

\*ZBIGNIEW TAŃSKI, ZBIGNIEW JARZĄBEK, BARTOSZ KONOWALSKI, MACIEJ TRUSZKOWSKI, JAKUB BIEDRZYCKI, BOLESŁAW KUZAKA, PIOTR KUZAKA

## Zgorzel Fourniera – co nowego w leczeniu?

Fournier gangrene: what's new in treatment?

Urological Ward, Mazovian Specialistic Hospital named dr Józef Psarski in Ostrołęka  
Head of Department: Zbigniew Jarząbek, MD

### Streszczenie

Zgorzel Fourniera jest martwiczym, zagrażającym życiu zapaleniem powięzi okolicy krocza i narządów płciowych zewnętrznych oraz odbytu, które może rozciągać się w kierunku jamy brzusznej, prowadząc do martwicy tkanek miękkich i rozwoju sepsy.

Przedstawiono aktualne metody diagnostyki i leczenia płynami, krystaloidami, izotoniczną solą, antybiotykami, sterydami, immunoglobuliną, tlenem hiperbarycznym, opracowaniem chirurgicznym rany i stosowaniem przeszczepów pośredniej grubości martwiczego zapalenia powięzi na podstawie przeglądu piśmiennictwa i wyników leczenia w dwóch Oddziałach Urologii. Początkowo podawano chorym antybiotyki o szerokim spektrum, zgodnie z wytycznymi miejscowych komitetów terapeutycznych oraz z wynikami badań preparatów barwionych metodą Gram i wynikami testów laboratoryjnych. Po otrzymaniu antybiogramu korygowano dalsze leczenie. Wszystkim chorym wytwarzano przetokę nadłonową. Rzadko stosowano opatrunki aktywne.

Zgorzel Fourniera często kończy się zgonem na skutek wystąpienia sepsy, ARDS, niewydolności nerek, wątroby i innych narządów. Nie stosowano leczenia tlenem hiperbarycznym i nie podawano immunoglobulin. Wczesna diagnoza, właściwa chirurgiczna interwencja i zastosowanie odpowiedniego antybiotyku są podstawowe dla zmniejszenia śmiertelności i poprawienia wyników leczenia.

### Summary

Fournier gangrene is necrotic, life-threatening fasciitis occurring in the perineal region and within external sexual organs and anus. It may extend to the abdominal cavity, leading to soft tissue necrosis and sepsis.

The article presents current methods of diagnosis and treatment of necrotising fasciitis (Fournier gangrene being a part of this disease) based on the medical literature and experience of two urological wards. The following methods are discussed: isotonic salt and balanced crystalloid fluids, antibiotics, steroids, immunoglobulin, hyperbaric oxygen therapy, surgical debridement and split-thickness mesh grafting.

At the beginning broad spectrum antibiotics were administered for the patients, according with local guidelines therapeutic committee and results of specimens for Gram's staining and culture and laboratory tests. After receiving antibiogram prompt antibiotic treatment was continued. Cystostomy was done for everyone. Active dressing was applied rarely. Mortality was not observed in this group of patients.

Fournier gangrene frequently ends with death due to sepsis, ARDS, or insufficiency of the kidneys, liver or other organs. Early diagnosis, careful debridement and application of a proper antibiotic are the basic factors that reduce mortality and improve treatment outcomes.

### Słowa kluczowe

martwicze zapalenie powięzi tkanek miękkich, zgorzel Fourniera, sepsa, terapia elektrolitami, przeszczepy siatkowe pośredniej grubości

### Keywords

necrotising fasciitis, Fournier gangrene, sepsis, fluid therapy, split-thickness mesh graft

## WSTĘP

Zgorzel Fourniera jest martwiczym, zagrażającym życiu zapaleniem powięzi okolicy krocza i narządów płciowych zewnętrznych oraz odbytu, które może rozciągać się w kierunku jamy brzusznej, prowadząc do martwicy tkanek miękkich i rozwoju sepsy (1). Martwicze zapalenie powięzi typu I jest schorzeniem spowodowanym przez wiele bakterii (2, 3). Typ II wywołuje jeden typ bakterii. Częstość występowania wynosi 0,3-5 przypadków na 100 tys. osób. W badaniach typ II występuje w 55-87% zapaleń powięzi (4). Spektrum drobnoustrojów obejmuje bakterie tlenowe i beztlenowe, szczepy Gram-dodatnie, Gram-ujemne, grzyby, a nawet prątki. Najczęściej izolowanymi szczepami są: *Escherichia coli*, *Bacteroides*, paciorkowce β-hemolizujące, gronkowce i *Proteus*. Bakterie te zasiedlają przewód pokarmowy, skórę, mieszki włosowe krocza. Bakterie beztlenowe produkują gaz w tkankach podskórnych, który podczas palpacji powoduje charakterystyczne objawy krepitacji. Zakażenie *Clostridium* wiąże się z powstaniem gazu, nie jest częste, ale musi być brane pod uwagę w zakażeniach wywodzących się z jelita grubego. Mieszana flora działa synergistycznie w rozwoju zakażenia (5).

