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 16 Control: 4</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>: <i>Age, mean (SD)</i> I: 58.3 (15.1) yrs. C: 56.8 (22.2) yrs.</p> <p><i>Sex, n (%) male</i> I: 11/16 (69%) C: 3/4 (75%)</p>	<p>Clindamycin + IVIG</p> <p>Dosage of IVIG: between 1 and 2 mg/kg, usually administered as a single dose</p>	Clindamycin	<p><u>Length of follow-up:</u> Hospital stay</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)</p>	<p><u>Mortality:</u> <i>Mortality during hospital stay:</i> I: 3/16 (19%) C: 1/4 (25%), RR<sub>i</sub> = 0.75 [0.10, 5.43], NS RR<sub>c</sub> = 1.33</p> <p><u>Complications/ adverse events:</u> NR</p>	<p><u>Abbreviations:</u> NF= necrotising fasciitis STSS= streptococcal toxic shock syndrome GAS= group A streptococci IVIG= intravenous immunoglobulin NR= not significant SOFA score= Sepsis-related Organ Failure Assessment GAS= group A streptococcal SOFA= Sepsis related organ failure</p> <p>* presence of myonecrosis could not be determined in two patients</p> <p>† participants were 75 STSS patients, including 19 NF patients.</p>

		<p><i>NF with myonecrosis, n (%)</i>* I: 8/15 (53%) C: 0/3 (0%)</p> <p><i>STSS, n (%)</i> I: 3/16 (19%) C: 1/4 (25%)</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>					
Linnér, 2014	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting: Department of Medicine Huddinge, Center for Infectious Medicine, Karoliska Institutet</p> <p>Country: Sweden</p> <p>Source of funding: Grants received from the Karoliska Institutet; Swedish Research Council and the Stockholm County Council</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with a GAS infection identified through surveillance in microbiological laboratories with presence of STSS (with or without NF).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> NR</p> <p><u>N total at baseline†:</u> Intervention (FN/STSS): 13/23 Control (FN/STSS): 6/44 Total (FN/STSS): 19/67</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>Age, median [range]‡:</i> I: 60 [31-87] C: 65 [32-92]</p> <p><i>Sex, n (%) male‡:</i> I: 8 (34.8%) C: 20 (45.5%)</p>	<p>IVIG treatment, often initiated during the first day of onset of illness.</p> <p>Dosage of IVIG (n=23): The dosage of IVIG was 0.5 g/kg in all except 1 patient who received 1.0 g/kg, during days 1–6 (8 cases for 1 day, 5 cases for 2 days, 2 cases for 3 days, 4 cases for 4 days, 3 cases for 5 days, and 1 case for 6 days).</p>	No IVIG	<p><u>Length of follow-up:</u> Hospital stay</p> <p><u>Excluded from analysis (e.g. incomplete outcome data), n (%):</u> Total: 8/75 (10.7%) Reasons (6 incomplete or not returned questionnaires, 2 patients were excluded because did not fulfil the STSS criteria in second questionnaire after inclusion)</p> <p>Intervention: NR Control: NR</p>	<p><u>Mortality:</u> <i>Mortality after 28 days:</i> OR= 6.0 [0.4, 85.2], NS</p> <p><u>Complications/adverse events:</u> 1 patient treated with IVIG had a general rash</p>	‡Data only available for all STSS patients, not specifically NF patients.

		Groups comparable at baseline? Unknown, unequal number of NF patients between groups.					
Darenberg, 2003	<p>Type of study: Randomized controlled trial</p> <p>Setting: 17 hospitals in Northern Europe (Sweden, Norway, Finland and the Netherlands)</p> <p>Country: Sweden</p> <p>Source of funding: Baxter Healthcare; Swedish foundation for Strategic Research and the Swedish Research Council.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients (18+yrs.) with STSS</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Known hypersensitivity to IVIG or underlying diseases expected to cause death within 3 months</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention (NF/STSS): 5/10 Control (NF/STSS): 5/11</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <u>Age, mean [range]:</u> I: 51.3 [28-72] yrs. C: 52.6 [35-83] yrs.</p> <p><u>Sex, n (%) male:</u> I: 4/10 (40%) C: 6/11 (55%)</p> <p><u>SOFA score at baseline, mean [range]:</u> I: 11.0 [6-16] C: 11.0 [6-19]</p> <p><u>Definitive STSS:</u> I: 8/10 (80%)</p>	<p>IVIG</p> <p>Dosage of IVIG: 3 consecutive days at 1 g/kg of body weight on day 1 and 0.5 g/kg on days 2 and 3.</p> <p>All patients assigned to either intervention or control group received clindamycin (600 mg iv t.i.d.) in combination with intravenous benzylpenicillin corresponding to a maximum dosage of 12 g per day, for a minimum of 3 days after inclusion. In the case of penicillin intolerance, cefuroxime was provided in dosages of 1.5 g 3 times per day. The total period of antibiotic treatment was standardized to at least 14 days. No plasmapheresis.</p>	<p>Placebo</p> <p>placebo: an equal volume of 1% albumin</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 180 days.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)</p>	<p><u>Mortality</u> <i>Mortality after 28 days:</i> I: 1/10 (10%) C: 4/11 (36%) RR<sub>I</sub>= 0.28 [0.04, 2.07], NS RR<sub>C</sub>= 3.6</p> <p><i>Mortality after 180 days</i> I: 2/10 (20%) C: 4/10 (36%) RR<sub>I</sub>= 0.55 [0.13, 2.38], NS RR<sub>C</sub>= 1.82</p> <p><u>Organ failure</u> <u>SOFA-scores:</u> Day 1 I: NR C: NR MD= NR, NS Day 2 I: NR C: NR MD= NR, p=0.02 Day 3 I: NR C: NR MD= NR, p=0.04</p>	<p><sup>¶</sup> MD was not reported and could not be calculated due to insufficient data (SD was not reported and could not be calculated).</p> <p><sup>¥</sup> arterial fibrillation, diarrhea, prostatitis, cerebral embolus or epilepsy, lung bleeding, candida septicemia, hypotension, adult respiratory distress syndrome/ pneumonia, soft-tissue necrosis, fever not responsive to antimicrobial treatment, and epileptic convulsion</p>

		<p>C: 10/11 (91%)</p> <p>Total no. of organ failures, mean: I: 3.1 C: 3.0</p> <p>Groups comparable at baseline?</p>				<p><u>Shock</u> <i>Time to resolution of shock in hours, mean [range]:</i> I: 88 [2-159] C: 122 [47-294], NS MD= NR<sup>¶</sup></p> <p><u>Infection:</u> <i>Time to no further progression of the tissue infection in hours, mean [range]:</i> I: 68 [2-168] (n=7) C: 36 [19-72] (n=5), NS MD=NR<sup>¶</sup></p> <p><u>Mental, renal, respiratory or cardiovascular problems at day 180:</u> NR</p> <p><u>Adverse events:</u> <i>Non serious adverse events, serious adverse events, disease-related events, indices of organ dysfunction (hepatic, renal, pulmonary, cerebral, cardiac, metabolic, and hematologic), and deaths due to all causes.</i></p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

						Severe adverse events: n=6 Adverse events or disease-related events: n=12 <sup>‡</sup> None of the events were reported to be related to IVIG.	
Kaul, 1997	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting: Dep. of Microbiology, Mount Sinai and Princess Margaret Hospitals, Toronto. Inclusion of participants: Surveillance of GAS infections in Ontario hospitals</p> <p>Country: Canada</p> <p>Source of funding: Centers for Disease Control and Prevention; Canadian Bacterial Diseases Network; M.d.S. Health Group Limited</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with group A streptococcal necrotising fasciitis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 10 Control: 67</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>‡</sup>:</u> <i>Age, median:</i> I: not reported C: not reported Total: 57.5 yrs.</p> <p><i>Sex, n (%) male:</i> Not reported</p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear</p>	<p>IVIG in addition to standard treatment</p> <p>Dosage of IVIG: NR</p>	Standard treatment	<p><u>Length of follow-up:</u> Hospital stay.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: NR Control: NR Total: 0 (0%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: NR Control: NR Total: 0 (0%)</p>	<p><u>Mortality:</u> <i>Mortality during hospital stay:</i> I: 1/10 (10%) C: 25/67 (37%) RR= 0.27 [0.04, 1.80], p=0.15</p>	



**Notes:**

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

**Risk of bias table RCT**

Study reference	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup>	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup>	Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup>	Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup>
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Darenberg 2003	Not described	unclear	unclear	unclear	unclear	unlikely	Unlikely	Unlikely

**Risk of bias table observational study**

Study reference	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>
(first author, year of publication)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Haywood, 1999	unlikely	unlikely	unlikely	likely
Linnér, 2014	unlikely	unlikely	unlikely	likely
Kaul, 1997	unlikely	unlikely	unlikely	likely

### Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Carapetis, 2014	Geen vergelijking van behandeluitkomsten wel/geen IVIG (geen subgroep-analyse mogelijk)
Brink, 2014	Geen vergelijking van behandeluitkomsten wel/geen IVIG
Mehta, 2006	Geen vergelijking van behandeluitkomsten wel/geen IVIG onder NF-patiënten (geen subgroep-analyse mogelijk)
Kivity, 2009	Review beschrijft onvoldoende details. Relevante primaire studies (Haywood, 1999) zijn meegenomen in de literatuursynthese.

### Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands, Frans, Duits  Aug. 2016	<p>1 Fournier Gangrene/ or "fournier gangrene".ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or "progressive synergistic bacterial gangrene".ti,ab. or "suppurative fasciit*".ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or "necrotizing fasci*".ti,ab. or Fasciitis, Necrotizing/ or ((necrotizing or necrotising) and "soft tissue infection*").ti,ab. (4669)</p> <p>3 exp immunoglobulin allotypes/ or exp immunoglobulin isotypes/ or immunoglobulins, intravenous/ or immunoglobulins, thyroid-stimulating/ (198341)</p> <p>4 (immunoglobulin* or Ig* or "immune globulin*" or IVIG*).ti,ab. (413930)</p> <p>5 3 or 4 (470276)</p> <p>6 1 and 5 (148)</p> <p>7 limit 6 to (dutch or english or french or german) (135) – 133 uniek</p> <p>Aanvullend gezocht op ("streptococcal toxic shock syndrome" or "Strep TSS").ti,ab. &gt; 48 extra titels</p>	171 + 48
Embase (Elsevier)	'necrotizing fasciitis'/exp OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab,ti OR ('fasciitis'/exp OR 'soft tissue infection'/exp OR fasciitis:ab,ti OR fascitis:ab,ti OR 'soft tissue':ab,ti OR 'soft tissues':ab,ti AND ('necrosis'/exp OR necro*.ti,ab.)) OR 'fournier gangrene'/exp OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR haemolytic OR dermal OR acute)):ab,ti OR (synergistic:ab,ti AND (necrotizing:ab,ti OR necrotising:ab,ti) OR 'streptococcal toxic shock syndrome':ab,ti OR 'strep tss':ab,ti AND cellulitis:ab,ti) OR (ulcer* NEAR/3 (meleney* OR cullen*)):ab,ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ab,ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ab,ti AND ('immunoglobulin'/exp AND 'intravenous drug administration'/exp OR immunoglobulin*:ab,ti OR ig:ab,ti OR (immune NEAR/3 globulin*):ab,ti OR ivig*.ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND [embase]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) (97) > 40 uniek	

## Hoofdstuk 8 Hyperbare zuurstoftherapie

### Uitgangsvraag

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

### Inleiding

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.

### 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.

#### *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  $55 \pm 7$  jaar en het gemiddelde percentage man was  $72 \pm 20$  procent. In de controlegroep was de gemiddelde leeftijd  $56 \pm 5$  jaar en het gemiddelde percentage man was  $76 \pm 20$  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*

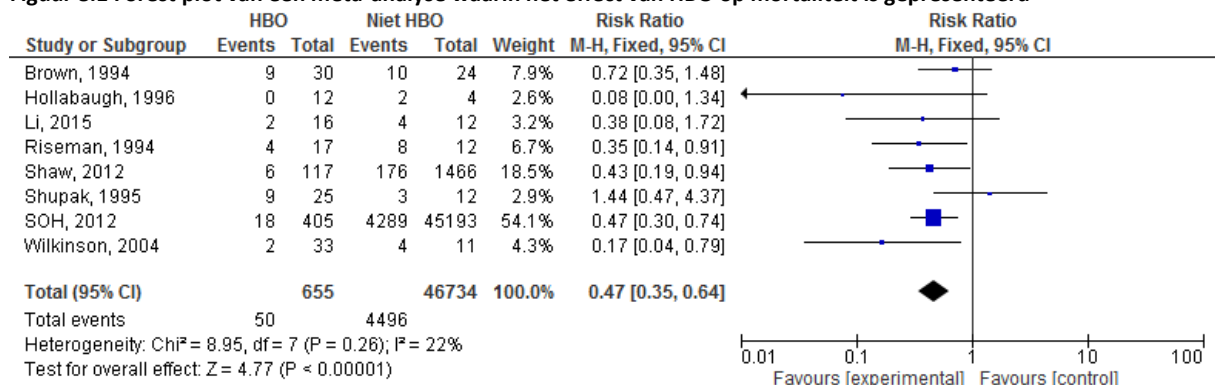
Mortaliteit is onderzocht in alle geïnccludeerde studies (Li, 2015; Shaw, 2014; Soh, 2012; Wilkinson, 2004; Hollabaugh, 1999; Shupak,1995; Brown, 1994; Riseman, 1990).

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 8.1).

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 8.1 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.

### Conclusies

<b>Ze er laag GRADE</b>	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>
<b>Ze er laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of HBO-therapie het aantal benodigde necrotectomieën beïnvloedt.  <i>Bronnen (Li, 2015; Shupak, 1995; Brown, 1994; Riseman, 1990)</i>
<b>Ze er laag GRADE</b>	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>
<b>Ze er laag GRADE</b>	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>

### 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 necrotectomie 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 necrotectomie. 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).

### **Aanbeveling**

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

### **Literatuur**

- 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;58:882–890.
- 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;29:933–8.
- 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.
- Fournier's Gangrene. *Urol Int.* 2015;94:453–458.

- 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;150:363–70.
- Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Hickerson WL, et al. Fournier’s 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;38:1143–1151. 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 Databae of Systematic Reviews.* 2015;CD010577. DOI: 10.1002/14651858.CD010577.pub2.