W krajach rozwijających się martwicze zapalenie powięzi/zgorzel Fourniera są schorzeniami bardzo częstymi. Złe warunki ekonomiczne (niedożywienie – głód), źle leczone choroby metaboliczne (cukrzyca), późne rozpoczęcie leczenia, ukąszenia przez owady i dzikie zwierzęta, skąpe możliwości finansowe, trudności z dotarciem do chirurga powodują niezadowalające wyniki leczenia. Dla praktykującego chirurga (Z.T. – Libia, Nigeria) było to niezwykle wyzwanie, gdy codziennie trafiało do niego kilku chorych z rozległymi ropowicami, z sepsą lub we wstrząsie septycznym, wymagających natychmiastowej interwencji (doświadczenia własne autora). U części chorych stwierdzano zakażenie AIDS. Śmiertelność w krajach rozwijających się przekracza 40%. W państwach Unii Europejskiej liczba chorych z martwiczym zapaleniem powięzi znacząco spadła. W Afryce martwica Fourniera dotyczy mężczyzn, kobiet i dzieci (doświadczenia autora ze szpitala w Adani, Nigeria i ze Zliten, Libia). W tych rejonach zachorowania są niedoszacowane, szczególnie u kobiet, u których źle lub późno rozpoznaje się chorobę.

Jednak pomimo skromnych warunków w wyposażeniu tamtejszych szpitali udało się wyleczyć powyżej 80% chorych. W niektórych grupach pacjentów nie stwierdza się zgonów (doświadczenia autora ze szpitala w Adani, Nigeria i ze Zliten, Libia).

## PATOGENEZA ZGORZELI FOURNIERA

Patogenezę zgorzeli Fourniera charakteryzuje mieszana flora drobnoustrojów tlenowych i beztlenowych z następczą zakrzepicą naczyń i martwicą tkanki, nasiloną przez obniżoną odporność organizmu w wyniku jednej lub kilku chorób systemowych (2, 4). Bakterie tlenowe aktywują wewnątrzcząściową kaskadę krzepnięcia, powodując agregację płytek i układu dopełniacza, natomiast bakterie beztlenowe produkują heparynazy. Zakrzepica naczyń prowadzi do martwicy tkanek i zmniejsza możliwość miejscowego oczyszczania z toksyn bakteryjnych, nasilając lub zwiększając namnażanie

## INTRODUCTION

Fournier gangrene is necrotic, life-threatening fasciitis occurring in the perineal region and within external sexual organs and anus. It may extend to the abdominal cavity, leading to soft tissue necrosis and sepsis (1). Type I necrotising fasciitis is caused by a variety of bacteria (2, 3). Type II is caused by one type of bacteria. The disease develops in 0.3-5 cases per 100 thousand people. In research, type II is found in 55-87% of fasciitis cases (4). The microbial spectrum includes anaerobic and aerobic bacteria, Gram-positive and Gram-negative strains, fungi, and even mycobacteria. The most frequently isolated strains are *Escherichia coli*, *Bacteroides*, β-haemolytic *Streptococcus*, *Staphylococcus* and *Proteus*. These bacteria settle the gastrointestinal tract, skin and perineal hair follicles. Anaerobic bacteria produce gas in the subcutaneous tissues that causes typical crepitation on palpation. *Clostridium* infection, which is associated with gas formation, is uncommon, but still has to be taken into account in infections deriving from the colon. Mixed flora has a synergistic action in the development of infection (5).

In developing countries, necrotising fasciitis/Fournier gangrene is very common. Poor economic conditions (malnutrition, famine), wrong treatment of metabolic diseases (diabetes), late treatment initiation, insect and wild animal bites, poor financial capacity, and difficult access to a surgeon result in poor treatment outcomes. For a practicing surgeon (Z.T. – Libya, Nigeria), it was a great challenge to encounter on a daily basis several patients with extensive phlegmon, sepsis and septic shock that required instantaneous intervention (author's own experience). Some of the patients were diagnosed with AIDS. Mortality in developing countries exceeds 40%. In the European Union, the number of patients with necrotising fasciitis has reduced significantly. In Africa, Fournier necrosis affects men, women and children (author's experience from hospitals in Adani, Nigeria and Zliten, Libya). In these regions, the incidence is underestimated, particularly in females who are either misdiagnosed or diagnosed late.

However, despite modest hospital resources in these parts of the world, treatment was effective in over 80% of patients. In certain groups of patients (author's experience from hospitals in Adani, Nigeria and Zliten, Libya), there are no fatal cases.

## PATHOGENESIS OF FOURNIER GANGRENE

The pathogenesis of Fournier gangrene is characterised by infection with mixed flora, consisting of aerobic and anaerobic bacteria, with subsequent thrombosis and necrosis exacerbated by weakened immunity due to one or several concomitant systemic diseases (2, 4). Aerobic bacteria activate intravascular coagulation cascade, causing aggregation of thrombocytes and complement system, whilst anaerobic bacteria produce heparinases. Thrombosis leads to tissue necrosis and reduces the possibility of local bacterial toxin clearance, thereby intensifying or