## Bijlagen bij hoofdstuk 8

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Li, 2015	<p><u>Type of study:</u></p> <p>A retrospective study of clinical data</p> <p><u>Setting:</u></p> <p>Xiangya Hospital, Central South University</p> <p><u>Country:</u></p> <p>China</p> <p><u>Source of funding:</u></p> <p>Not mentioned</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>Diagnostic criteria included erythema or swelling of the scrotum, perineum or perianal areas, fluctuation, crepitus, or purulence of the subcutaneous tissue (demonstrated by physical examination and laboratory data or radiologic imaging), surgical findings of necrotic tissue, debridement, and histopathology with proven necrotizing fasciitis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Patients with incomplete clinical data, debridement histopathology data that did not support necrotizing infection, and those patients who did not complete the treatment procedures were excluded from the analysis.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 28</p> <p>Intervention (HBO group): 16 Control (Non HBO group): 12</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u></p> <p>Age Mean ± SD:</p>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Adjuvant HBO treatment</p> <p>After the initial debridement, HBOT was given twice a day for 5–7 days (2.5 units of absolute atmosphere oxygen, 90–120 min each time, interval for 10 h).</p>	<p><u>Control:</u></p> <p>No HBO therapy</p> <p>Antibiotics.</p> <p>All patients were treated with the early debridement and incision drainage after admission. Wound dressings were changed twice a day, by cutting off the necrotic devitalized tissue, down to the deep fascia, and washed repeatedly with 3% hydrogen peroxide.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>Two months</p> <p>No loss to follow up. Patients with incomplete data were excluded from this study.</p>	<p><u>Outcome measures:</u></p> <p><u>Mortality N (%):</u> I: 2 (12.5%) C: 4 (33.3%)</p> <p>Risk ratio [95%CI]: 0.38 [0.08 to 1.72] P=0.21 in favour of the HBO group</p> <p><u>Debridements Mean ± SD:</u> I: 1.32 ± 0.48 C: 2.17 ± 0.72</p> <p>Mean difference [95%CI]: -0.85 [-1.31 to -0.39] P= 0.00 in favour of the Non HBO group</p> <p><u>Length of hospital stay (days) Mean ± SD:</u> I: 31.44 ± 12.51 C: 31.25 ± 14.47</p> <p>Mean difference [95%CI]: 0.19 [-10.04 to 10.42] P= 0.97</p>	<p>Risk ratio/ Mean difference recalculated</p> <p>No correction for confounding.</p>

		<p>I: 46.13 ± 13.11 C: 48.42 ± 15.31</p> <p>Sex: I: 100% M C: 100% M</p> <p><i>Mean age was significantly different between both groups</i></p>					
Shaw, 2014	<p><u>Type of study:</u></p> <p>Retro perspective observational study</p> <p><u>Setting:</u></p> <p>The dataset was obtained from the University Health Consortium (UHC). The UHC is an administrative data gathering collaborative, with participation from more than 90% of all US academic centers and over 200 of their affiliated hospitals, focusing on optimization of quality of care while containing cost</p> <p><u>Country:</u></p> <p>USA</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>Cases were selected by the presence of an ICD-9 diagnosis code for NSTI (Fournier gangrene, necrotizing fasciitis, or gas gangrene) and at least one surgical debridement from dataset of the University Health Consortium (UHC).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Patients who were transferred from another hospital were excluded due to the absence of data on duration and type of care provided at the transferring facility. Thus, we ensured that all patients had the same starting time of admission.</p> <p><u>N total at baseline:</u></p> <p>Intervention (HBO group): 117 Control (Non HBO group): 1466</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p>	<p><u>Intervention</u></p> <p>Adjuvant HBO treatment</p> <p>These NSTI patients were stratified according to whether or not they had received the primary intervention, HBOT.</p> <p>The methods of HBO were not described</p>	<p><u>Control:</u></p> <p>No HBO</p>	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>3 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>Not mentioned</p>	<p><u>Outcome measures:</u></p> <p><u>Mortality N (%)</u></p> <p>I: 6 (5%) C: 176 (12%)</p> <p>Risk ratio [95%CI]: 0.43 [0.19 to 0.94] P=0.04 in favour of the HBO group</p> <p>Multivariable analysis; Non-HBO vs HBO group; Odds ratio [95%CI]:</p> <p>10.6 [5.23 to 25.1] P=&lt;0.05 in favour of the HBO group</p> <p>Multivariable analysis; HBO group vs Non-HBO : Odds ratio [95%CI].</p> <p>0.09 [... to ...]</p> <p><u>Length of hospital stay</u></p> <p>Median days [IQR]</p> <p>I: 16 [11-23]</p>	<p>In this study the outcomes were categorized in the analyses.</p> <p>In the univariate analyses only the severe ill patients showed a significant difference in mortality between the HBO and the non-HBO group.</p> <p>By multivariate analyses the chance of mortality was compared between the non-HBO group vs the HBO group.</p> <p>All categories were included in the analyses. Therefore this group could not be compared to the univariate analyse.</p> <p>Geen subgroepen bekeken</p>

	<p><u>Source of funding:</u> Not mentioned</p>	<p><i>Age (IQR):</i> I: 56 (50-64) C: 554 (44-64)</p> <p><i>Sex:</i> I: 71 % M C: 98 % M</p> <p>Demographics, insurance status, co-morbid conditions, and severity of illness.</p> <p><i>Groups were comparable at baseline</i></p>				<p>C: 14 [8-23] P= 0.049</p>	
Soh, 2012	<p><u>Type of study:</u></p> <p>The study involved secondary analysis of the dataset in the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database which avoids any linkage to individual patients and effectively anonymizes the patients captured in the dataset. The NIS is an all-payer inpatient care database that is part of the Healthcare Cost and Utilisation Project (HCUP) of the Agency for</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>All patients in the (Nationwide Inpatient Sample) NIS database who have NSTI were included in the study. Patients were identified using the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Incomplete data on the main outcomes</p> <p><u>N total at baseline:</u></p> <p>Intervention (HBO group): 405 Control (Non HBO group): 45913</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p><i>Age</i> I: 54 C: 56</p>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Adjuvant HBO treatment</p> <p>The moment at which the HBO was given is not described in the study</p>	<p><u>Control:</u></p> <p>Non HBO</p>	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>21 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>Only patients with complete data were included.</p>	<p><u>Outcome measures:</u></p> <p><u>Mortality total group N (%):</u> I: 18 (4.5) C: 4289 (9.4)</p> <p>Risk ratio [95%CI]: 0.47 [0.30 to 0.74] P=0.001 in favour of the HBO group</p> <p>Odds ratio (unadjusted) [95%CI]: 0.44 [0.28, 0.71] P=0.00 in favour of the HBO group</p> <p>Odds ratio (adjusted) [95%CI] 0.49 [0.29 to 0.83] P = 0.008 om favour of the HBO group</p>	<p>No standard deviation was given with age.</p> <p>Odds ratio adjusted (including propensity score with the following confounders: gender, discharge, hospital size, type of hospital, Deyo co-morbidity index, admission type, admission source, site of NSTI, aetiology of NSTI)</p> <p>Om te poolen heb ik ook de RR berekend. Deze verschilt nauwelijks van de Odds. Daarbij is er geen sprake van confounding.</p>

	<p>Healthcare Research and Quality in the USA.</p> <p><u>Setting:</u></p> <p>Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore</p> <p>Singapore General Hospital</p> <p>Research Group, Duke University Medical Center, Durham</p> <p>Country: Singapore/ USA</p> <p><u>Source of funding:</u> Not mentioned</p>	<p><u>Sex:</u> I: 60.0% M C: 65.1% M</p> <p>Gender, discharge, hospital size, type of hospital, Deyo comorbidity index, admission type, admission source, site of NSTI, aetiology of NSTI)</p> <p><i>There were significant differences between gender and complications.</i></p>				<p><u>Mortality total Clostridial myonecrosis N (%):</u></p> <p>I: &lt; N= 10 C: 932 (9.3)</p> <p>Odds ratio (unadjusted) [95%CI]: 0.97 [0.42 to 2.26] P= 0.95 In favour of the HBO group</p> <p>Odds ratio (adjusted) [95%CI]: 1.16 [0.45–2.98] P= 0.76 in favour of the HBO group</p> <p><u>Mortality total non-clostridial myonecrosis N (%):</u></p> <p>I: 12 (3.6) C: 3,357 (9.5) P= 0.001</p> <p>Odds ratio (unadjusted) [95%CI]: 0.35 [0.20 to 0.63] P= 0.0001 In favour of the HBO group</p> <p>Odds ratio (adjusted) [95%CI]: 0.38 [0.20 to 0.73] P= 0.003 in favour of the HBO group</p>	<p>&lt; N= 10 wordt niet gerapporteerd i.v.m. traceerbaarheid patiënten.</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

						<p><u>Length of hospital stay</u></p> <p>Including deceased patients:</p> <p>Adjusted median days [95%CI]: I: 14.3 [13 to16] C: 10.7 [10 to 11] P=0.001.</p> <p>Including patients who survived hospital discharge:</p> <p>Adjusted median days [95%CI]: I: 14.1 [95 % CI 12.9 to 15.4] C: 10.7 [95%CI 10.6 to 10.9] P=0.001.</p> <p><u>Complications N(%):</u></p> <p>I: 131 (32.4) C: 16949 (37.2) P = 0.04</p>	
Wilkinson, 2004	<p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Setting:</u> Major tertiary hospital, Adelaide</p> <p><u>Country:</u> Australia</p> <p><u>Conflicts of</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> all patients admitted with a diagnosis of NSTO across a 5 year period.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> ND</p> <p><u>N total at baseline:</u> 44 Intervention: 33 Control: 11</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u></p>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Adjuvant HBO treatment</p> <p>Hyperbaric oxygen therapy was provided using a steelhulled multiplace hyperbaric chamber (Cowan Manufacturing Pty Ltd, Warners Bay, Australia; Fink International Pty Ltd,</p>	<p><u>Control:</u></p> <p>Non HBO</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 5 year period (medical charts) 100 months (medical charts/ birth death and marriage registers) <u>Loss-to-follow-</u></p>	<p><u>Outcome measures:</u></p> <p><u>Mortality N (%):</u> I: 2 (7%) C: 4 (36%)</p> <p>Risk ratio [95%CI]: 0.17 [0.04 to 0.79] P= 0.02 in favour of the HBO group</p>	<p>Long follow-up. Effect measures were not presented. No correction for confounding in the analyses.</p> <p>Risk ratio recalculated.</p> <p>No correction for confounding.</p>

	<p><u>interest:</u> Not mentioned</p>	<p>Age total group: 56.5 yrs</p> <p>Sex total group: 68 % male</p> <p>Diabetes, PAD, CAD, Steroid medication, Obese, Smoker, Alcohol abuse, myonecrosis</p> <p><i>Groups were comparable at baseline</i></p>	<p>Melbourne, Australia). Treatment was provided at 2.8 atm absolute for 60 minutes with a 30-minute decompression. Three treatments were provided in the first 24 hours and twice a day thereafter until the infection was controlled. A combination of clinical parameters and appearance of the wound at surgical review determined control of infection. A trained nurse attendant was present within the chamber at all times. For intubated patients, ventilation was maintained using a Dräger Hyperlog (Drägerwerk, Lobeck, Germany).</p> <p>Moment HBO was given was not described.</p>		<p><u>up:</u> Not mentioned</p>	<p>Number needed to treat: 3</p> <p><u>Long-term survival analyses:</u></p> <p>Median months (range)</p> <p>I: 53 (0.07 to 99.00) C: 1 (0.07 to 61.00 months)</p> <p>(P=0.002; Cox F test).</p> <p><u>Amputation</u></p> <p>Amputation of a limb (NSTI was isolated in the limb)</p> <p>HBO group: 0 of 12 patients Non HBO group: 2 of 4 patients</p> <p>Risk Ratio [95% CI]: 0.04 [0.00 to 1.11] P= 0.02 in favour of the HBO group</p>	<p>Hazard ratio of the survival analysis and measures of disparity were not presented. Moreover an follow-up of 100 months was included. This may have biased the results because I believe such a long follow-up is unnecessary for the outcome mortality.</p> <p>Does it involve only survival during hospitalization?</p> <p>Amputation too small number of patients to be included</p>
Hollabaugh, 1997	<p><u>Type of study:</u></p> <p>Retrospective observational study</p> <p>Setting: University of Tennessee Medical Center</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>All patients diagnosed of Fournier's Gangrene</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Exclusion criteria for receiving HBO or not, was the availability of HBO in the hospital.</p>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Adjuvant HBO treatment</p> <p>In all of these cases, initiation of HBO began as soon as the patient was stabilized after diagnosis and initial debridement.</p>	<p><u>Control:</u></p> <p>No HBO treatment</p> <p>All patients received prompt surgical treatment once</p>	<p><u>Length of follow-up:</u></p> <p>Long term follow up was available for all surviving patients, but they did not</p>	<p><u>Outcome measures:</u></p> <p><u>Mortality N (%):</u></p> <p>I: 1 (7%) C: 5 (42%)</p> <p>Risk Ratio [95% CI]: 0.17 [0.02 to 1.27] P=0.04</p>	<p>Small group.</p> <p>Risk Ratio recalculated.</p> <p>No correction for confounding</p>



	<p>Country: USA</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> Not mentioned</p>	<p><u>Total N at baseline:</u> 26 Intervention (HBO group)= 14 Control (Non- HBO)= 12</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u></p> <p>Mean age (range): 57 years (26-87)</p> <p>Sex: All patients were male</p> <p>Mean hospital stay was 21 days (5-53).</p> <p><i>Comparable at baseline?</i> <i>Not mentioned</i></p>	<p>Eleven of the 14 patients initiated therapy within 72 hours. Duration of therapy averaged 12 days. With only minimal deviation, patients had 2 dives per day for 7 days, followed by daily dives until therapy was terminated. Hyperbaric oxygen continued until wounds showed complete beds of proliferating granulation tissue or until skin graft coverage had been successful.</p>	<p>the diagnosis had been made. Multiple operative interventions were needed, with a mean of 3 operations per patient.</p>	<p>mention final data of examination.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> none, but 6 patients died Intervention: 14 N (%)=1 Reasons (describe): ND, probably because of the severity of the disease</p> <p>Control:12 N (%)=5 Reasons (describe): Not mentioned</p>	<p>Logistic regression (copied from text:</p> <p>Using logistic regression, the relative risk of survival is nine times greater in the group receiving hyperbaric oxygen therapy, compared with the group not receiving hyperbaric oxygen therapy (p=0.062). Even controlling for age, logistic regression reveals a statistically significant survival advantage for those receiving hyperbaric oxygen therapy, with a relative risk for survival being 11 times greater than that of the group not receiving hyperbaric oxygen therapy.</p> <p><u>Survival chance:</u></p> <p>Logistic regression: Odds ratio [95% CI]: 9.2 [0.89 to 95.95] P=0.062</p>	
Shupak et. al. 1995	<p><u>Type of study:</u> Retrospective analysis of medical records</p> <p><u>Setting:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of necrotising fasciitis based on patient symptoms.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> ND</p>	<p><u>Intervention:</u> Adjuvant HBO treatment HBO therapy was only commenced after completion of the first surgical</p>	<p><u>Control:</u> Non HBO treatment All patients were treated by</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 10 years <u>Loss-to-follow-up:</u> Not mentioned</p>	<p><u>Outcome measure:</u></p> <p><u>Mortality N (%):</u> I: 9 (36%) C: 3 (2%)</p> <p>Risk Ratio [95% CI]:</p>	<p>The necessity for further debridement in necrotizing fasciitis implies continued spreading and aggressiveness</p>

	<p>All patients admitted to one of four surgical departments at RamBam medical centre, in Haifa.</p> <p><u>Country:</u> Israel</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> Not mentioned</p>	<p><u>N total at baseline:</u> 18 Intervention: 25 Control: 12</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p>Mean age : I: 54 C:56</p> <p>% Male: I:60 % M C: 65.1% M</p> <p><i>Both groups were comparable at baseline</i></p>	<p>excision of necrotic tissue. Treatment was given in the Israel Naval Medical Institute (INMI)'s walk-in chamber at a pressure of 2.5 atmospheres absolute. At this pressure the patient breathes oxygen spontaneously via a tightly fitting mask with a demand valve, via a hood with continuous oxygen flow, or is mechanically ventilated by a Drager respirator (Drager Inc., Lfibeck, Germany). The mode of oxygen administration depends on the patient's respiratory function, his state of consciousness, and whether he is cooperative. The HBO therapy protocol for necrotizing fasciitis included two cycles of 45 minutes of net oxygen breathing separated by an interval of 5 minutes air breathing to prevent oxygen toxicity. This was given twice daily until local control over the necrotizing process was achieved and the patient's toxic signs resolved, and once a day thereafter. 2</p>	<p>extensive surgical excision of necrotic tissue, broad spectrum antibiotics, and resuscitative measures as required</p>		<p>1.44 [0.47 to 4.37] P=0.52 in favour of the Non HBO group</p> <p><u>Debridements Mean ± SD:</u> I: 3.3 ± 2.0 C: 1.5 ± 0.8</p> <p>Mean difference [95%CI]: 1.80 [0.89 to 2.71] P=0.0001 in favour of Non HBO group</p> <p><u>Length of hospital stay Mean ± SD days.</u> I: 15.9 ± 6.4 C: 20 ± 13.8</p> <p>Mean difference [95%CI]: -4.10 [-12.30 to 4.10] P=0.33 in favour of the HBO group</p>	<p>of the infection. RR, MD recalculated No correction for confounding.</p>
D. Ross Brown,	<u>Type of study</u>	<u>Inclusion criteria:</u>	<u>Intervention:</u>	<u>Control:</u>	<u>Length of follow-up:</u>	<u>Outcome measures:</u>	The decision to use HBO therapy was

1993	<p>Retrospective analysis of medical records</p> <p><u>Setting:</u></p> <p>Vancouver, General Hospital, Calgary General Hospital</p> <p>Country: Canada</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> Not mentioned</p>	<p>A computer search was conducted for patients admitted between January 1th, 1980 and December 31, 1991</p> <p>Patients were diagnosed with necrotizing fasciitis, crepitant anaerobic cellulitis, gangrene, Fourniers gangrene, or nonclostradial/clostodial myonecrosis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> To only select patients with major truncal necrotizing infections, those with the following diagnoses or treatment codes were eliminated: complications of radiotherapy (990); primary peripheral vascular disease with dry gangrene (443.9); gangrene as a single diagnosis (040); joint reconstruction complications (996.4); or an infection only involving an extremity.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 30 Control: 24</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 51.3 ± 17.)</i> <i>C: 61.6 ± 12.6</i></p> <p><i>Sex % M:</i> <i>I: 73</i> <i>C 54</i></p>	<p>Adjuvant HBO treatment</p> <p>The HBO protocol for necrotizing fasciitis involved administering hyperbaric oxygen at 2.5 to 3.0 atmospheres for 90 minutes per treatment session. Patients receive hyperbaric oxygen as an adjunct to adequate surgical debridement and following each debridement, until there is no on- going evidence of necrosis.</p>	Non HBO treatment	<p>This study selected data between January 1980 and December 1991, thus 11 years.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not mentioned</p>	<p><u>Mortality N (%):</u> I: 9 (30%) C: 10 (24%)</p> <p>Risk ratio [95% CI]: 0.72 [0.35 to 1.48] P=0.37</p> <p><u>Debridements Mean ± SD:</u> I: 2.4 ± 1.5 C: 1.3 ± 1.0</p> <p>Risk ratio [95% CI]: 1.10 [0.43 to 1.77] P=0.001 in favour of the HBO group.</p>	<p>made on the basis of clinician preference.</p> <p>For the purpose of this paper, operations were classified as being for debridement or reconstruction.</p> <p>No correction for confounding.</p> <p>Risk ratio recalculated.</p>
------	--	--	--	-------------------	---	--	--

		<p>APACHE II Mean <math>\pm</math> SD I: 12.2 <math>\pm</math> 7.0 C: 16.0 <math>\pm</math> 9.2</p> <p>Patients in the control group were significantly younger patients and had more clostridial infections.</p>					
Riseman, 1990	<p><u>Type of study:</u> Retrospective patient record study.</p> <p><u>Setting:</u> Memorial Medical Center, Springfield</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: Not mentioned</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All patients referred or have been admitted with the diagnosis for necrotizing fasciitis. Gas gangrene, or Fournier's disease.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> ND</p> <p><u>N total at baseline:</u>29 Intervention: 17 Control:12</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p>Age Mean (range): I: 68.5 (41-88) C: 59.7 (14-82)</p> <p>Sex: I: 58 % M C: 65% M</p> <p>Age, sex, race, wound bacteriology, presence or absence of diabetes mellitus, peripheral arterial disease, obesity and antecedent trauma were analysed.</p> <p><i>Both groups were comparable at</i></p>	<p><u>Intervention:</u> Adjuvant HBO treatment</p> <p>All HBO group 2 patients received their first HBO treatment within the first 24 hours after admission. Five patients had their first HBO treatment before surgery. The HBO-treatment protocol included 90 minutes in the monoplace chamber at 2.5 atm every 8 hours the first day and then twice daily for a total of 10 treatments.</p>	<p><u>Control:</u> No HBO treatment</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> ND Not mentioned</p>	<p><u>Outcome measures:</u></p> <p><u>Mortality N (%):</u> I: 4 (23%) C: 8 (66 %)</p> <p><u>Risk ratio [95% CI]:</u> 0.35 [0.14 to 0.91] P=0.03</p> <p><u>Debridement</u></p> <p>Total debridements in patients that lived N: I: 14 C:13</p> <p>Mean debridements per patient I: 1.16 C: 3.24 P=&lt;0.03</p>	<p>Preservation of tissue appears to be an important factor benefit of adding HBO.</p> <p>No correction for confounding.</p> <p>Risk ratio recalculated</p>

		<i>baseline</i>					
--	--	-----------------	--	--	--	--	--

**Risk of bias table for observational studies**

<b>Study reference</b> (first author, year of publication)	<b>Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?<sup>1</sup></b> (unlikely/likely/unclear)	<b>Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?<sup>2</sup></b> (unlikely/likely/unclear)	<b>Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?<sup>3</sup></b> (unlikely/likely/unclear)	<b>Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?<sup>4</sup></b> (unlikely/likely/unclear)
Li, 2015	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Shaw, 2014	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Soh, 2012	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Wilkinson, 2004	Unlikely	Likely	Unlikely	Unlikely
Hollabaugh, 1997	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Shupak et. al. 1995	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
D. Ross Brown, 1993	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely
Riseman, 1990	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

## 1 Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Levett, 2015	Deze systematische review heeft geen studies geïncludeerd
Roje, 2011	Case series, N=3
Ooi, 2011	Casestudie
Machado, 2011	Casestudie
Kao, 2011	Voldoet niet aan PICO. Kijkt naar centrumverschillen (verschil in zorg)
Gallego, 2011	Review gebaseerd op case series
George, 2009	Geen vergelijkend onderzoek
Flanagan, 2010	Case series, N=10
Smeets, 2007	Beschrijvende studie
Young, 2005	Beschrijvende studie
Jallali, 2005	Beschrijvende studie
Eke, 2005	HBO therapie niet onderzocht
Clark, 1999	In vitro studie
Pizzorno, 1997	Case series, N=11
Green, 1996	Beschrijvende studie
Langford, 1995	Case series, N=6
Greinwald, 1995	Literatuur review
Sawin, 1994	Case series kinderen, N=7
Maisel, 1994	Case series, N=9
Milanese, 2015	Beschrijvende studie
Gullung, 2014	Casestudie
Brink, 2014	Voldoet niet aan PICO, heeft effecten van transfers naar ander ziekenhuis onderzocht bij mensen die HBO hebben gekregen.
Scalise, 2014	Case series, N=15
Pastore, 2013	Casestudie
Chunduri, 2013	Casestudie
Bucca, 2012	HBO therapie niet onderzocht
Massey, 2012	Geen vergelijkend onderzoek
Martinschek, 2012	HBO therapie niet onderzocht
Ersoz, 2012	HBO therapie niet onderzocht
Antonino, 2012	Casestudie
Weiss, 2011	Casestudie
Wagner, 2011	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Lee, 2011	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Wolf, 2010	Case series, N=10
Passavanti, 2010	Geen patiënten met wekedeleninfecties
Mehl, 2010	HBO therapie niet onderzocht
Hassan, 2010	Geen vergelijkend
Ulubil, 2009	HBO therapie niet onderzocht
Subramaniam, 2009	HBO therapie niet onderzocht
Picarella, 2009	Beschrijvende studie
Mao, 2009	HBO therapie niet onderzocht
Flam, 2009	Beschrijvende studie
Cuccia, 2009	VAC therapie, N=6
Soma, 2008	Case series, N=8
Saffle, 2008	Patiënten met brandwonden, geen wekedeleninfecties
Rajput, 2008	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Hung, 2008	Case report
Anwar, 2008	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Krenk, 2007	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Wakhlu, 2006	Case series, N=19
Lazzeroni, 2006	Literatuur review
De Decker, 2006	N=1, kind
Mindrup, 2005	Predictiemodel

Escobar, 2005	Geen vergelijkend onderzoek
Drażkiewicz, 2005	Casestudie
Ayan, 2004	Geen vergelijkend onderzoek
Edwards, 2004	Casestudie
Gürdal, 2003	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Durrani, 2003	Casestudie
Yuen, 2002	Case studie
Larose-Pierre, 2002	Casestudie
Goldberg, 2002	Casestudie
Rocca, 2001	Casestudie
Whitesides, 2000	Case series, N=12
Korhonen, 2000	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Kauffman, 2000	Casestudie
Jiang, 2000	Casestudie
Harper, 2000	Casestudie
Ellis, 2000	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Dahm, 2000	HBO therapie niet onderzocht
Lee, 1998	Casestudie
Korhonen, 1998	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Velitchkov, 1997	Casestudie
Meltzer, 1997	Beschrijvende studie
Elliott, 1996	HBO therapie niet onderzocht
De Backer, 1996	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Baykal, 1996	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Pizzorno, 1995	Beschrijvende studie
Mathieu, 1995	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Jackson, 1995	Casestudie
Brogan, 1995	Case series, N=14
Hirn, 1993	N waarbij HBO therapie is gegeven is = <20
Burge, 1993	Geen vergelijkend onderzoek
Skacel, 1992	Geen patiënten met wekedeleninfecties
Iorianni, 1992	Case series, N=7
Lucca, 1990	Casestudie
Bakker, 1988	Beschrijvende studie
Alexander, 1988	Casestudie
Radaelli, 1987	Casestudie
Kranz, 1986	Casestudie
Gozal, 1986	Case series, N= 16
Ziser, 1985	Case series, N= 5
Barzilai, 1985	Case series
Unsworth, 1984	Casestudie
Riegels-Nielsen, 1984	Case series
Pollak, 1984	Case series

2

### 3 Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)  1980-heden Engels, Nederlands	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or (((fasciitis or fascitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) and (exp Necrosis/ or necro*.ti,ab.)) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (melaney* or cullen*)).ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome*")).ti,ab. or ((necrotizing or necrotising) adj3 "soft tissue infection*").ti,ab. (10461)</p> <p>2 exp Hyperbaric Oxygenation/ or HBO*.mp. or (hyperbaric adj3 oxygen*).af. (14946)</p> <p>3 1 and 2 (422)</p> <p>4 limit 3 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (328)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (255409)</p> <p>6 4 and 5 (21)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1533737)</p> <p>8 4 and 7 (25)</p> <p>9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2252750)</p> <p>10 4 and 9 (82)</p> <p>18 6 or 8 (35) – 33 uniek</p> <p>19 10 not 18 (70) – 67 uniek</p>	284
Embase (Elsevier)	<p>'necrotizing fasciitis'/exp OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab,ti OR ('fasciitis'/exp OR 'soft tissue infection'/exp OR fasciitis:ab,ti OR fascitis:ab,ti OR 'soft tissue':ab,ti OR 'soft tissues':ab,ti AND ('necrosis'/exp OR necro*.ti,ab.)) OR 'fournier gangrene'/exp OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR ha?molytic OR dermal OR acute)):ab,ti OR (synergistic:ab,ti AND (necrotizing:ab,ti OR necrotising:ab,ti) AND cellulitis:ab,ti) OR (ulcer* NEAR/3 (melaney* OR cullen*)):ab,ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ab,ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ab,ti</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2015]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND ('hyperbaric oxygen'/exp OR hbo*:ab,ti OR (hyperbaric NEAR/3 oxygen*):ab,ti)</p> <p>AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)</p> <p>OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)) (43) – 27 uniek</p> <p>AND 'clinical study'/exp (196) – 157 uniek</p>	



## 5 Hoofdstuk 9 Wondbehandeling

### 8 Uitgangsvraag

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

### 14 Inleiding

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

### 24 Zoeken en selecteren

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

27  
28 Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende mogelijke wondbehandelingen (natte  
29 gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels (zoals zilverulfadiazine,  
30 hydrogel)) ten opzichte van andere mogelijke behandelmethoden of elkaar bij patiënten  
31 met NWDI of grote wekedelendefecten in de acute situatie?

- 32  
33 P: patiënt met NWDI/patiënten met grote wekedelendefecten in acute situatie;  
34 I: wondbehandeling (natte gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels  
35 (zoals zilverulfadiazine, hydrogel));  
36 C: andere methoden of geen wondbehandeling;  
37 O: tijd tot genezing (tijd tot wondsluiting of tot gereed voor SSG of reconstructie),  
38 patiënttevredenheid, aantal/aard reconstructieve ingrepen (bijvoorbeeld vrije lap),  
39 infectie, comfort (onder andere pijn), hospitalisatieduur, mortaliteit.

40  
41 Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende mogelijke wondbehandelingen (natte  
42 gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels (zoals zilverulfadiazine,  
43 hydrogel)) ten opzichte van wondbehandeling met negatieve druktherapie of elkaar bij  
44 patiënten met NWDI of grote wekedelendefecten in de stabiele klinische situatie?

- 45  
46 P: patiënt met NWDI/patiënten met grote wekedelendefecten in stabiele klinische situatie;  
47 I: wondbehandeling met negatieve druktherapie;  
48 C: andere methoden (natte gazen, andere wondbedekkingen (moist woundcare), zalven/gels  
49 (zoals zilverulfadiazine, hydrogel));  
50 O: tijd tot genezing (tijd tot wondsluiting of tot gereed voor SSG of reconstructie),  
51 patiënttevredenheid, aantal/aard reconstructieve ingrepen (bijvoorbeeld vrije lap),  
52 infectie, comfort (onder andere pijn), hospitalisatieduur, mortaliteit.

54 *Zoeken en selecteren (Methode)*

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

59

60 Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

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

63

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

67

68 *Resultaten*

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

71

72

73 **Samenvatting literatuur**

74 *Beschrijving studies*

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

84

85 *Resultaten: wondgenezing*

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

95

96 *Bewijskracht van de literatuur*

97 De bewijskracht van de RCT van Huang (2006) start op gradering Hoog, maar is met twee niveaus  
98 verlaagd vanwege de beperkingen in de onderzoeksopzet (niet beschrijven van de  
99 randomisatiemethode en waarschijnlijk geen blinding van patiënten, zorgverleners en  
100 uitkomstbeoordelaars). Ook de bewijskracht van de cohortstudie Ozturk (2009), welke start op  
101 Laag, is met één niveau verlaagd gezien de beperking in de onderzoeksopzet (er is niet  
102 gecorrigeerd voor confounders en/of belangrijke prognostische factoren). Bewijskracht van

103 beide studies is daarnaast met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten  
104 (imprecisie). Hiermee komt de bewijskracht van de uitkomstmaat wondgenezing uit op zeer laag.

105

106 *Resultaten: Infecties*

107 Het voorkomen van wondinfecties is in geen enkele studie gerapporteerd.

108

109 *Bewijskracht van de literatuur*

110 Niet van toepassing.

111

112 *Resultaten: aantal reconstructieve (chirurgische) ingrepen*

113 Het benodigde aantal en aard van de reconstructieve ingrepen (bijvoorbeeld vrije lap) is in geen  
114 van de studies gerapporteerd.

115

116 *Bewijskracht van de literatuur*

117 Niet van toepassing.

118

119 *Resultaten: duur van ziekenhuisopname*

120 De duur van de ziekenhuisopname is gerapporteerd in alle 4 studies en varieerde tussen 5 en  
121 329 dagen (Huang, 2006; Ozturk, 2009; Czymek, 2009; en Ozkan, 2014). In de studies van Huang,  
122 Ozturk en Ozkan is het aantal ziekehuisdagen in beide behandelgroepen gelijk (aantal dagen:  
123 Huang NDT 32 [15 tot 61], gazen 34 [18 tot 57]; Ozturk NDT 14 [11 tot 19], gazen 13 [10 tot 18]).  
124 De studie van Ozkan, 2014 vond een gemiddelde van 18 (SD 5,7) ziekenhuisdagen in de NDT-  
125 groep en 20 (2,0) ziekenhuisdagen in de groep patiënten behandeld met natte gazen. Daarbij  
126 was het gemiddelde 2,4 dagen verschil, 95% BI [-8,16 tot 3,36]. Daarentegen vond Czymek  
127 (2009) een significant verschil in opnameduur; ziekenhuisopname was langer onder patiënten in  
128 de NDT-groep (gemiddeld 97 dagen) dan patiënten behandeld met natte gazen (gemiddeld 28  
129 ziekenhuisdagen; gemiddeld verschil=69 dagen 95% BI [32 tot 106]).

130

131 *Bewijskracht van de literatuur*

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

140

141 *Resultaten: comfort (onder andere pijn)*

142 Maten voor comfort van de patiënt zijn gerapporteerd in de prospectieve cohortstudie van  
143 Ozturk (2009; n=10). Pijn is in de studie op twee manieren gemeten; pijn is gerapporteerd door  
144 patiënten met behulp van een visuele analoge schaal (VAS) en het aantal toedieningen van  
145 pijnstilling is genoteerd. Patiënten behandeld met NDT rapporteerden een lagere pijnscore (VAS-  
146 score=2,4 [2 tot 3]) dan patiënten die zijn behandeld met natte gazen (VAS-score=6,8 [14 tot  
147 21]). Dit verschil in pijnscore tussen de behandelgroepen komt overeen met een verschil in  
148 aantal toedieningen van pijnstilling per groep (NDT 4 keer, natte gazen 14 keer).

149

150 Daarnaast beschrijft Ozturk (2009) dat patiënten die worden behandeld met NDT dagelijks 2  
151 keer uit hun bed kunnen komen (natte gazen 0 keer), een betere eetlust hebben (aantal

152 overgeslagen maaltijden: NDT 2, natte gazen 6), hun beddengoed en wondverband niet extra  
153 verschoond hoeft te worden vanwege natte wonden (extra beddengoed: NDT 0, natte gazen 2;  
154 extra wondverband: NDT 0, natte gazen 2) en zij 3 keer in bad konden (natte gazen=0 keer).