bakterii beztlenowych. W niedotlenionych tkankach powstają reaktywne formy tlenu (RFT), takie jak: anionorodnik ponadtlenkowy ( $O_2^-$ ), nadtlenuk wodoru ( $H_2O_2$ ), rodnik hydroksylowy (OH $\cdot$ ) oraz nadtlenuazotyn (ONOO $\cdot$ ), które odgrywają ważną rolę w patogenezie. Małe stężenie RFT spełnia funkcję fizjologiczną, wyższe stężenia tych cząsteczek wywołują toksyczne uszkodzenia komórek prowadzące do ich destrukcji. Zmniejszenie produkcji ATP powoduje zmniejszenie energii komórkowej, a uszkodzenia DNA – obniżenie syntezy białek. Bakterie beztlenowe wydzielają enzymy i toksyny. Lecytynaza, kolagenoza, hialuronidaza trawią powierzchniennie powięzi. Produkują one nierozpuszczalny wodór i azot, powodując powstanie gazów w tkankach podskórnych, klinicznie objawiających się krepitacją podczas badania palpacyjnego. Bakterie tlenowe produkują dwutlenek węgla, który jest rozpuszczalny i rzadko powoduje podskórne gromadzenie się gazu. Ze ścian komórek bakterii Gram-ujemnych uwalniają się endotoksyny. Aktywacja makrofagów i układu dopełniacza powoduje uwalnianie cytokin prozapalnych i rozwój wstrząsu septycznego.

### MECHANIZM MARTWICZEGO ZAPALENIA POWIĘZI

W latach 80. wykryto związek między stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych i rozwojem zakażenia *Streptococcus* grupy A. Niesterydowe leki przeciwzapalne powodują krytyczny spadek funkcji neutrofilów i zwiększają produkcję TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor alpha*), kluczowego mediatora wstrząsu septycznego (2, 4, 5). Niesterydowe leki przeciwzapalne maskują objawy rozwoju zakażenia i opóźniają rozpoznanie i leczenie. Źródło zakażenia można ustalić w 90% przypadków. Rozpoznanie jest oparte przede wszystkim na badaniu fizykalnym (6-8). Obrzęk tkanek stwierdza się w 75% przypadków, zaczerwienienie w 72%, znaczny ból w 72%, napięcie tkanek w 68%, gorączkę w 60%, pęcherze skórne lub martwicze w 38%. W rozpoznaniu różnicowym zapalenie powięzi od zapalenia skóry odróżniają: niedawno przebyte leczenie operacyjne (choć nie jest to regułą), ból nieproporcjonalny do objawów klinicznych, hypotensja, martwica skóry i pęcherze krwotoczne w zakażeniach tkanek miękkich.

U chorych z zakażeniem przez streptokoki bez widocznego źródła zakażenia proces zaczyna się głęboko w tkankach (2). Najbardziej charakterystyczny jest narastający ból i jego wystąpienie poprzedza wstrząs i niewydolność wielonarządową. Ból może być nieobecny lub nieznaczny, gdy chory przyjmuje leki znieczulające lub niesterydowe leki przeciwzapalne. U chorych operowanych lub po urazach ból może być przypisywany tym stanom, a nie ostrym zakażeniom. Ból może być zmniejszony u chorych z zaburzeniami psychicznymi lub z neuropatią w przebiegu cukrzycy. Wszyscy pacjenci z ostrym bólem, z widocznymi lub niewidocznymi wrotami zakażenia, z obecnością gorączki, powinni być badani w celu poszukiwania ciężkiego zakażenia tkanek miękkich. Objawy miejscowe mogą nie występować lub być nieznaczne (4).

Badania obrazowe ułatwiają rozpoznanie. Zdjęcie prześwietlowe – stwierdza się obecność gazu. Tomografia komputerowa (CT) lub rezonans magnetyczny (MRI) uwidaczniają

enhancing reproduction of anaerobic bacteria. Reactive oxygen species (ROS), such as superoxide ( $O_2^-$ ), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), hydroxyl radical (OH $\cdot$ ), and peroxytrite (ONOO $\cdot$ ), are produced in ischaemic tissues and play a significant role in the pathogenesis. Low ROS concentrations have physiological functions, while higher levels of these substances elicit toxic cell injury, leading to cell destruction. Lower ATP production decreases cellular energy, while DNA damage induces lower protein synthesis. Anaerobic bacteria secrete enzymes and toxins. Lecithinase, collagenase and hyaluronidase digest fascial surfaces. They produce insoluble hydrogen and nitrogen, thus contributing to gas formation in the subcutaneous tissue, which manifests with crepitation on palpation. Aerobic bacteria generate carbon dioxide, which is soluble and rarely induces subcutaneous gas accumulation. Gram-negative bacterial walls release endotoxins. The activation of macrophages and complement system induces proinflammatory cytokine release and development of septic shock.

### MECHANISM OF NECROTISING FASCIITIS

In the 1980s, a relationship was found between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and group A *Streptococcus* infection. Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce a critical decline of neutrophil function and increase the production of tumour necrosis factor alpha, a key mediator in septic shock (2, 4, 5). Non-steroidal anti-inflammatory drugs mask symptoms of infection and delay the diagnosis and treatment. The source of infection can be determined in 90% of cases. The diagnosis is based mainly on physical examination (6-8). Tissue oedema is seen in 75% of cases, redness in 72%, significant pain in 72%, tissue tension in 68%, fever in 60%, and skin or necrotic bullae in 38% of patients. Fasciitis is distinguished from dermatitis by: recent surgery (although not always), pain that is disproportionate to clinical signs and symptoms, hypotension, skin necrosis, and haemorrhagic bullae in soft tissue infections.