155

#### 156 *Bewijskracht van de literatuur*

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

160

#### 161 *Resultaten: complicaties*

162 Czymek (2009) rapporteerde in zijn studie (n=35) de incidentie van sepsis, acute respiratory  
163 distress syndrome (ARDS), nierfalen en multi-orgaanfalen. Het risico op sepsis was voor beide  
164 behandelgroepen nagenoeg gelijk (NDT 15/19, natte gazen 13/18; RR=0,97 [0,7 tot 1,4]).  
165 Patiënten behandeld met NDT hadden een twee keer hoger risico op ARDS (NDT 7/19, natte  
166 gazen 3/16; RR=1,96 [0,6 tot 6,4] en een lager risico op nierfalen (NDT 4/19, natte gazen 8/16;  
167 RR=0,42 [0,16 tot 1,14]) en multi-orgaanfalen (NDT 1/19, natte gazen 6/16; RR=0,14 [0,02 tot  
168 1,05]). Echter, incidentie van geen van deze complicaties was significant verschillend tussen de  
169 behandelgroepen. Het aantal benodigde amputaties bij NWDI-patiënten behandeld met NDT of  
170 natte gazen was in de gerandomiseerde studie van Huang, 2006 (n=24) gelijk. In elke  
171 behandelgroep van twaalf patiënten is bij twee patiënten een deel van het been geamputeerd.

172

#### 173 *Bewijskracht van de literatuur*

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

180

181

## 182 **Conclusies**

### 183 *Wondgenezing*

<b>Ze er la ag G R A D E</b>	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>
--	--

184

### 185 *Wondinfecties*

<b>Ge en G R A D E</b>	Geen studies.
--	---------------

186

### 187 *Reconstructieve ingrepen*

<b>Ge en G R A D E</b>	Geen studies.
--	---------------

188

189

190 *Duur van ziekenhuisopname*

<b>Zeer laag GRADE</b>	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>
------------------------	---

191  
192 *Comfort (onder andere pijn)*

<b>Zeer laag GRADE</b>	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>
------------------------	--

193  
194 *Complicaties*

<b>Zeer laag GRADE</b>	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>
------------------------	---

195  
196  
197 **Overwegingen**

198 *Acute fase*

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

204  
205 Er zijn verschillende opties die toegepast kunnen worden. Wondbehandeling met natte gazen  
206 (door middel van water) (Ritin Fernandez, 2011) heeft als voordeel dat het goedkoop is; nadeel  
207 is dat de gazen nat dienen te blijven. Indien de wond zelf niet voldoende exsudaat produceert,  
208 zullen de gazen dus drie tot zes keer per dag gewisseld of bevochtigd moeten worden. De gazen  
209 kunnen bevochtigd worden met water, met steriel water of met NaCl 0,9-oplossing.

210  
211 Een andere mogelijkheid is de gazen te impregneren met een Eusol-paraffine-oplossing. Eusol-  
212 paraffine is niet duur, voorkomt uitdroging en werkt antibacterieel. Doordat dit een iets troebele  
213 substantie is, kan het de re-inspectie van het wondbed bemoeilijken. In geval van een bekende  
214 verwekker kan men ook voor een gerichte lokale therapie kiezen.

215  
216 Gazen impregneren met een hydrogel is duurder, maar hoeft maar één keer per 24 uur  
217 aangebracht te worden. De gel is transparant en werkt necrose-oplossend. Het gebruik van een  
218 (transparante) antibacteriële olie behoort ook tot de mogelijkheden.

219  
220 Het gebruik van een honingzalf heeft niet de voorkeur in deze fase, in verband met de kosten en  
221 belemmering van het zicht op het wondbed.

222

223 *Stabiele fase*

224 De effectiviteit van NDT is nauwelijks onderzocht in studies van hoge kwaliteit. Er is slechts één  
225 gerandomiseerde gecontroleerde studie. Bovendien is het aantal niet-gerandomiseerde  
226 vergelijkende studies schaars. Van de verschillende wondverbanden is NDT in de studies enkel  
227 met natte gazen vergeleken. De studies tonen geen verschil in effectiviteit. Wel lijkt NDT pijn en  
228 comfort van de patiënt te verbeteren, maar de bewijskracht hiervoor is zeer laag.

229  
230 Hoewel de materiaalkosten voor NDT zeven keer hoger zijn dan die voor de behandeling met  
231 natte gazen (Huang, 2006), wordt dit verschil in kosten ruimschoots gecompenseerd door de  
232 benodigde verpleegkundige tijd die men per dag besteedt aan de behandeling. De studie van  
233 Huang (2006) laat zien dat er gemiddeld 3,7 keer meer tijd nodig is per dag voor de behandeling  
234 van natte gazen ten opzichte van NDT. Natte gazen dienen dagelijks (sommige onderzoeken  
235 geven drie- tot zesmaal daags aan; Ferreira, 2007; Huang, 2006) vervangen te worden, terwijl de  
236 verbandwissels bij NDT twee of drie keer per week plaatsvinden. NDT komt dus pas in  
237 aanmerking als men geen frequente re-inspecties meer verwacht.

238  
239 Verder laat de studie van Czymek (2009) een significant verschil in opnameduur zien (NDT-groep  
240 is gemiddeld langer opgenomen). Dit verschil in opnameduur kan volgens Czymek (2009)  
241 beïnvloed zijn door een verschil in mortaliteit tussen de behandelgroepen. Hoewel het aantal  
242 ziekenhuisdagen lager is onder patiënten behandeld met natte gazen, is de mortaliteit in deze  
243 groep significant hoger. Mogelijk hebben ernstig zieke patiënten die zijn behandeld met NDT de  
244 ziekte overleefd, maar zijn zij als gevolg van de ernst van hun aandoening geruime tijd in het  
245 ziekenhuis opgenomen geweest.

246  
247 Behalve tijdswinst levert minder verbandwissels meer comfort voor de patiënt op. Dit is  
248 benadrukt door de Nederlandse Brandwonden Stichting namens patiënten.

249  
250 Klinisch is er de mogelijkheid om NDT met instillatie (spoelen) toe te passen bij patiënten bij wie  
251 de wond geïnfecteerd is. NDT met installatie heeft als voordeel dat naast de negatieve druk, de  
252 wond gespoeld wordt met een antibacteriële spoelvloeistof. Gedurende meerdere keren per dag  
253 wordt er een spoelvloeistof (naar keuze behandelaar) in de wond gebracht, die na 20 minuten  
254 inwerken (duur inwerking is instelbaar) weer door de negatieve druk uit de wond gezogen  
255 wordt. Spoelen is echter geen vervanging van de chirurgische re-inspectie tot de progressie is  
256 verdwenen en er geen nieuwe necrose meer is aangetoond.

257  
258 Naast natte gazen zijn er ook geavanceerdere wondverbanden (bijvoorbeeld alginaat, producten  
259 geïmpregneerd met PHMB, hydrofibers, hydrogels, zilververbanden, honingverbanden,  
260 enzymatische gels) die, net als NDT, minder verbandwisselingen behoeven dan natte gazen. Het  
261 verschil in pijn en comfort van de patiënt tussen deze geavanceerdere wondverbanden en NDT is  
262 bij patiënten met NWDI niet onderzocht. De Mokumtrial (Ubbink, 2008) wijst uit dat bij acute  
263 wonden geen verschil is in genezingsduur tussen behandeling met natte gazen en 'moderne  
264 wondverbanden'. Uitkomsten van vergelijkende onderzoeken bij 'chronische' wonden tonen  
265 aanwijzingen in de richting van een voordeel met betrekking tot genezingsduur en kosten (deze  
266 onderzoeken zijn veelal geïnitieerd door firma's van deze 'moderne wondverbanden'). Weinig  
267 verbandwisselingen is van zeer groot belang voor het patiëntencomfort.

268  
269 Concluderend lijkt NDT een effectieve methode om wonden ten gevolge van NWDI te  
270 behandelen. De duur van de behandeling lijkt niet te verschillen van die met natte gazen. De  
271 hospitalisatie is mogelijk langer dan die van patiënten die behandeld worden met natte gazen.

272 Echter, de pijn is minder en het comfort is hoger. De totale kosten van NDT zijn vergelijkbaar met  
273 behandeling met natte gazen.

274

275

276 **Aanbeveling**

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

277

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

278

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

279

280

281 **Literatuur**

282 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.

284 Ferreira PC, Reis JC, Amarante JM, et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:175-184.

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

287 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.

289 Ozkan OF, Koksal 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.

291 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.

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

295 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.

296

297

298

## Bijlagen bij hoofdstuk 9

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Huang, 2006	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Zouying Armed Forces Hospital, dep. of plastic and reconstructive surgery</p> <p>Country: Taiwan</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with acute necrotizing fasciitis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 12 Control: 12</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <u>Age, mean [range]:</u> I: 57.8 [35-78] C: 62.6 [36-85], NS</p> <p><u>Sex, male:</u> I: 7/12 (58%) C: 9/12 (75%), NS</p> <p><u>Wound size, length [range] x width [range]:</u> I: [15-30] x [3-13] C: [12-32] x [4-12]</p> <p><u>Diabetes</u> I: 6/12 (50%) C: 9/12 (75%), NS</p> <p><u>Fever</u> I: 6/12 (50%) C: 6/12 (50%), NS</p>	VAC (KCI Medical Ltd, Witney, UK) at -125 mmHg atmosphere	Conventional wet-to-dry dressing (dressings soaked with physiological saline solution). Dressings were changed 3 to 6 times a day.	<p><u>Length of follow-up:</u> 15-61 days (length of hospital stay)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 1 (8.3%) Reasons (death)</p> <p>Control: 1 (8.3%) Reasons (death)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 1 (8.3%) Reasons (death)</p> <p>Control: 1 (8.3%) Reasons (death)</p>	<p><u>Wound healing:</u> <i>Time from initial surgical debridement to wound closure</i> Not reported</p> <p><i>Reduction in wound dimension</i> I: 47% C: 41%, NS (p&gt;0.05)</p> <p><i>Reduction in drainage volume</i> I: 49% C: 39%, NS (p&gt;0.05)</p> <p><i>No. of debridement's (mean)</i> I: 4.41 C: 3.33</p> <p><i>Total debridement's among surviving patients</i> I: 53 C: 40</p> <p><u>Number of reconstructive interventions:</u> NR</p> <p><u>Wound infections:</u> NR</p> <p><u>Length of hospital stay in days, mean, [range]:</u> I: 32.1 [15-61] C: 34.3 [18-57] MD= not estimable</p> <p><u>Comfort:</u> Not reported</p> <p><u>Complications:</u></p>	<p><u>Abbreviations:</u> VAC= Vacuum Assisted Closure CWD= conventional wet-to-dry dressing NS= Not significant VAS= Visual analogue scale RR= risk ratio MD= mean difference ARDS= acute respiratory distress syndrome</p> <p>Effect size berekenen en/of verschil toetsen is niet mogelijk i.v.m. onvoldoende informatie (SD niet gerapporteerd)</p>



		Groups comparable at baseline? Yes				Amputation I: 2/12 (16.7%) C: 2/12 (16.7%) RR=1.00 [0.17, 5.98], NS	
Ozturk, 2009	Type of study: Prospective cohort study  Setting: Uludag University hospital, dep. of general surgery  Country: Turkey  Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with Fournier's gangrene  <u>Exclusion criteria:</u> Not reported  <u>N total at baseline:</u> Intervention: 5 Control: 5  <u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <u>Age, mean [range]:</u> I: 56 [33-77] C: 56 [31-64]  <u>Sex, male:</u> I: 4/5 (80%) C: 3/5 (60%)  <u>Delay in initiation of treatment, days [range]:</u> I: 5 [3-6] C: 4 [3-7]  <u>Dissimination:</u> I: 2 (40%) C: 2 (40%)  Groups comparable at baseline? Yes	VAC (GranuFoam Large Dressing – Kinetic Concepts), -125 mmHG, dressings changed every 72 hours.	Conventional dressings. Dressings changed daily and additionally when wet.	<u>Length of follow-up:</u>  <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)  Control: N (%) Reasons (describe)  <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)  Control: N (%) Reasons (describe)	<u>Wound healing</u> <i>Time from initial surgical debridement to wound closure, median days [range]</i> I: 9 [7-15] C: 10 [8-16] <u>Wound closure:</u> I: 3 tertiary, 2 GSTSs C: 3 tertiary, 2 GSTSs, NS (RR=1)  <u>Number of reconstructive interventions:</u> NR  <u>Wound infections:</u> NR  <u>Length of hospital stay (days):</u> I: 14 [11-19] C: 13 [10-18] MD= not estimable  <u>Comfort:</u> <u>Pain:</u> VAS I: 2.4 [2-3] C: 6.8 [6-7] Need for analgesics I: 4 times [4-6] C: 14 times [14-21] <u>Mobility (no. of times a day)</u> I: 2 C: 0 <u>Appetite (no. of skipped meals)</u> I: 2 C: 6 <u>Additional sheet changes (no.)</u>	Effect size berekenen is niet mogelijk vanwege onvoldoende info (geen SD of ruwe data gerapporteerd)

						I: 0 C: 2 <i>Additional dressing changes (no. per day)</i> I: 0 C: 2 <i>Baths (no.)</i> I: 3 C: 0  <u>Complications:</u> Not reported	
Czymek, 2009	Type of study: Prospective cohort study  Setting: Luebeck university hospital, dep. of general visceral surgery  Country: Germany  Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with Fournier's gangrene  <u>Exclusion criteria:</u> Not reported  <u>N total at baseline:</u> Intervention: 19 Control: 16  <u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <u>Age, mean (SD):</u> I: 57.2 (9.6) C: 58.2 (13.6), NS  <u>Sex, male:</u> I: 15 (79%) C: 9 (56%), NS  <u>Diabetes</u> I: 8 (42%) C: 4 (25%), NS RR= 1.68 [0.62, 4.57]  Groups comparable at baseline? Yes	VAC therapy, initiated 3 to 5 days after primary debridement, -75mmHg, dressings changed every 48 hours.	Conventional antiseptic dressings, dressings changed once per day	<u>Length of follow-up:</u>  <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)  Control: N (%) Reasons (describe)  <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)  Control: N (%) Reasons (describe)	<u>Wound healing:</u> <i>Time from initial surgical debridement to wound closure</i> Not reported  <u>Number of reconstructive interventions:</u> No. of reconstructive interventions was not reported <i>No. of surgical procedures</i> I: 10.1 [2-21] C: 4.9 [1-21]  <u>Wound infections:</u> NR  <u>Length of hospital stay in days, mean (SD):</u> <i>Hospital stay, all patients</i> I: 96.8 (77.2) [39-329] C: 27.8 (27.6) MD= 69.00 [31.75, 106.25], p<0.0001 <i>Hospital stay, surviving patients</i> I: 99.3 (78.5) [39-329] C: 40.1 (27.5) [5-73] MD= 59.2 [21.4, 97.0], p=0.014 <i>ICU stay</i> I: 19.9 (18.6) [0-69] C: 7.2 (8.9) [0-28]	Effect size berekenen en/of verschil toetsen is niet mogelijk i.v.m. onvoldoende informatie (geen SD of ruwe data gerapporteerd)  Zijn dit belangrijke uitkomstmaten? Of is bloedtransfusie een maat voor wondgenezing oid?

						<p>MD= 12.7 [3.3, 22.1], p=0.032</p> <p><u>Comfort:</u> Not reported</p> <p>Enterostomies: I: 89.5% C: 43.8% Bloedtransfusie (rode bloedcel)</p> <p><u>Complications, n(%):</u> <i>Sepsis</i> I: 15/19 (78.9%) C: 13/16 (81.3%) RR= 0.97 [0.70, 1.35] <i>ARDS</i> I: 7/19 (36.8%) C: 3/16 (18.8%) RR= 1.96 [0.61, 6.38] <i>Renal failure</i> I: 4/19 (21.1%) C: 8/16 (50.0%) RR= 0.42 [0.16, 1.14] <i>Multi-organ failure</i> I: 1/19 (5.3%) C: 6/16 (37.5%) RR= 0.14 [0.02, 1.05]</p>	
Ozkan, 2014	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting: Two centres; dep. of general surgery of Haydarpasa Numune Training and Research Hospital and</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with Fournier's gangrene</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 4 Control: 8</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u></p>	VAC, dressings changed every 48 hours	Wet dressings, dressings changed when wound became wet	<p><u>Length of follow-up:</u> 17-26 days (length of hospital stay)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)</p>	<p><u>Wound healing:</u> <i>Time from initial surgical debridement to wound closure</i> Not reported</p> <p><u>Number of reconstructive interventions:</u> <i>Reconstructive interventions</i> NR</p> <p><i>No. of surgical interventions (debridements) (mean)</i> I: 3</p>	Effect size kan niet worden berekend en/of verschil getoetst, geen SD of ruwe data gerapporteerd

Canakkale Onsekiz Mart University Hospital	Age, mean (SD) [range]: I: 44.3 (8.8) [33-54] C: 71.5 (4.4) [64-79], NS					C: 7	
Country: Turkey	Sex, male: I: 3/4 (75%) C: 4/8 (50%), NS					<u>Wound infections:</u> NR	
Source of funding: Not reported	Diabetes I: 1/4 (25%) C: 5/8 (63%), NS					<u>Length of hospital stay:</u> No. of days, mean (SD) I: 18.0 (5.7) C: 20.4 (2.0) MD= -2.40 [-8.16, 3.36]	
	Groups comparable at baseline? Yes					<u>Comfort:</u> Not reported	
						<u>Complications:</u> Not reported	

#### Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup>	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup>	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup>	Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup>	Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup>
		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Huang, 2006	Not reported	likely	likely	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely

#### Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Ozturk, 2009	unlikely	unlikely	likely	likely
Czymek, 2009	likely	unlikely	unlikely	likely
Ozkan, 2014	likely	unlikely	unlikely	likely

## Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Armstrong, 2008	Round table interview
Awad, 2009	Andere interventie, studie naar acellular dermal matrix (AlloDerm) i.p.v. VAC
Baharastani, 2008	Geen vergelijkend onderzoek
Bhattachryya, 2008	Open tibia fractuur, geen patiënten. Er zijn geen patiënten specifiek geïncludeerd die wekeden infectie of defect hadden.
Bibbo, 2010	Case series
Birke-Sorensen, 2011	Geen vergelijkend onderzoek
Guccia 2009	Geen vergelijkend onderzoek
Kanakaris, 2007	Studies in de review voldoen niet aan de PICO of een te kleine N
Lee, 2014	Geen vergelijkend onderzoek
Li, 2013	Geen vergelijkend onderzoek
Martin, 2008	Geen vergelijkend onderzoek
Ozkan, 2015	Geen vergelijkend onderzoek
Page, 2005	Patiënten met necrotiserend en ontstoken weefsel zijn geëxcludeerd in deze studie
Page, 2014	Patiënten met necrotiserend en ontstoken weefsel zijn geëxcludeerd .
Pan, 2013	Geen necrotiserend weefsel
Polak, 2008	Geen vergelijkend onderzoek. Literatuur beschrijving
Powell, 2008	Oorlogswonden geen infecties of necrotiserend weefsel
Rozeboom, 2006	Geen vergelijkend onderzoek
Scalise, 2013	Artikel is niet toegankelijk, ook niet via de Koninklijke Bibliotheek.
Schatteler, 2008	Geen vergelijkend onderzoek. Beschrijving van de literatuur
Schatteler, 2015	Syst. Rev. Patiënten met open cruris. Patiënten zijn niet specifiek geïncludeerd met wekedeninfecties. Infection rate tussen NPWT en gazen wordt onderzocht in deze studie.
Siegel, 2015	Geen necrotiserend weefsel
Sinha, 2013	andere populatie: patiënten met open fractuur i.p.v. NWDI
Swan, 2007	Letter to the editor

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000-feb. 2016 Engels, Nederlands	<p>1 Fasciitis, Necrotizing/ or ((necro* or suppurative) adj3 fasciit*).ti,ab. or ((fasciitis or fascitis).ti,ab. or exp Fasciitis/ or Soft Tissue Infections/ or "soft tissue*".ti,ab.) or Fournier Gangrene/ or (gangren* adj5 (fournier or hospital or synergistic or bacterial or streptococcal or ha?molytic or dermal or acute)).ti,ab. or (synergistic and (necrotizing or necrotising) and cellulitis).ti,ab. or (ulcer* adj3 (meleney* or cullen*)),ti,ab. or (flesh-eating adj3 (disease or "bacteria syndrome")).ti,ab. or "soft tissue infection".ti,ab. (101489)</p> <p>2 Negative-Pressure Wound Therapy/ or "Vacuum"/ or ("negative pressure" or vacuum*).ti,ab. (33277)</p> <p>3 1 and 2 (650)</p> <p>7 limit 3 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (482)</p> <p>8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (256272)</p> <p>9 7 and 8 (13)</p> <p>10 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1492980)</p> <p>11 7 and 10 (37)</p> <p>12 9 or 11 (45) - exclusief oude search: 32</p> <p>13 7 not 12 (437) – exclusief oude search: 277</p>	334 herz. 14 update oude search

<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>Update oude search: aug. 2015-feb. 2016: 11 nieuwe referenties</p> <p>'soft tissue infection'/exp OR 'soft tissue infection':ab,ti OR 'soft tissue infections':ab,ti AND ('vacuum assisted closure'/exp OR 'vacuum'/exp OR 'negative pressure' OR vacuum*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2015]/py NOT 'conference abstract':it OR ('necrotizing fasciitis'/exp OR ((necro* OR suppurative) NEAR/3 fasciit*):ab,ti OR ('fasciitis'/exp OR 'soft tissue infection'/exp OR fasciitis:ab,ti OR fascitis:ab,ti OR 'soft tissue':ab,ti OR 'soft tissues':ab,ti AND ('necrosis'/exp OR necro*.ti,ab.)) OR 'fournier gangrene'/exp OR (gangren* NEAR/5 (fournier OR hospital OR synergistic OR bacterial OR streptococcal OR haemolytic OR dermal OR acute)):ab,ti OR (synergistic:ab,ti AND (necrotizing:ab,ti OR necrotising:ab,ti) AND cellulitis:ab,ti) OR (ulcer* NEAR/3 (melaney* OR cullen*)):ab,ti OR ('flesh eating' NEAR/3 (disease OR 'bacteria syndrome' OR 'bacteria syndromes')):ab,ti OR ((necrotizing OR necrotising) NEAR/3 ('soft tissue infection' OR 'soft tissue infections')):ab,ti AND ('vacuum assisted closure'/exp OR 'vacuum'/exp OR 'negative pressure' OR vacuum*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2015]/py NOT 'conference abstract':it) (244)</p> <p>Nieuw t.o.v. oude search: 3 SR of RCT, 2 uniek , 29 rest, 23 uniek</p> <p>Update oude search: 10 – 3 uniek</p>	
------------------------------	---	--

## Hoofdstuk 10 Organisatie van zorg

### Uitgangsvraag

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

### Inleiding

- 10 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
- 15 rondom patiënten met NWDI te organiseren en de patiënt zo goed mogelijk te kunnen helpen.

### Alarmsignalen/klinische symptomen voor verdere diagnostiek

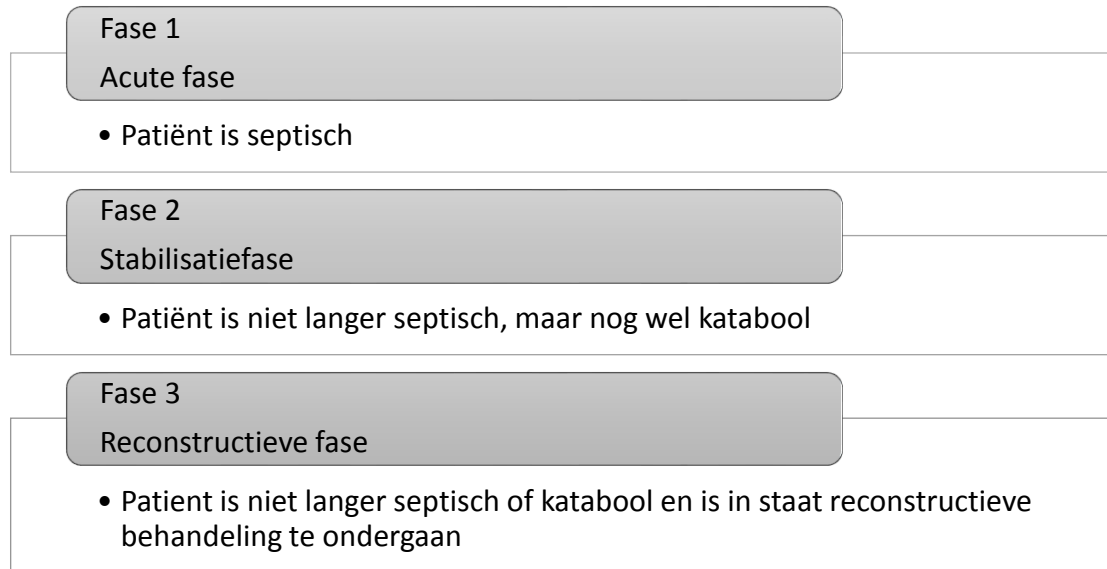
- 20 De diagnose necrotiserende wekedeleninfectie wordt vaak vertraagd gesteld. Dit komt door de combinatie van de lage incidentie en een vaak atypische presentatie. Er is een aantal klinische symptomen die een behandelaar op het goede spoor kan zetten. Nagenoeg alle patiënten presenteren zich met tekenen van ontsteking (zwellings, roodheid en pijn),
- 25 hierbij staat disproportioneel veel pijn op de voorgrond (zie Bijlage 1 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 Hoofdstuk 3 Beeldvormende diagnostiek. Gezien het wisselende klinisch beeld en de grote consequenties bij het laat
- 30 diagnosticeren van NWDI is de werkgroep van mening dat ervaring met herkennen van dit ziektebeeld gewenst is.

### Classificatie

- 35 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-
- 40 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
- 45 figuur 10.1.

**Figuur 10.1** Indeling van het ziektebeloop van necrotiserende wekedeleninfectie



## 5 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);
- 10 - alle diagnostische gegevens (zoals kweekuitslagen, labuitslagen en eventueel beeldvorming);
- behandelingen tot nu toe (zorg voor een uitgebreid operatieverslag en toegepaste wondzorg).

15

## 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 10.1).

20

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.

25

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

30



leveren volgens deze richtlijn. Een mogelijkheid is ook om expertise naar het ziekenhuis toe te laten komen.

#### 5 **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.

- 10 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,
- 15 revalidatiegeneeskunde, maatschappelijk werk en medische psychologie. Eventueel kunnen aanvullend afspraken worden gemaakt met een hyperbaar geneeskundig.

#### **Organisatie verantwoordelijkheid zorg**

- 20 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
- 25 (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
- 30 deze categorie patiënten gereed te hebben staan, zodat bij de presentatie van een patiënt de meest optimale zorg onmiddellijk geleverd kan worden.

#### **Aanbeveling**

- 35 

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. |
|---|

## Literatuur

- Brandwondenzorg Nederland. Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten in de acute fase (1ste 24 uur) van verbranding en verwijzing naar een brandwondencentrum. Beverwijk; 2015.
- 5 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>.

## Bijlage 1 Verslag focusgroepgesprek

Datum: donderdag 15 oktober 2015, 18.00 – 20.00 uur

5 Plaats: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht

Deelnemers: negen patiënten, één naaste (partner), Kees Hoogewerf (Nederlandse Brandwonden Stichting), Vincent de Jong (traumachirurg; werkgroepvoorzitter), Hilde Vreeken (adviseur, Kennisinstituut).

---

### 10 **1. Opening en mededelingen**

Hilde Vreeken opent de bijeenkomst, heet iedereen van harte welkom en vertelt de huishoudelijke mededelingen.

### 15 **2. Voorstelronde**

Iedereen stelt zich even kort voor, vertelt waar hij/zij vandaan komt en licht kort het verloop en behandeling van de aandoening toe.

### 20 **3. Achtergrond en doel van de bijeenkomst**

De heer de Jong licht de achtergrond van de aandoening en het doel van de bijeenkomst toe.

25 Er is momenteel nog geen Nederlandse richtlijn over behandeling van patiënten met necrotiserende wekedeleninfecties. Een werkgroep bestaande uit leden uit alle relevante specialismen: trauma-, vaat- en plastische chirurgie, intensive care, wondverpleegkunde, medische microbiologie, radiologie en hyperbare geneeskunde zal de richtlijn ontwikkelen.

30 Een richtlijn beschrijft de best mogelijke behandeling van necrotiserende wekedeleninfecties. Dit betreft de huidige stand van de wetenschap, maar ook de best mogelijke organisatie van zorg, zoals de optimale samenwerking tussen zorgverleners en goede informatievoorziening naar de patiënt. Centraal staat verbetering van de zorg; het gaat om de patiënt. Om te horen hoe optimale zorg kan worden geboden wil de werkgroep dit voorleggen aan patiënten en partners in deze focusgroepbijeenkomst.

35 Doel van de bijeenkomst is het bespreken en bediscussiëren van ervaringen met zorg rondom necrotiserende wekedeleninfectie. Hierbij zijn de patiënten aan het woord; de werkgroepvoorzitter en adviseur luisteren. Tijdens de bijeenkomst kwamen de volgende vragen aan de orde:

- 40
- Welke verwachtingen heeft u van uw behandelaar ten aanzien van de diagnostiek, behandeling, voorlichting en begeleiding?
  - Wat zijn mogelijkheden tot verbetering van het behandeltraject?
  - Welke knelpunten heeft u ervaren? En welke goede/positieve punten heeft u ervaren, die zeker behouden moeten worden?

45 Alle informatie wordt verwerkt in een anoniem verslag. Deze wordt rondgestuurd naar de deelnemers ter commentaar en wordt als bijlage aan de richtlijn toegevoegd. Alle informatie wordt gedeeld met de rest van de werkgroep en meegenomen in de verdere ontwikkeling van de richtlijn.



#### 4. Groepsgesprek

Tijdens het gesprek worden ervaringen in drie verschillende fases besproken: 1) eerste klachten en verwijzing naar ziekenhuis tot diagnose, 2) behandeling in het ziekenhuis, en 3) nabehandeling. Per fase worden gezamenlijk zowel negatieve als positieve ervaringen en verbeterpunten besproken.

##### 1. EERSTE KLACHTEN TOT DIAGNOSE

###### Huisarts

De ervaringen over de huisarts zijn zeer wisselend. Bij sommige patiënten heeft de huisarts direct doorverwezen. Andere patiënten geven aan dat zij, ondanks dat zij zeer veel pijn ervoeren, weinig respons kregen van hun huisarts(enpost) en zij terug naar huis zijn gestuurd. Herkenning heeft in veel gevallen zeer lang geduurd. Patiënten ervoeren hierbij een gebrek aan begrip en geloofwaardigheid.

Patiënten (maar niet alle patiënten) hebben onbegrijpelijk veel pijn gehad. Hoewel er nauwelijks iets te zien is, hebben zij disproportioneel veel pijn. Omdat de aandoening weinig zichtbaar is, vragen patiënten zich af of het afnemen van een pijnschaal mogelijk kan helpen bij het stellen van de diagnose.

###### Ziekenhuis

Een meermalen genoemd knelpunt is de opvang in het ziekenhuis. Patiënten zijn slecht opgevangen en hebben erg lang moeten wachten op de spoedeisendehulpafdeling. Ook gedurende de ziekenhuisopname hebben patiënten zeer veel verschillende specialisten gezien, hebben zij in eerste instantie geen juiste behandeling ontvangen en/of werd de bacterie niet herkend. Enige vorm van excuus van de zorgprofessional hiervoor ontbrak. Ten slotte was er sprake van slechte communicatie naar de partner.

Eén patiënt was blij dat hij 'het hele gedoe aan zijn lichaam' niet bewust heeft meegemaakt doordat hij gedurende de eerste twee weken van de ziekenhuisopname buiten bewustzijn was.

Eén patiënt vertelt dat zij snel werd opgevangen op de intensive care en dat de diagnose daar snel werd vastgesteld. Ook vertelt een patiënt dat zij goede persoonlijke verzorging en aandacht van de verpleging heeft ontvangen.

Kennis en ervaring van de arts blijkt van groot belang voor tijdige herkenning. De uiteindelijke diagnose werd vaak vastgesteld door een arts/traumachirurg met ruime ervaring.

##### 2. BEHANDELING IN HET ZIEKENHUIS

###### Behandeling

Patiënten ervoeren dat er, toen de diagnose eenmaal bekend was, adequaat is ingegrepen. Zij ervoeren een behandelexplosie waarbij alles in het werk werd gesteld ten behoeve van genezing. Indien noodzakelijk werd de patiënt doorverwezen naar een specialistisch behandelcentrum. De ingreep was goed verlopen, de patiënt had na de ingreep geen pijn meer gehad.

Wisselende ervaringen zijn er over andere aspecten van de ziekenhuisopname. De verzorging op de intensive care vond één patiënt perfect', maar helaas hebben andere

5 patiënten dit niet zo ervaren. Zij ervoeren zeer weinig begrip van verpleegkundigen voor het delier na coma, er was geen aandacht voor nare dromen, de pijnbestrijding was onvoldoende en was er een slechte overdracht. Eén patiënt vond het erg prettig dat hij buiten bewustzijn werd gehouden en zodoende de hele heisa niet bewust heeft meegemaakt.