Patients with streptococcal infection without a tangible source. The process starts deep in tissues (2). Worsening pain is the most characteristic, and its occurrence precedes shock and multiple organ failure. Pain may be absent or minor when the patient uses analgesic medications or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Patients after surgery or injury may attribute pain to these conditions rather than to acute infections. Pain may be less severe in patients with mental disorders or neuropathy in the course of diabetes. All patients with acute pain, overt or covert route of infection, and fever should be examined for severe soft tissue infection. Local symptoms may be absent or minor (4).

Imaging facilitates diagnosis. Plain radiography helps detect gas. Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) present soft tissue oedema in patients with soft tissue infections and demonstrate the presence

obrzęk tkanek miękkich u pacjentów z zakażeniami tkanek miękkich i obecność gazu (9). Trzeszczenie powinno skłaniać do rozpoznania zakażenia tkanek miękkich. Sam obrzęk może nie być wyznacznikiem zakażenia u pacjentów, którzy doznali urazu w badanej okolicy lub byli niedawno operowani. Dlatego nie jest on objawem różnicującym zakażenie, uraz i zapalenie. MRI może uwidocznić ścięczenie, nadmierną intensywność powięzi międzymięśniowych w obrazach T2-zależnych. Stwierdzono, że jest to czuły, ale niespecyficzny objaw zapalenia martwiczego powięzi. W badaniu CT chorych z udokumentowanym zapaleniem martwiczym powięzi, w porównaniu z innymi zakażeniami mięśniowo-powięziowymi, nieobecność powięzi lub jej drobne fragmenty były specyficzne dla zapalenia martwiczego powięzi (10). Barwienie Gram-dodatnie ma zasadnicze znaczenie w rozpoznaniu przyczyny zakażenia i wyborze leczenia empirycznego (11, 12). Materiał pobiera się przez biopsję lub lepiej badać fragmenty tkanek w czasie operacji wycięcia obszarów martwiczych. Poziom CRP powyżej 200 mg/l (13), umiarkowane przesunięcie w lewo liczby krwinek białych, z podwyższonym poziomem kreatyniny, bez hipotonii, świadczą o zakażeniu paciorkowcami typu alfa. W zakażeniu mogą wystąpić reakcja leukoidalna 50-150 tys./ml i spadek poziomu sodu poniżej 135 mmol/l. Różnicuje to zapalenie martwicze powięzi z zapaleniem tkanek miękkich.

Skala ciężkości stanu ogólnego pacjenta (LRINEC) może przyspieszyć rozpoznanie w zgorzeli Fourniera (4, 14, 15). Obejmuje: liczbę krwinek białych, hemoglobinę, sód, poziom stężenia glukozy, kreatyniny, CRP w celu odróżnienia łagodnego i martwiczego zapalenia powięzi. LRINEC 5,8 lub powyżej w skali od 0 do 13 z dodatnią wartością przepowiadającą dla zakażeń martwiczych powięzi sięgającą 57-92% z ujemną wartością przepowiadającą 86-96%, w badaniu specyficzności LRINEC jest większa w cięższej chorobie (2).

W kontekście urologii w niedawnym badaniu retrospektywnym stwierdzono, że prokalcytonina może być szczególnie pomocna w diagnostyce urosepsy. Czułość i swoistość prokalcytoniny z punktem odcięcia przy stężeniu 0,3 ng/ml w urosepsie wynosiła odpowiednio 90,3 i 94,3%. Mimo obiecujących wyników, konieczne jest ich potwierdzenie w badaniach prospektywnych oraz z uwzględnieniem innych procedur urologicznych (1).

W algorytmie, wczesne objawy kliniczne i wyniki badań są używane w rozpoznaniu zapaleń skóry i tkanek miękkich (ryc. 1).

## LECZENIE

### Sepsa – nowe uzgodnienia z 2016 roku

Sepsa została zdefiniowana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana niewłaściwą (rozregulowaną) reakcją ustroju na zakażenie.

Definicja uproszczona sepsy: sepsa jest stanem zagrażającym życiu, gdy reakcja na zakażenie uszkadza własne tkanki i narządy organizmu.

Według SEPSIS-3 sepsa wiąże się z dysfunkcją narządów, co wskazuje na znacznie głębsze zaburzenia patofizjologiczne niż zakażenia i reakcja zapalna. Aktualna definicja sepsy czyni

of gas (9). Crepitation is suggestive of soft tissue infection. Oedema itself may not be an indicator of infection in patients with injury in the examined region or after a recent surgery. It is not therefore a differentiating sign of infection, injury, and inflammation. MRI may show thinning (excessive intensity) of intermuscular fasciae in T2-weighted images. It has been demonstrated to be a sensitive but not specific sign of necrotising fasciitis. In CT performed in patients with documented necrotising fasciitis, the absence of the fascia or the presence of its small fragments are specific for necrotising fasciitis as compared with other muscle and fascia infections (10). Gram-positive staining is paramount for the diagnosis of the cause of infection and for the selection of empirical treatment (11, 12). The material is obtained through a biopsy or, even better, during surgery of necrotic tissue removal. CRP over 200 mg/L (13) and moderate white blood cell left shift with increased creatinine levels and without hypotonia are indicative of alpha *Streptococcus* infection. Infection can manifest with a leukemoid reaction of 50-150 thousand/mL and sodium level decline below 135 mmol/L. This distinguishes necrotising fasciitis from cellulitis.