10 Eén patiënt lag op een afdeling met zes personen maar was daarvoor veel te ziek. Een andere patiënt heeft een traumatische ervaring opgedaan doordat zij weken in isolatie heeft gelegen waarin zij niemand kon spreken en niemand even binnenkwam.

15 Continuïteit van artsen is verschillend ervaren. Eén patiënt had negatieve ervaring op dit gebied omdat hij, vanwege de vakantieperiode, veel verschillende artsen heeft gehad. Een andere patiënt ervoer het als zeer prettig dat zij dezelfde arts had, die nogmaals heeft gekeken toen herstel niet doorzette.

20 Communicatie en voorlichting  
Voorlichting en communicatie was in deze fase goed, zowel naar patiënt als naar naasten. De aanwezigheid van de naasten was erg prettig, zij konden de informatie doorgeven aan de patiënt.

25 Samenwerking  
Patiënten ervaren een goede samenwerking tussen de verschillende zorginstelling (perifere en universitaire ziekenhuizen, gespecialiseerde centra en revalidatie).

3. *NABEHANDELING (IN EEN GESPECIALISEERD CENTRUM EN DAARNA)*

30 Behandeling in gespecialiseerd centrum  
Helaas zijn er lange wachttijden voor opname in gespecialiseerde centra. Ook wilde een perifeer ziekenhuis de patiënt niet terugsturen naar het centrum. Wanneer patiënten echter naar een centrum gingen (vaak een brandwondencentrum) was er een goede overdracht en ontvingen zij een zeer goede behandeling. De specialistische wondzorg en goede verpleging door specialisten in wondverpleging was erg prettig. Ook was er ondersteuning van een huidtherapeut. Tot slot is één patiënt aan het eind van de opname uitgebreid geïnstrueerd in wondzorg, zodat zij deze informatie kon doorgeven aan andere zorgprofessionals thuis en in het revalidatiecentrum.

35 Vanuit de behandeling is er te weinig aandacht voor activiteiten op het gebied van mobiliteit en beweging, zoals opstaan uit bed en lopen. Op dit gebied is meer ondersteuning en motivatie gewenst. Ook is er geen aandacht voor gevolgen op lange termijn, zoals functiebeperkingen en pijn.

40 Behandeling thuis  
Eén patiënt was niet opgenomen in een gespecialiseerd centrum, maar kreeg behandeling aan huis. Echter, geen van de verpleegkundigen had voldoende ervaring en kennis in verpleging van grote wonden. Niemand wist hoe te handelen, er was geen wondverzorgingspecialist.

45 Ook andere patiënten ervaren bij thuiskomst problemen doordat er geen behandelplan was gemaakt voor na ontslag uit het gespecialiseerd centrum, er was geen afstemming van behandelingen zoals fysiotherapie. Patiënten kwamen bij thuiskomst in een zwart gat.

### Nabehandeling algemeen

Patiënten ervaren zeer veel pijn op de donorplek van de huidtransplantatie.

5 Er is onvoldoende kennis over en aandacht voor lymfoedeem. Voor een goede lymfedrainage is de combinatie van kous, drainen en fysieke activiteit van belang.

10 Tip: geef littekens regelmatig aandacht, verzorging en massage. Er wordt gezegd dat littekens na twee jaar niet meer veranderen, maar dit klopt niet. Verzorging van littekens kan patiënten goeddoen.

### Informatie en ondersteuning

15 De psychologische ondersteuning van naasten vanuit het centrum is zeer positief. Ook het verkrijgen van ondersteuning vanuit de privésfeer was zeer prettig, in dit geval van een groot gezin.

Het gebrek aan informatie is een belangrijk aspect. Er is weinig informatie over de ziekte en zorgprofessionals kunnen de patiënt geen duidelijk beeld schetsen van de eindtoestand.

20 Een heel goed en positief aspect in het nazorgtraject was de terugkomdag op de intensive care.

25 Tip: artsen kunnen patiënten voor patiëntinformatie over necrotiserende fasciitis verwijzen naar de website van de Nederlandse Brandwonden Stichting (<http://www.brandwondenstichting.nl/>).

### Terugkeer naar werk

Eén patiënt ervaart onbegrip op het werk en van de Arbodienst. De patiënt ziet er goed uit, maar anderen kunnen niet vanbinnen kijken, het is niet zichtbaar.

30 Concluderend zijn tijdige herkenning, goede communicatie met patiënt en naasten, begrip voor de patiënt en gespecialiseerde (wond)zorg belangrijke aspecten voor optimale behandeling.

## **5. Rondvraag**

35 Geen vragen.

## **6. Sluiting en vervolg**

40 Vincent de Jong en Hilde Vreeken bedanken alle deelnemers voor hun komst en input en sluiten vervolgens de bijeenkomst. Het verslag wordt iedereen per e-mail toegestuurd ter commentaar. Alle opmerkingen worden besproken in de richtlijnwerkgroep en het verslag wordt bij de richtlijn gepubliceerd.

## Bijlage 2 Verslag invitational conference

---

Datum: woensdag 10 juni 2015, 18.00 – 20.00 uur

5 Plaats: Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht

Deelnemers: Jolanda Gehlen (ZN), Bram Heijnen (NVA), Roel van Vught (NVA), Emilie Thieme-Groen (NVA), David Baden (NVSHA), dr. J.A. (Jose) Hardillo (NVKNO), dr. Annet Troelstra (NVMM), Rob van Komen (WCS Kenniscentrum Wondzorg – commissie brandwonden), Wendy Groetelaers (WCS Kenniscentrum Wondzorg – commissie chirurgie wond & stoma), Sandra Janssen (V&VN Wondexpertise), Marco Bloemendaal (Nefemed – Convatec), Vincent de Jong (NVvH, voorzitter), Annefleur van Enst (Kennisinstituut), Hilde Vreeken (Kennisinstituut) De heer Van de Berg.

15 Afwezig: Leonie Slegers (NVA)

---

### 1. Opening

Iedereen stelt zich voor en geeft aan in welke hoedanigheid ieder vandaag aanwezig is.

### 20 2. Proces richtlijnontwikkeling

Hilde Vreeken, adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten, geeft een korte presentatie over het richtlijnontwikkelproces. De NVDV heeft aangegeven schriftelijk commentaar te willen geven bij het raamwerk. De richtlijn zal worden ontwikkeld volgens de eisen gesteld in Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Om het patiëntenperspectief vorm te geven in de richtlijn is de NPCF benaderd om mee te denken. Zij hebben contact gezocht met de Huidpatiënten Nederland, Diabetesvereniging Nederland en Nederlandse Brandwonden Stichting.

### 30 3. Concept afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van fasciitis necroticans'

#### *Achtergrond en casus van fasciitis necroticans*

Vincent de Jong is voorzitter van de richtlijnwerkgroep. Hij presenteert de achtergrond en een casus van een patiënt met fasciitis necroticans, die de pathologie en de ernst van de aandoening duidelijk maakt.

#### *Afbakening*

Jose Hardillo geeft aan dat er drie verschillende typen agressieve infecties zijn, afhankelijk van de diepte van de huidinfectie. Hij vraagt zich af of de andere infecties ook worden meegenomen. Vincent geeft aan dat de werkgroep zich zal buigen over de definitie en het vaststellen van de primaire diagnose.

### 4. Knelpunten

#### *Opmerkingen en discussie naar aanleiding van ervaren knelpunten van deelnemers*

De heer Van de Berg geeft aan dat de diagnostiek veel tijd vraagt. De aansluiting met de eerste lijn is een knelpunt. Is het helder wanneer men moet ingrijpen en wat men bij welke twijfel moet doen? Hij geeft aan dat verwacht wordt dat daarmee de meeste winst te behalen is, doordat sneller met behandeling kan worden gestart.



David Baden sluit zich hierbij aan. De diagnostiek is een knelpunt. Daarnaast geeft hij aan dat duidelijk moet zijn wie (welk specialisme) wat moet gaan doen, het liefst geconcentreerd per specialisme.

5 Sandra Janssen geeft aan dat de beeldvormende diagnostiek veel praktijkvariatie geeft.

Rob van Komen geeft aan dat in zijn ervaring de aandoening vooral voorkomt bij jonge, 'gezonde' mensen, bij wie het te lang duurde voordat ze in de tweede lijn terecht kwamen.

10 Jolanda Gehlen geeft aan dat zij vindt dat er ook een huisarts betrokken moet worden, omdat dit kan helpen om de patiënten eerder bij de tweede lijn te krijgen. Dit wordt ondersteund door de heer Van de Berg.

15 David Baden adviseert heel duidelijke alarmsymptomen te formuleren voor de eerste lijn zodat er gestandaardiseerd op de symptomen gereageerd wordt, want het missen van de diagnose heeft ernstige gevolgen.

20 Jolanda Gehlen geeft aan dat gezien de complexe pathologie er vooral behandeld moet worden door experts. Door de zorg te concentreren op een paar personen per specialisme zien dezelfde zorgverleners meerdere patiënten en kunnen zij zodoende expertise opbouwen. David Baden voegt hieraan toe dat dit ook op afstand kan door middel van een advieslijn met een expertpanel.

25 De heer Van de Berg geeft aan dat ook in de patiënteninformatie (zowel naar de patiënt als familie) verbetering kan worden behaald, aangezien er veel verschillende en/of foutieve informatie wordt gegeven over bijvoorbeeld de prognose.

30 Annet Troelstra geeft aan dat het wel of niet toedienen van immunoglobuline een knelpunt geeft. Daarnaast geeft ze aan dat het haar opvalt dat er niet wordt onderzocht welke antibiotica wordt aanbevolen. Er wordt opgemerkt dat voor de keus van antibiotica kan worden verwezen naar het SWAB.

#### *Opmerkingen en discussie naar aanleiding van conceptuitgangsvragen*

35 De uitgangsvragen uit het conceptraamwerk worden besproken en aanwezig worden gevraagd hierop te reageren.

Opgemerkt wordt dat het biopt niet moet worden gezien als gouden standaard maar als referentiestandaard.

40 Er wordt gevraagd wat goede microbiologische diagnostiek (bijvoorbeeld aspiratie) is. Vincent de Jong demonstreert hierop een flowdiagram uit een artikel.

45 Er wordt gevraagd of er buitenlandse richtlijnen over dit onderwerp bestaan. Vincent de Jong antwoordt hierop dat deze niet voorhanden zijn.

Emilie Thieme-Groen geeft aan dat ze ervaart dat vaak te weinig huid gespaard blijft, wat de reconstructie bemoeilijkt. Bij haar zorginstelling zijn de plastisch chirurgen van mening dat het mogelijk moet zijn om vaker de huid te sparen. Ook het behoud van de vaten en vaatbomen is van belang voor een goed herstel.

Bram Heijnen geeft aan dat duidelijk moet zijn wanneer er begonnen moet worden met antibiotica. Hij is van mening dat dit snel moet worden gegeven. Annet Troelstra geeft aan dat vroegtijdig antibiotica inzetten niet de uitslag van de kweek zou beïnvloeden, in de zin dat een andere diagnose gesteld zou worden.

5

Vraag 4. Re-inspectie betekent chirurgische examinatie. Bram Heijen geeft aan dat het duidelijkheid zal geven als hier een duidelijk protocol voor komt.

10 Jolanda Gehlen geeft aan dat immunoglobuline nog geen indicatie heeft voor fasciitis. Zij raadt aan om hierover in gesprek te treden met het Zorginstituut Nederland, omdat een positieve aanbeveling financiële consequenties zal hebben voor ziekenhuizen. De heer Van de Berg geeft aan dat dit ook geldt omdat de aanbeveling bedoeld is om daadkrachtig op te kunnen treden, maar het bewijs daarvoor zwak is.

15 Jolanda Gehlen geeft aan dat hyperbare zuurstof nog nauwelijks wordt toegepast voor deze indicatie. Vincent de Jong geeft aan dat een positieve aanbeveling ook gevolgen heeft voor veel ziekenhuizen, aangezien weinig ziekenhuizen over deze faciliteit beschikken. Roel van Vught onderschrijft de vraag.

20 Wendy Groetelaars geeft aan dat hier ook gekeken kan worden naar de spoel-VAC. Marco Bloemendaal geeft aan dat er wellicht ook nog naar moderne wondmaterialen gekeken moet worden. Hij raadt aan het patiëntcomfort hierbij als uitkomstmaat te nemen.

25 Organisatie van zorg. Er wordt onderschreven dat dit een belangrijke vraag is. Jolanda Gehlen geeft aan dat mogelijk een expertpanel kan worden ingezet dat op afstand mee kan denken (via versturen van beelden, telefonisch overleg etc.) of kan worden uitgenodigd om naar het ziekenhuis te komen.

30 De heer Van de Berg geeft aan dat het gaat om laagvolumezorg. Hierbij kan gekeken worden naar de organisatie van zorg voor acute aneurysma. Het is een moeilijke keuze of de patiënt beter af is als deze naar een expertisecentrum gebracht wordt en door een ervaren chirurg wordt behandeld of dat de patiënt beter af is als deze acuut, maar door een minder ervaren arts wordt behandeld. Tevens geeft hij aan een meerwaarde te zien in kwaliteitsregistratie.

#### *Speerpunten*

35 Alle aanwezigen wordt gevraagd aan te geven wat ze het belangrijkste onderwerp vinden dat in de richtlijn geadresseerd moet worden. Genoemde onderwerpen zijn: een multidisciplinair ervaren team (bijvoorbeeld samen opereren met plastisch chirurg), diagnostiek, sepsis, immunoglobuline en voorlichting.

40

#### **5. Vervolgprocedure**

45 Alle deelnemers ontvangen de notulen van de vergadering. Alle opmerkingen worden besproken in de eerstvolgende werkgroepvergadering. De uitkomsten van deze vergadering (welke knelpunten worden meegenomen in de richtlijn en waarom wel/niet) worden teruggekoppeld aan de aanwezige deelnemers. Tevens zal het definitieve raamwerk worden toegestuurd.

Het zal vervolgens ongeveer één jaar duren om de richtlijn te ontwikkelen. De conceptrichtlijn wordt zomer 2016 naar alle deelnemers ter commentaar opgestuurd.



**6. Rondvraag**

Geen vragen.

5 **7. Sluiting**

Vincent de Jong bedankt alle deelnemers voor hun komst en hun input en sluit de vergadering.

## Bijlage 3 Kennislacunes

### Inleiding

- 5 Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn necrotiserende wekedeleninfecties is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig kunnen zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een klein deel van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door extensief naar literatuur te zoeken is duidelijk geworden dat op het terrein van diagnostiek en behandeling nog vele
- 10 lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De onderzoeken zijn veelal zeer klein, observationeel of in het geheel niet uitgevoerd. Dit wordt mede veroorzaakt door de lage incidentie van NWDI en de kwetsbare positie waarin patiënten met NWDI zich bevinden. Dit bemoeilijkt het opzetten van grootschalig betrouwbaar onderzoek.
- 15 De werkgroep is van mening dat het opzetten van nieuw onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen rondom de zorg van patiënten met NWDI. De werkgroep is zich ervan bewust dat gezien de lage prevalentie en ernst van de infectie een gerandomiseerde gecontroleerde studie met voldoende power, zeer complex en wellicht niet haalbaar is. Derhalve zal het huidige kennisniveau verbeterd
- 20 kunnen worden door middel van andere onderzoeksmethoden, zoals een prospectief cohortonderzoek. Wanneer deze wordt uitgevoerd als multicenterstudie, zo mogelijk in Europees verband, zal dit de huidige kennishiaten kunnen verkleinen.

De werkgroep heeft de belangrijkste lacunes in kennis geprioriteerd.

25

### Prioritering van kennislacunes

De werkgroep heeft de volgende top drie van kennislacunes geprioriteerd, waarvoor nader onderzoek het meest gewenst is:

- 30 1. Uitgezocht dient te worden of een necrotectomie om de infectie weg te nemen in de acute fase huidsparend kan worden uitgevoerd. De voordelen van een huidsparende operatie zijn evident: minder pijn in de stabiele fase, lager infectierisico in verband met een kleinere open wond en betere mogelijkheden voor reconstructie. Uitgezocht dient te worden wat het effect is op de mortaliteit en aantal necrotectomieën.
- 35 2. Uitgezocht dient te worden hoe NWDI accuraat kan worden gediagnosticeerd in de eerste lijn, bijvoorbeeld op basis van het klinisch beeld. Belangrijkste uitkomstmaat is dat het aantal foutnegatieve diagnoses minimaal is.
- 40 3. Uitgezocht dient te worden hoe de wond(en) ten gevolge van de NWDI het beste behandeld kan (kunnen) worden tussen behandelingen (fase 1 en 2) en in fase 3 om de kwaliteit van leven te verbeteren.

## Bijlage 4 Implementatieplan

### Inleiding

- 5 Dit plan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn necrotiserende wekedeleninfecties. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door  
10 verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

### Werkwijze

- 15 Om tot dit plan te komen heeft de werkgroep per aanbeveling in de richtlijn nagedacht over:
- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet zijn;
  - de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
  - randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
  - mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
  - 20 - mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
  - de verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

- 25 Lezers van dit implementatieplan dienen er rekening mee te houden dat er verschillen zijn tussen sterke aanbevelingen en zwakke aanbevelingen. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets wat wel of niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld en spreekt de werkgroep haar voorkeur of advies uit, maar laat zij meer ruimte voor alternatieven. Een reden hiervoor is bijvoorbeeld dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om de aanbeveling te onderbouwen. Een zwakke aanbeveling is te herkennen aan de formulering en begint  
30 bijvoorbeeld met: 'Overweeg om...' Zowel voor de sterke als voor de zwakke aanbevelingen heeft de werkgroep nagedacht over de implementatie. Alleen voor sterk geformuleerde aanbevelingen worden implementatietermijnen gegeven.

### 35 Implementatietermijnen

- Voor sterk geformuleerde aanbevelingen geldt dat deze zo spoedig mogelijk overal nageleefd dienen te worden. In de meeste gevallen betekent dit dat de aanbevelingen binnen een jaar na het uitbrengen van de richtlijn geïmplementeerd moeten zijn. Voor de meeste aanbevelingen in deze richtlijn geldt dat ze kunnen worden geïmplementeerd  
40 wanneer kennis is genomen van deze richtlijn. Echter, voor sommige aanbevelingen geldt dat zij niet direct overal kunnen worden ingevoerd, bijvoorbeeld vanwege een gebrek aan middelen, expertise of de juiste organisatievormen. In sommige gevallen dient ook rekening te worden gehouden met een leercurve. Daarnaast kan de aanwezigheid van personeel of faciliteiten of de afstemming tussen professionals een belemmering zijn om  
45 de aanbevelingen op korte termijn in te voeren. Voor de volgende aanbevelingen geldt daarom dat naar inschatting van de richtlijncommissie rekening dient te worden gehouden met een implementatietermijn van één tot drie jaar:

Aanbeveling	Toelichting
<i>Immunoglobuline</i>	
Bij NWDI op basis van groep A-streptokokken dient immunoglobuline in een vroeg stadium toegediend te worden.	Immunoglobuline bij patiënten met NWDI valt niet onder verzekerde zorg. Dit kan de implementatie beperken totdat vergoeding is vastgesteld.
<i>Hyperbare zuurstoftherapie (HBO)</i>	
Overweeg hyperbare zuurstoftherapie bij de behandeling van necrotiserende wekedeleninfecties nadat adequate chirurgische necrotectomie is uitgevoerd en indien een HBO-centrum nabij beschikbaar is.	Hyperbare zuurstoftherapie is op een beperkt aantal locaties beschikbaar. Er dienen afspraken gemaakt te worden tussen behandelcentra en HBO-centra om de therapie te kunnen aanbieden. Bovendien kunnen de HBO-centra verder worden ingericht om daarin ernstig zieke patiënten te kunnen verzorgen/behandelen.
<i>Organisatie van zorg</i>	
Verwijs patiënten met NWDI in een complex gebied (hoofd/hals, genitaal of handen, voeten) en bij grote defecten (meer dan 10% van het totale lichaamsoppervlak) door naar een gespecialiseerd centrum.	Er dienen regionale afspraken gemaakt te worden over doorverwijzingen, zoals een gespecialiseerd centrum en terugverwijzen.

Voor de volgende aanbevelingen geldt dat naar inschatting van de richtlijncommissie rekening dient te worden gehouden met een implementatietermijn van één jaar:

5

Bij klinische verdenking op primaire NWDI is geen ruimte voor beeldvormend onderzoek, maar dient onmiddellijk chirurgisch geëxploreerd te worden op basis van de fysische diagnostiek.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Bij klinische verdenking op NWDI ten gevolge van een secundaire oorzaak of in een lastig te beoordelen lichaamsgebied kan een CT waardevolle informatie opleveren.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
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.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Start bij NWDI met brede empirische antibiotische therapie, aangezien de etiologie zowel polymicrobieel (gecombineerde aerobe en anaerobe bacteriën) als monomicrobieel kan zijn (hemolytische streptokokken of <i>S. aureus</i> ).	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Start met amoxicilline/clavulaanzuur + clindamycine als empirische therapie bij community acquired necrotiserende fasciitis. Groep A-streptokok en/of <i>S. aureus</i> zijn de meest waarschijnlijke verwekkers.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Start met amoxicilline/clavulaanzuur + een aminoglycoside + clindamycine of piperacilline/tazobactam +/- een aminoglycoside + clindamycine als empirische therapie bij nosocomiaal acquired NWDI.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Toevoeging aminoglycoside is afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiedata.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Behandel NWDI met penicilline + clindamycine als de NWDI veroorzaakt wordt door groep A-streptokokken.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Verricht, direct aansluitend aan het stellen van de diagnose, een excisie van alle aangedane weke delen.	Er dient voldoende expertise in chirurgie in het ziekenhuis aanwezig te zijn.
Verwijder alleen avitale geïnfarceerde huid en spaar de vitale huid.	Er dient voldoende expertise in chirurgie in het ziekenhuis aanwezig te zijn.
Bij twijfel over de vitaliteit van de huid wordt deze dus	Er dient voldoende expertise in chirurgie in het ziekenhuis

in eerste instantie gespaard.	aanwezig te zijn.
Opereer huidsparend via meerdere incisies (om perforatoren te sparen), rekening houdend met onderliggende ossale, nerveuze en vasculaire structuren.	Er dient voldoende expertise in chirurgie in het ziekenhuis aanwezig te zijn.
Amputaties lijken niet van toegevoegde waarde in de acute fase. In zeldzame gevallen wordt er in de reconstructieve fase toe besloten.	Er dient voldoende expertise in chirurgie in het ziekenhuis aanwezig te zijn.
Dek de wonden steriel af en voorkom uitdroging in de acute fase.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Kies in de acute fase een lokale therapie die de re-inspectie niet belemmert.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Behandel patiënten die necrosevrij en klinisch stabiel zijn bij voorkeur met negatieve druktherapie i.v.m. pijn en comfort van de patiënt.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Maak een uitgebreide documentatie aan voor patiënten met verdenking op NWDI.	Zorgpaden dienen aangepast te worden.
Maak per fase een inschatting of de zorg adequaat geleverd kan worden.	

### Impact op zorgkosten

5 Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit mogelijk wel:

- aanbevelingen op gebied van diagnostiek zullen het diagnostisch proces versnellen en sluiten overdiagnostiek uit. Deze aanbevelingen zullen een kostenverlagend effect hebben;
- 10 - aanbevelingen om huidsparend te opereren dragen bij aan betere uitkomsten tijdens de reconstructiefase. Daarmee kan de aanbeveling een kostenverlagend effect hebben;
- immunoglobuline valt niet onder verzekerde zorg. De aanbeveling om patiënten met NWDI en groep A-streptokokken te behandelen met immunoglobuline zal mogelijk kostenverhogend zijn (afhankelijk van de mate waarin het nu al aan patiënten wordt toegediend).
- 15

### Te ondernemen acties per partij

20 Hier wordt per partij toegelicht welke acties zij volgens de richtlijncommissie zouden moeten ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVvH, NVIC, NVMM, NVvHG, V&VN, NVPC, NVU):

- bekendmaken van de richtlijn onder de leden;
- 25 - publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen;
- verzorgen van (bij)scholing en training om ervoor te zorgen dat de gewenste chirurgische expertise geleverd kan worden voor het naleven van de richtlijn;
- waar relevant en mogelijk ontwikkelen van hulpmiddelen, instrumenten en/of
- 30 digitale tools die de implementatie van de richtlijn kunnen bevorderen;
- controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie;
- opnemen van de bij deze richtlijn ontwikkelde indicator in de kwaliteitsregistraties/indicatorensets;



- gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

Initiatiefnemende wetenschappelijke vereniging (NVvH):

- 5 - Zorginstituut Nederland vragen een pakketuitspraak te doen omtrent immunoglobuline bij patiënten met NWDI;
- ziekenhuisbestuurders en waar van toepassing andere systeemstakeholders op de hoogte brengen van aanbevelingen die (mogelijk) effect zullen hebben op organisatie van zorg en op kosten, en wat hierin van de betreffende partij verwacht zal worden;
- 10 - bekendmaken van de richtlijn onder de andere betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals:

- 15 - bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen;
- afstemmen van lokale protocollen op de aanbevelingen in de richtlijn;
- volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden;
- aanpassen van lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden;
- 20 - afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, NZA, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ):

- 25 - ten aanzien van de financiering van de zorg voor patiënten met NWDI wordt verwacht dat het bestuur van de ziekenhuizen bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie 'Impact op zorgkosten') om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk;
- 30 - van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. Over het algemeen is het waarschijnlijk dat noodzakelijke investeringen voor de baat uit gaan. Daarnaast zal investeren in de curatieve zorg in het ziekenhuis zeer waarschijnlijk leiden tot minder kosten in de reconstructie fase. De sterk geformuleerde aanbevelingen in deze richtlijn kunnen,
- 35 na verloop van de aangegeven implementatietermijnen, door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Wetenschappers en subsidieverstrekkers:

- 40 onderzoek initiëren naar de kennislacunes, waaronder het effect van huidsparende operaties en sensitievere diagnostische instrumenten voor de eerste lijn.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten:

toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase. Opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

## Bijlage 5 Indicator

### Inleiding

- 5 De richtlijnwerkgroep beveelt de bij de richtlijn betrokken wetenschappelijke verenigingen (Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie, Nederlandse Vereniging voor Urologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Hyperbare Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Intensive Care en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Wondexpertise) aan om een structuurindicator te gebruiken om de multidisciplinaire zorg rondom patiënten met necrotiserende wekedeleninfecties te verbeteren.

- 15 De richtlijnwerkgroep verwacht dat de wetenschappelijke verenigingen met de registratie van deze indicator een stimulans kunnen geven aan het professioneel handelen, om zo te komen tot steeds betere zorg voor patiënten met NWDI. De indicator is bedoeld voor intern gebruik en zou in de toekomst geïntegreerd kunnen worden in de kwaliteitsvisitaties.

- 20 De indicator en bijbehorende data zijn niet geschikt voor gebruik door externe partijen, zoals zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen. Wel kunnen de betrokken wetenschappelijke verenigingen besluiten om de indicator aan te bieden voor extern gebruik nadat deze enkele jaren intern getoetst zijn volgens de vigerende afspraken.

### 25 *Toelichting*

#### 1. Achtergrond en variatie in zorg

- Doel van deze indicator is tijdig de juiste zorg te leveren aan patiënten met NWDI. NWDI moet zo snel mogelijk behandeld worden (Garssen, 2010; Zacharias, 2010). Indien binnen een ziekenhuis de juiste zorg niet geleverd kan worden, kan de patiënt doorverwezen worden naar een centrum waar de middelen of expertise wel aanwezig zijn. Wanneer afspraken (verwijzing van patiënten met NWDI en/of verwijziging van complexe patiënten) vastliggen in een protocol kan er snel gehandeld worden. Dit komt ten goede aan het behandelproces van de patiënt. Expertisecentra dienen een multidisciplinair zorgproces gereed te hebben zodat patiënten de meest optimale zorg kunnen krijgen.

35

#### 2. Definities

- Complexe patiënten: wanneer de aangedane regio een complex gebied omvat (hoofd/hals, genitaal of handen, voeten) en bij grote defecten (meer dan 10% van het totale lichaamsoppervlak is aangedaan). Deze definitie is opgesteld naar analogie van de Richtlijn eerste opvang van brandwondpatiënten (Brandwondenzorg Nederland, 2015).

40

#### 3. Registreerbaarheid

- De werkgroep is van mening dat deze structuurindicator een betrouwbaar beeld geeft van de implementatie van de richtlijn, ofwel: of er op lokaal niveau daadwerkelijk is nagedacht over een juiste en tijdige behandeling van patiënten met NWDI en afspraken zijn vastgelegd.

45

De gegevens voor de structuurindicator zijn gemakkelijk na te gaan. De werkgroep is van mening dat de tijdsinvestering voor het verkrijgen van de gegevens opweegt tegen de waarde van de indicator.

1. Aanwezigheid van een MDO	
<b>Operationalisatie</b>	Is er MDO aanwezig voor patiënten met een necrotiserende wekedeleninfectie waarin ten minste de volgende specialisten betrokken worden:
<b>Teller</b>	Niet van toepassing.
<b>Noemer</b>	Niet van toepassing.
<b>Type indicator</b>	Structuurindicator.
<b>In- en exclusiecriteria</b>	Inclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ziekenhuizen die patiënten met NWDI behandelen.</li> <li>- Ziekenhuizen die complexe patiënten met NWDI behandelen.</li> </ul> Exclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ziekenhuizen die patiënten met NWDI behandelen in de opvangfase (fase tussen diagnosticering en transport naar expertisecentrum).</li> </ul>
<b>Kwaliteitsdomein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veiligheid: het vermijden van veiligheidsrisico's en fouten die schade kunnen toebrengen aan patiënten en medewerkers.</li> <li>- Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis.</li> </ul>
<b>Meetfrequentie</b>	Jaarlijks.
<b>Verslagjaar</b>	De gegevens worden opgevraagd over een bepaald verslagjaar. Het verslagjaar is het jaar waarover het ziekenhuis gegevens rapporteert.
<b>Rapportagefrequentie</b>	Eén keer per jaar.

5

4. Mogelijke versturende factoren

Niet aanwezig.

5. Mogelijke ongewenste effecten

10 Niet aanwezig.

**Literatuur**

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

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

Zacharias N, Velmahos GC, Salama A, et al. Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. Arch Surg. 2010;145(5):452-5.

20

## Bijlage 6 Begrippenlijst

	GAS	groep A-streptokokken
5	HBO	hyperbare zuurstoftherapie
	NDT	negatieve druktherapie
	Primaire NDWI	necrotiserende wekedeleninfectie als gevolg van directe infectie door pathogenen/microbacteriën (meestal extremiteiten, uro-genitaal gebied)
10	ROAZ	regionaal overleg acute zorgketen
	Secundaire NDWI	necrotiserende wekedeleninfectie als gevolg van contaminatie vanuit ander ontstekingsproces (bijvoorbeeld abcederende diverticulitis, thorax empyeem, mediastinitis, mondbodem)



### 10 Brochure Necrotiserende Fasciitis

In deze brochure willen we u informatie geven over het ziektebeeld Necrotiserende Fasciitis, de behandeling, de gevolgen op lichamelijk en psychisch gebied en mogelijkheden voor lotgenotencontact.

15

#### Ziektebeeld

Necrotiserende Fasciitis of Fasciitis Necroticans 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. In de meeste gevallen wordt de infectie veroorzaakt door de Streptococcus pyogenes. Deze bacterie is in de volksmond bekend onder de naam vleesetende bacterie. Vaak maken ook andere bacteriën deel uit van het infectieproces.



#### 30 Symptomen

Deze infectie begint oorspronkelijk bij een plaatselijke verwonding van de huid, bijvoorbeeld bij een wondje veroorzaakt door het scheren of een muggenbeet. De huidafwijking kan in het begin lijken op wondroos ofwel erysipelas, maar de pijn is veel heftiger dan verwacht zou kunnen worden bij de omvang van de wond. Ook is de huid warm en rood, zeer gevoelig bij druk en er is vaak sprake van grotere en kleinere blaren gevuld met vocht. Het hele geïnfecteerde gebied gaat zwellen.

35



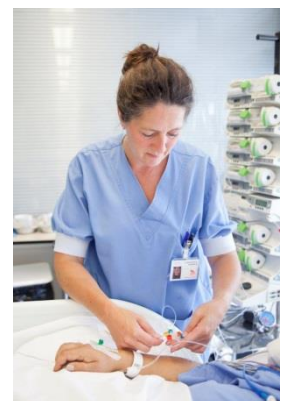
De roodheid kan zich heel vlug verspreiden. Bij een diepere infectie is er vooral pijn en aan de oppervlakte vaak nog niets te zien.