A score of the general patient's state (LRINEC) may speed up the diagnosis of Fournier gangrene (4, 14, 15). It includes white blood cell count, haemoglobin, sodium, glucose, creatinine, and CRP in order to distinguish mild from necrotising fasciitis. LRINEC 5.8 or above in a scale from 0 to 13 with a positive predicting value for necrotising fasciitis reaching 57-92% and negative predictive value of 86-96% in a specificity study for LRINEC is higher in more severe disease (2).

In the urological context, a retrospective study has revealed that procalcitonin may be especially helpful in the diagnosis of urosepsis. The sensitivity and specificity of procalcitonin in urosepsis was 90.3 and 94.3%, respectively, with the cut-off point of 0.3 ng/mL. Despite promising results, their verification in prospective research and in studies involving other urological procedures is necessary (1).

On diagnostic algorithm, early clinical signs and test results are considered in the diagnosis of dermatitis and cellulitis (fig. 1).

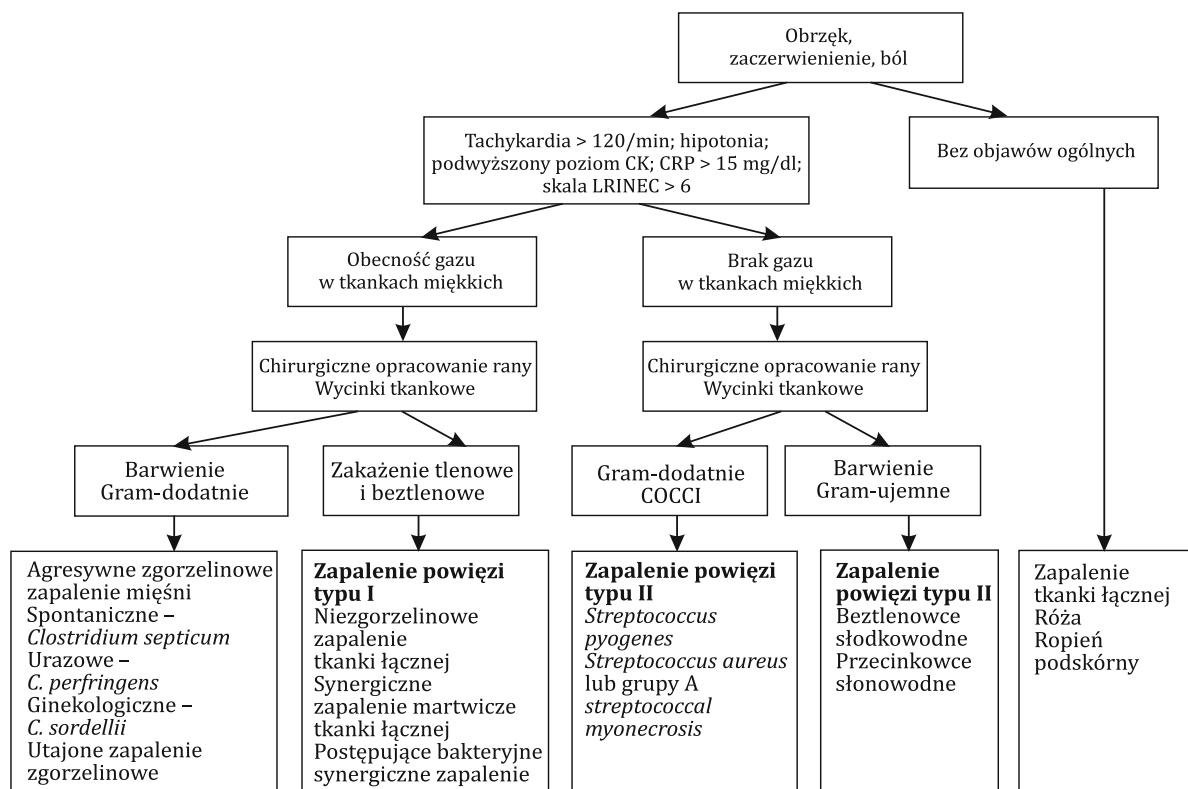
## TREATMENT

### Sepsis: a new consensus from 2016

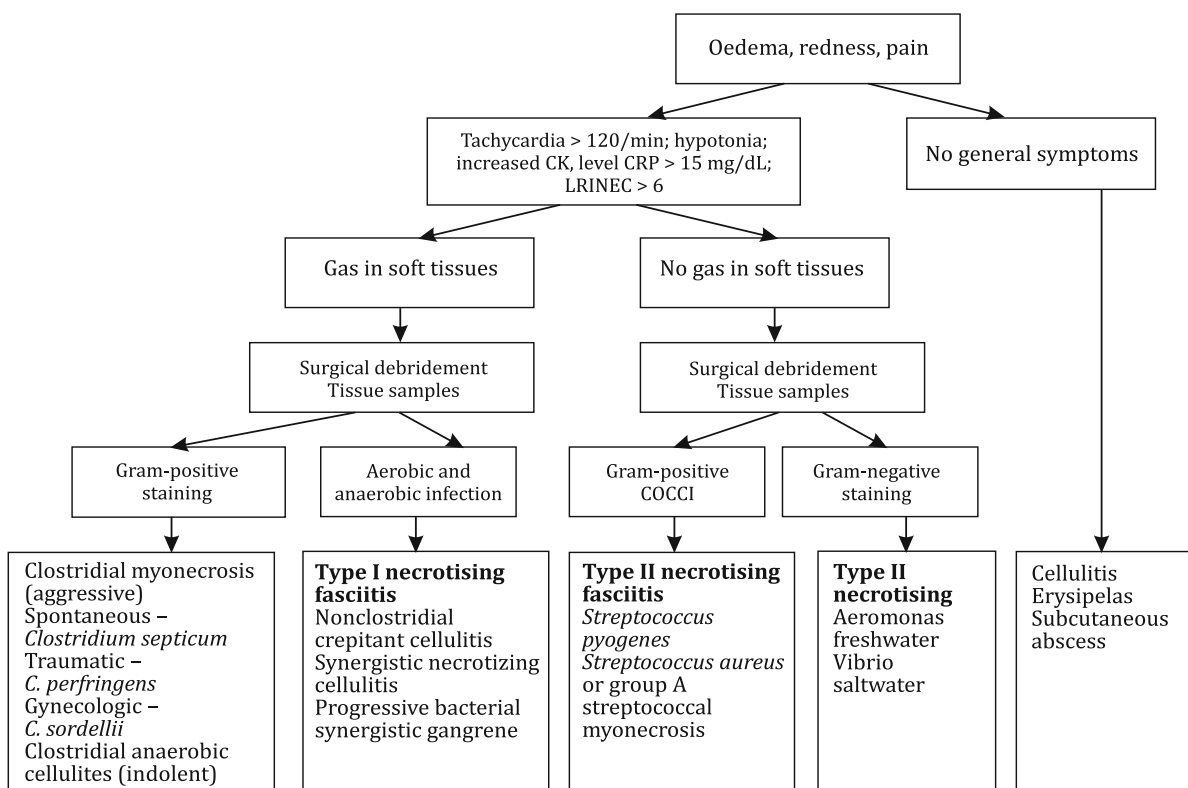
Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by abnormal (dysfunctional) systemic reaction to infection.

A simplified definition of sepsis is as follows: sepsis is a life-threatening condition when the reaction to infection damages own tissues and organs.

According to SEPSIS-3, sepsis is associated with organ dysfunction, which indicates much more profound pathophysiological disorders than infections and inflammatory reaction. The current definition of sepsis makes the term "severe sepsis" redundant; the term "sepsis" covers the previous "severe sepsis" (15).



**Ryc. 1.** Algorytm diagnostyczny martwiczych zapaleń powięzi  
CK – kinaza kreatyny; CRP (ang. *C-reactive protein*) – białko ostrej fazy; LRINEC – Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis



**Fig. 1.** A diagnostic algorithm for necrotising fasciitis  
CK – creatine kinase; CRP – C-reactive protein; LRINEC – Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis



dotychczasowe pojęcie „ciężka sepsa” zbyt wąskim – sepsa to po prostu dawna „ciężka sepsa” (15).

W 1991 roku wprowadzono pojęcie „ogólnoustrojowego zespołu objawów powstającego na skutek reakcji zapalnej” (ang. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS). Zespół opracowujący nową definicję ocenił, jakie badania mogą być najważniejsze dla identyfikacji pacjentów z zakażeniami, u których rozwinię się sepsa (dawniej stosowano określenie „ciężka sepsa”). Jako kryterium brano pod uwagę SIRS oraz dwie punktacje definiujące niewydolność narządową:

- Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessment Score (SOFA),
- Logistic Organ Dysfunction System (LODS).

W prognozowaniu śmiertelności pacjentów OIT punktacje w skalach SOFA i LODS były bardziej przydatne niż kryteria SIRS. Takiej zależności nie obserwowano u chorych leczonych poza OIT z podejrzeniem zakażenia (2, 15).

### Wstrząs septyczny

Pacjenci we wstrząsie septycznym stanowią podgrupę pacjentów z sepsą, u których zaburzenia krążeniowe i metaboliczne są tak duże, że znacznie zwiększają śmiertelność. Dla bardziej szczegółowego określenia wstrząsu septycznego uzgodniono zastosowanie trzech zmiennych: hipotensji, zwiększonego stężenia mleczanów, konieczności stosowania leków wazopresyjnych. Wstrząs septyczny można rozpoznać u chorych z sepsą, z utrzymującą się hipotensją, wymagającą podawania leków wazopresyjnych dla utrzymania średniego ciśnienia tętniczego  $\geq 65$  mmHg i ze stężeniem mleczanów  $> 2$  mmol/l (18 mg/dl), mimo odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego podawanymi płynami. Przy spełnieniu tych kryteriów śmiertelność szpitalna wynosi ponad 40%.

### Podawanie sterydów

Odpowiedź na pytanie, czy hydrokortyzon zmniejsza śmiertelność wśród pacjentów we wstrząsie septycznym, jest niejednoznaczna.