- 5 Andere symptomen die de meeste patiënten krijgen – naast de hevige pijn – zijn diarree, griepig gevoel, misselijkheid, overgeven en soms ondertemperatuur. Bij infecties die zich aan de oppervlakte bevinden is te zien dat de huid verkleurt van rood naar paars (na 2 tot 3 dagen) en daarna naar bruin tot zwart. Dit is het stadium van necrose, het afsterven van weefsel. Het gangreen, de ontbinding, met de vorming van gas in de weefsels, kan ontstaan op de vierde tot vijfde dag. Vaak ontstaan daar bij nog abscessen in het geïnfecteerde gebied. In dit stadium heeft de patiënt hoge koorts en voelt zich zeer ziek, met koude rillingen en hoofdpijn. Ook kunnen ernstiger verschijnselen optreden, zoals lage bloeddruk, snelle hartslag, ademnood en sepsis. De infectie breidt zich in 24 tot 72 uur zeer snel uit. Als er geen behandeling volgt kan de infectie dodelijk zijn.
- 10
- 15

### Behandeling

- 20 Bij de vaststelling van het ziektebeeld is snelheid van levensbelang en voor de behandeling moet de patient worden opgenomen in het ziekenhuis. Via een infuus worden antibiotica toegediend in hoge dosering.

25



Om de infectie te stoppen moet door middel van opereren het aangetaste weefsel verwijderd worden. Meerdere operaties zijn vaak nodig, omdat antibiotica niet goed kunnen werken in het afgestorven weefsel. Als al het dode weefsel is verwijderd kan een diepe wond over blijven, die lijkt op een  
5 uitgebreide derdegraadsverbranding. Om deze reden worden dergelijke patiënten vaak overgeplaatst naar een brandwondencentrum. In brandwondencentra is verpleegkundige en medische kennis aanwezig en zijn er faciliteiten om grote, gecompliceerde huiddefecten te verplegen en operatief te behandelen. De huiddefecten kunnen worden opgeheven door het aanbrengen  
10 van huidtransplantaten of verplaatsing van huid rond de wond. Doordat de patiënt vaak ernstig ziek wordt kan het zijn dat de verschillende organen ondersteuning nodig hebben. De patiënt kan bijvoorbeeld tijdelijk aan de beademing of de dialyse moeten op een Intensive Care-afdeling (IC-afdeling) of brandwondencentrum.

15



Het komt vaak voor dat na opname in een brandwondencentrum de patient opgenomen wordt in een revalidatiecentrum om te leren omgaan met de  
20 beperkingen die ontstaan zijn door de ziekte.

### **Ontvankelijkheid voor deze infectie**

Mensen lopen kans om deze infectie te krijgen als ze te maken hebben met een  
25 verwonding, bijvoorbeeld na het scheren in oksel of lies, of na een chirurgische ingreep. Mensen die drugs spuiten (intraveneus) lopen meer risico. Een reeds bestaande infectie geeft ook meer risico op deze infectie. Een muggenbult kan aanleiding voor Necrotiserende Fasciitis zijn, maar soms wordt de oorzaak niet gevonden.

30 Andere factoren die een rol kunnen spelen zijn onder andere:

- een kunstmatige onderdrukking van de afweer, zoals na transplantatie
- suikerziekte (diabetes)
- structureel verkeerd voedingspatroon
- verminderde functie van de nieren
- 35 ▪ bepaalde aandoeningen van de bloedvaten

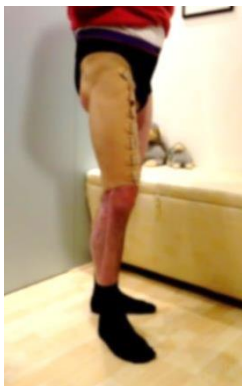
Hoe langer het duurt voordat met de behandeling wordt begonnen, hoe slechter de vooruitzichten voor de patiënt zijn. Er overlijden patiënten, zelfs met de juiste behandeling. Gelukkig komt de infectie zelden voor. Jaarlijks krijgen ongeveer 4 op de 100.000 mensen te maken met deze ziekte. De mensen die de  
5 aandoening krijgen, hebben soms zelf een (tijdelijk) verminderde weerstand. Of het immuunsysteem werkt wel goed, maar ze worden getroffen door een variant van de bacterie die bepaalde gifstoffen kan produceren waardoor het heftige beeld kan ontstaan. Na een doorgemaakte Necrotiserende Fasciitis is de kans gelijk aan ieder ander om de aandoening opnieuw te krijgen.

10

### Lichamelijke gevolgen

De gevolgen van het doormaken van Necrotiserende Fasciitis zijn sterk afhankelijk van de plek van de littekens, de uitgebreidheid, de leeftijd en de  
15 conditie van de patiënt voordat deze ziekte uitbrak. Een algemene klacht is de ernstige littekenvorming en het feit dat mensen nog lang vermoeid zijn.

De littekens voelen meestal strak aan, vanwege het feit dat de huid niet kan glijden, door de afwezigheid van het onderhuids vetweefsel. Soms is het moeilijk bepaalde gewrichten goed te gebruiken. Het kan voorkomen, dat het reliëf in de  
20 huid zo groot is, dat een inlay nodig is.



Inlay



Drukkleding

Als door de ziekte veel huid en spieren verloren zijn gegaan in de romp, is het  
25 nodig om een korset te dragen. Drukkleding geeft vaak steun in het aangedane gebied.

Het komt voor dat de restwonden zeer moeilijk genezen en pijn veroorzaken. Dan moeten mensen vaak na een periode thuis opnieuw opgenomen worden in een ziekenhuis (brandwondencentrum) om de wonden alsnog te sluiten.

30 Door functionele beperkingen en grote vermoeidheid is het vaak nodig om het werkzame en sociale leven aan te passen. Het komt voor dat men het werk niet meer kan doen als voorheen en dat men gedeeltelijk of volledig afgekeurd wordt. Soms is de vermoeidheid te groot om bijvoorbeeld te werken én een sociale afspraak of sport te op één dag te plannen. Er moet gezocht worden  
35 naar een nieuwe balans, zonder zichzelf te overvragen. Daarnaast is het



belangrijk uit te zoeken wat juist energie geeft. Uiteraard heeft dit zijn weerslag op allerlei levensgebieden zoals het gezin, werk, sport en het sociale leven. Vaak is het zo dat mensen de nodige veranderingen moeten aanbrengen in hun leven om het vol te houden, soms tijdelijk en soms structureel.  
5 Simpelweg omdat “de koek eerder op is”.

### Psychische gevolgen

Het leren voelen hoeveel je aan kan en je daar aan aanpassen wordt meer dan eens door patiënten vergeleken met een soort rouwproces omdat je door allerlei fases en emoties heen gaat. Sommige dingen gaan wellicht gewoon niet meer zoals voorheen. Het aangeven van je grenzen is voor veel mensen lastig. Vaak wordt het ervaren als een gevoel van falen of is men bang de omgeving teleur te stellen. Het is alsof men opnieuw door vallen en opstaan moet uitvinden wat  
10 goed voor zichzelf is.

Het gebrek aan energie en de lichamelijke beperkingen door de littekens kunnen onzekerheid en somberheid tot gevolg hebben. Onzekerheid over het verloop en de verdere gevolgen voor de toekomst. Somberheid en piekeren omdat er veel verlies ervaren wordt. Belangrijk daarin is het verlies van het  
15 ongeschonden lichaam en van het leven zoals het was voor de ziekte. Men stelt zich de vraag, hoe zich zinvol te voelen na volledige afkeuring. Daarbij is het vaak moeilijk om positief te blijven. Het kan zinvol zijn om psychologische ondersteuning in te roepen om te toekomst sterker tegemoet te kunnen treden.



25

Velen ervaren dat er een leven was voor en na het ziek zijn.

Soms horen patiënten, eenmaal thuis, vanuit de omgeving dat ze blij mogen zijn het overleefd te hebben. Hoe logisch die opmerking ook is, het maakt het soms  
30 extra lastig om aan te durven geven dat de situatie moeilijk is en dat er nog veel beperkingen en gevoelens zijn om mee te leren om te gaan.

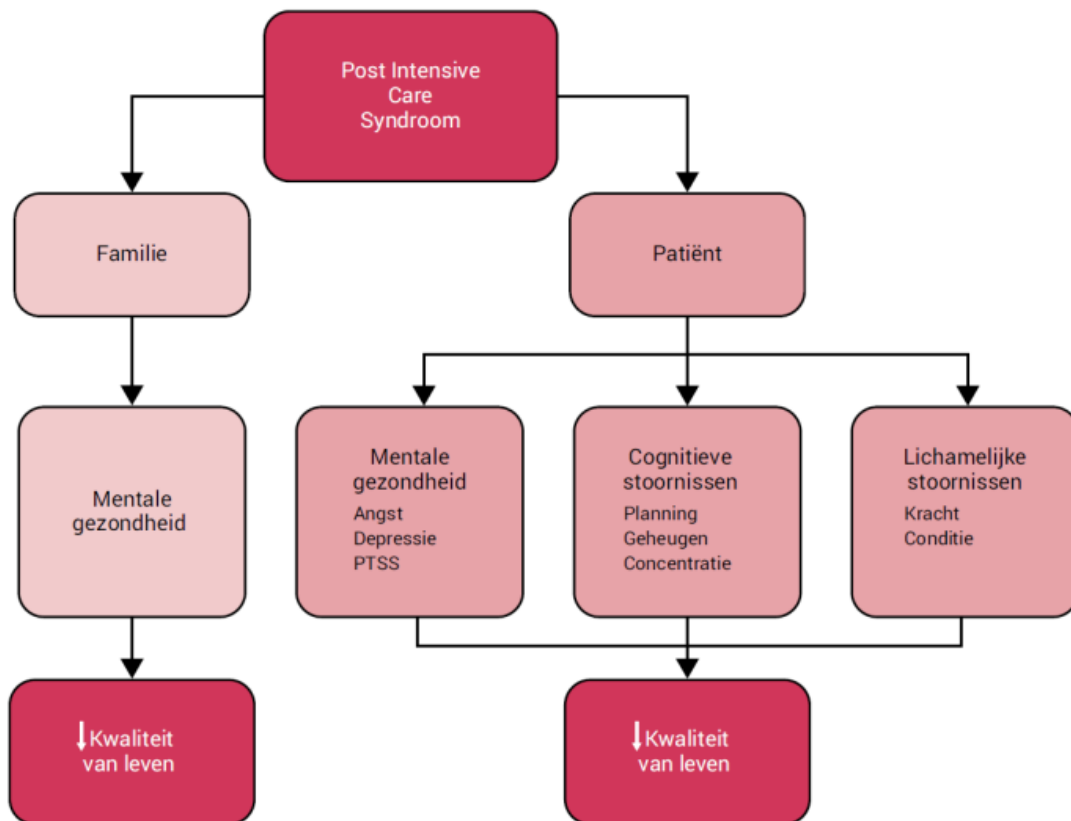
Ook op de werkvloer is er vaak veel onbegrip en het kan lastig zijn een ARBO-arts ervan te overtuigen hoeveel impact de gevolgen op het leven hebben.

Veel mensen hebben na het doormaken van Necrotiserende Fasciitis moeite in  
35 het omgaan met hun littekens. Ze vinden zelf de aanblik van de littekens lastig en moeten wennen aan de verandering in hun uiterlijk. Ze schamen zich om

5 zich bloot te geven tegenover hun partner en de intimiteit kan lastiger zijn, omdat aanraking anders voelt dan voorheen. Daarnaast weten ze niet goed hoe ze om moeten gaan met blikken van vreemden. Meer dan eens speelt er veel schaamte en angst waardoor de deur uit gaan een extra hobbel wordt. Ook het zelfvertrouwen heeft een deuk opgelopen.

### **Post Intensive Care Syndroom**

10 Hoe goed de medewerkers van het ziekenhuis zich ook inzetten om de optimale zorg te leveren, een opname is en blijft zeer ingrijpend. Ernstig ziek zijn met daarbij een plotselinge opname kan een traumatische ervaring zijn. Een opname op de intensive care, zeker als er sprake van levensgevaar is, heeft grote impact op patiënt en familie. Voor veel mensen is een opname een  
15 periode die gekenmerkt wordt door pijn, angst en machteloosheid. Mensen die na deze stressvolle situatie uit balans blijven, kunnen mogelijk last hebben van een Post IC Syndroom (PICS). PICS kan bestaan uit lichamelijke klachten zoals afname van spierkracht, kortademigheid, pijn, stijfheid in gewrichten en vermoeidheid. Daarnaast veranderingen in gewicht door een veranderd eetpatroon, haaruitval, problemen met slikken en verminderde weerstand.  
20 Ook kunnen er niet-lichamelijke klachten spelen zoals: concentratieverlies, geheugenverlies en moeite hebben met het plannen van dagelijkse handelingen. Tevens komen angst, depressie en zelfs een post traumatische stressstoornis (PTSS) voor. IC-patiënten die een PTSS ontwikkelen kunnen last hebben van nare herinneringen, herbelevingen, nachtmerries, slaapstoornissen  
25 en verhoogde prikkelbaarheid.



Ook kunnen mensen plotseling zitten met zingevingsvragen omdat de vanzelfsprekendheid van 'gezond zijn' ineens is gaan wankelen. Vaak wordt de  
 5 kwaliteit van leven op verschillende vlakken als minder ervaren in vergelijking met de situatie voor de IC opname.

Ook bij PTSS en PICS is het van belang er niet alleen mee te blijven zitten maar professionele hulp in te schakelen.

10

### Impact op familie

Een IC opname (of in ieder geval het ernstig ziek zijn door Necrotiserende Fasciitis van een geliefde) heeft ook veel impact op het gezin en verdere familie. Soms hebben zij weken lang in het ongewisse geleefd of hun geliefde de strijd  
 15 met deze ziekte kon overwinnen. Hebben ze machteloos en wanhopig aan het bed gezeten en hebben ze soms ook al afscheid genomen. Niet alleen patiënten maar ook familieleden kunnen angstige of depressieve gevoelens hebben tijdens de IC opname of daarna. Tevens kunnen zij een PTSS ontwikkelen. We spreken dan van een Post IC Syndroom voor familie of PICS-F.

20 Begeleiding door een psycholoog is hierbij zeer te adviseren.

### Nazorg

Omdat de littekens na Necrotiserende Fasciitis overeenkomen met brandwondenlittekens blijven patiënten, die opgenomen zijn geweest in een  
 25 brandwondencentrum, vaak onder controle van de behandelend (plastisch)

chirurgen. Maar ook patiënten die in een ander ziekenhuis behandeld zijn geweest, zijn welkom op het multidisciplinaire littekenspreekuur van een brandwondencentrum. De littekens kunnen behandeld worden, om de functie van bijvoorbeeld een ledemaat te verbeteren. In latere instantie kunnen de littekens mogelijk behandeld worden met een vet/stamcel transplantatie om het strak zittend litteken aan te pakken. Ook met andere technieken is het vaak mogelijk de littekens te verbeteren.

Niet alleen aandacht voor de littekens is van belang, maar ook psychosociale begeleiding moet na ontslag gegeven worden. Ook daarvoor kunt u terecht op het littekenspreekuur van een brandwondencentrum. Indien noodzakelijk kunt u vervolgens doorverwezen worden naar een psycholoog of maatschappelijk werkende in uw eigen woonplaats.

**15 Lotgenotencontact**

Vanuit de Nederlandse Brandwonden Stichting is er lotgenotencontact mogelijk voor mensen die Necrotiserende Fasciitis hebben doorgemaakt. Op de jaarlijkse brandwondendag is een gespreksgroep speciaal voor patiënten en hun partners. Want ook voor de partners is het fijn om hun verhaal kwijt te kunnen. Door met elkaar te praten over de ervaringen is het mogelijk om steun te geven en te ontvangen. Naast de gespreksgroep op de brandwondendag wordt er jaarlijks een NF-dag centraal in Nederland georganiseerd, ook voor patiënten en partners.

25



Tevens is men welkom bij de overige activiteiten die de brandwondenstichting organiseert samen met van de vereniging voor mensen met brandwonden (zie [www.mensenmetbrandwonden.nl](http://www.mensenmetbrandwonden.nl)). Samen zwemmen is één van de mogelijkheden die geboden worden.

Er is een besloten Facebookgroep voor mensen die Necrotische Fasciitis hebben doorgemaakt, waar veel steun aan ontleend wordt. Via Anita Boekelaar (zie hieronder) kunt u zich voor deze Facebookgroep aanmelden.

35

### **Vragen?**

Mochten er vragen zijn n.a.v. hierboven gegeven uitleg over Necrotiserende Fasciitis of wilt u deel nemen aan het lotgenotencontact, dan kunt u contact opnemen met:

- 5 Anita Boekelaar, nazorgverpleegkundige  
Brandwondencentrum Beverwijk  
Telefoon: 0251-265198  
E-mail: [aboekelaar@rkz.nl](mailto:aboekelaar@rkz.nl)

10

15