Stwierdzono szybsze ustępowanie wstrząsu, pacjenci otrzymujący hydrokortyzon wymagali krótszej, mechanicznej wentylacji, ale bez istotnych różnic w śmiertelności do 28. i 90. dnia. Wstrząs ustępował szybciej, pacjenci wymagali w mniejszej liczbie leczenia nerkozastępczego, rzadziej występowały nowe zakażenia bakteryjne i grzybicze (3, 16-22). Glikokortykoidy zaczęły być używane w leczeniu wstrząsu septycznego od lat 40. XX wieku. Randomizowane, kontrolowane grupy chorych od lat 80. wykazały, że użycie wysokich dawek metyloprednizolonu – 30 mg/kg masy ciała – powodowało zwiększoną chorobowość i śmiertelność niż w badaniach z użyciem niskich dawek hydrokortyzonu – 200 mg/dobę (1, 22). Z danych z piśmiennictwa wynika: obecnie zaleca się użycie hydrokortyzonu u chorych we wstrząsie septycznym po przetoczeniu odpowiedniej ilości płynów, także u pacjentów otrzymujących środki wazopresyjne, gdy nie uzyskuje się stabilności hemodynamicznej (1, 22). Rekomendacje te opierają się na słabych podstawach i nie są obowiązujące. Wyniki badań wykazały, że stosowanie hydrokortyzonu nie zmniejszyło śmiertelności do 90. dnia w porównaniu z placebo. U chorych otrzymujących hydrokortyzon

In 1991, the term “systemic inflammatory response syndrome” (SIRS) was introduced. The team developing the new definition conducted studies to assess which examinations are the most appropriate to identify patients with infections that would lead to sepsis (the term “severe sepsis” used to be applied). The criteria included SIRS and two scoring systems that defined organ failure:

- Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessment Score (SOFA),
- Logistic Organ Dysfunction System (LODS).

In predicting patient ICU mortality, SOFA and LODS scores were more useful than SIRS. This relationship was not observed in patients with suspected infection treated outside the ICU (2, 15).

### Septic shock

Patients with septic shock constitute a subgroup of sepsis patients where circulatory and metabolic disorders are so severe that they increase mortality significantly. For a more precise definition of septic shock, three variables have been included: hypotension, increased lactate concentrations and the need to administer vasopressor agents. Septic shock can be diagnosed in sepsis patients with persisting hypotension, requiring administration of vasopressor agents in order to maintain mean blood pressure  $\geq 65$  mm Hg, and with lactate levels  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) despite appropriate content of fluids in the vascular bed. When these criteria are met, hospital mortality is over 40%.

### Steroid therapy

The answer to the question whether hydrocortisone reduces mortality in patients with septic shock is ambiguous.

Shock has been shown to regress faster, patients administered hydrocortisone required shorter mechanical ventilation, but mortality rates from day 28 to 90 were not significantly different. Shock regressed faster, fewer patients required renal replacement therapy, and new bacterial and fungal infections were less frequent (3, 16-22). Glucocorticoids were used in the treatment of septic shock as early as in the 1940s. Since the 1980s, randomised controlled trials have shown that the use of high-dose methylprednisolone (30 mg/kg body weight) entails higher morbidity and mortality than low-dose hydrocortisone of 200 mg daily (1, 22). Literature data suggest that currently, hydrocortisone is recommended in patients with septic shock after transfusion of appropriate amount of fluid and in patients receiving vasopressor agents when haemodynamic stability is not achieved (1, 22). These recommendations are based on feeble grounds and are not currently in force. Study results have revealed that the use of hydrocortisone does not reduce mortality at 90 days compared with placebo. Patients treated with hydrocortisone needed fewer blood transfusions and sepsis regressed faster. Their stay at the ICU was shorter. Moreover, the duration of mechanical ventilation was shorter and vasopressor agents were less frequently needed. The use

obserwowano szybsze ustąpienie sepsy i mniejszą liczbę przetoczeń krwi. Pacjenci krócej przebywali w OIT. Obserwowano skrócenie czasu mechanicznej wentylacji, rzadziej stosowano leki wazopresyjne. Podawanie hydrokortyzonu w ciągłym wlewie nie poprawiło wyników i nie zaleca się kontynuowania tej metody (22). Podawanie kortykotropin również nie poprawiło wyników leczenia.

U chorych we wstrząsie septycznym, którzy byli wentylowani mechanicznie, stosowanie ciągłego wlewu hydrokortyzonu nie zmniejszyło śmiertelności w porównaniu z placebo (21).

Hydrokortyzon + fludrokortyzon lub drotrekogina alfa (aktywowana), które wspierają odpowiedź gospodarza, mogą poprawić leczenie chorych we wstrząsie septycznym. Porównywano wyniki połączenia tych trzech leków i śmiertelność w OIT i szpitalną w 28. i 180. dniu, jak również przeżycie i liczbę dni wolnych od wazopresorów, wentylacji mechanicznej, niewydolności wielonarządowej (22). Drotrekogina została wycofana w 2011 roku z badań. Kontynuowano badania u pacjentów leczonych hydrokortyzonem i fludrokortyzonem z grupą placebo. Śmiertelność była znacznie niższa w grupie z hydrokortyzonem i fludrokortyzonem niż w grupie placebo z OIT do 28. dnia. Liczba dni wolnych od wazopresorów była znacząco wyższa (14 vs 12 dni). Liczba dni wolnych od mechanicznej wentylacji była podobna w obu grupach: 11 dni w grupie hydrokortyzon + fludrokortyzon i 10 dni w grupie placebo. Liczba działań niepożądanych nie różniła się znacząco pomiędzy grupami, ale hiperglikemia była znacząco częstsza w grupie hydrokortyzon + fludrokortyzon (3).

W grupie chorych ze wstrząsem septycznym śmiertelność do 90 dni była niższa wśród pacjentów z grupy hydrokortyzon + fludrokortyzon i sięgała 45-50%. 50% przeżywających sepsę może mieć długotrwałe następstwa w postaci niewydolności różnych narządów (23). Ludzkie rekombinowane i aktywowane białko C, drotrekogina alfa, początkowo miało wykazywać korzystny wpływ na leczenie wstrząsu, ale nie zostało to potwierdzone w badaniach i obserwacjach klinicznych i jego handlowa forma Xigris została wycofana z rynku. Doświadczenie kliniczne i obserwacja wskazują na zaburzenia regulacji odpowiedzi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, które mogą powodować zaburzenia produkcji i metabolizmu kortyzonu w komórce. Kortykosterydy były używane w leczeniu sepsy od lat 50. XX wieku. Jednakże stosunek pożytek a działanie niepożądane budzi nadal kontrowersje. Około 1/3 leczących uważa, że terapia ta powoduje zwiększone przeżycie we wstrząsie septycznym, dla 1/3 nie powoduje poprawy, a 1/3 nie jest pewna pozytywnych wyników leczenia (23). Obserwowano znaczny wzrost zakażeń, krwawień z przewodu pokarmowego, hiperglikemii oraz powikłania neurologiczne (zaburzenia poznania i osłabienie siły mięśniowej). Mechanizmy, dzięki którym kortykosterydy wywierają pozytywny wpływ na przeżycie chorych we wstrząsie septycznym, zostały poznane. Poprawiają one funkcję sercowo-naczyniową przez odtworzenie efektywnej objętości krwi krążącej oraz zwiększenie aktywności mineralokortykosterydów i systemowego oporu naczyniowego. Ten efekt zależy częściowo od aktywności receptorów kortykosterydów w śródbłonku naczyń. To wyjaśnia, dlaczego w badaniach

of hydrocortisone in a continuous infusion does not improve treatment outcomes and is not recommended (22). Moreover, corticotropins have not improved treatment outcomes either.

Continuous infusion of hydrocortisone has not reduced mortality compared with placebo in mechanically ventilated patients with septic shock (21).

Hydrocortisone + fludrocortisone or drotrecogin alfa (activated), which promotes host response, may improve treatment outcomes in patients with septic shock. The results of combining these three drugs as well as hospital and ICU mortality at 28 and 180 days, as well as survival and days free of vasopressors, mechanical ventilation and multiple organ failure have been compared in studies (22). Drotrecogin was withdrawn in 2011. Placebo-controlled assessments continued for patients treated with hydrocortisone and fludrocortisone. ICU mortality at 28 days was significantly lower in the hydrocortisone and fludrocortisone group compared with the placebo group. The number of vasopressor-free days was also considerably higher (14 vs 12 days). The number of mechanical ventilation-free days was similar in both groups: 11 days in the hydrocortisone and fludrocortisone group, and 10 days in the placebo group. The number of adverse events was not significantly different between the groups, but hyperglycaemia was much more common in the hydrocortisone and fludrocortisone group (3).

In patients with septic shock, mortality at 90 days was lower in the hydrocortisone and fludrocortisone group, reaching 45-50%. Fifty per cent of patients who survive sepsis may suffer long-term sequelae in the form of various organ failure (23). Recombinant human activated protein C, i.e. drotrecogin alfa, was initially thought to have a beneficial effect on the treatment of shock, but this has not been confirmed in research and clinical observations, and consequently its brand name, Xigris, was withdrawn from the market. Clinical experience and observation indicate disrupted regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal response as well as possible disorders of cortisol production and metabolism in cells. Corticosteroids have been used in the treatment of sepsis since the 1950s. However, the benefit-adverse events ratio still raises controversies. Approximately 1/3 of practicing physicians believe that this therapy increases survival in septic shock, another third see no improvement, and 1/3 are unsure about positive treatment outcomes (23). It has been observed that the number of infections, instances of gastrointestinal bleeding, hyperglycaemia, and neurological complications (cognitive disorders and muscle weakness) increase significantly. Mechanisms by which corticosteroids exert a positive influence on survival in septic shock patients have been well-explored. They improve cardiovascular function by restoration of effective circulating blood volume, increase in mineralocorticoid activity, and enhance systemic vascular resistance, which partially results from the activity of corticosteroid receptors in the vascular endothelium. This explains why they decrease the requirement for pres-

zmniejszają zapotrzebowanie na aminy presyjne. W badaniach hydrokortyzon + fludrokortyzon w porównaniu z placebo, kortykoidy zmniejszają odpowiedź zapalną w różnych narządach, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt z sepsą (3, 23).

Nie wykazano różnicy w śmiertelności do 90. dnia w leczeniu aldosteronem, agonistą mineralokortykoidowego receptora odtwarzającego ekspresję alfa 1 adrenoreceptora i poprawiającego przeżycie myszy we wstrząsie. Wśród badanych chorych nie wykazano, aby podanie 50 µg fludrokortyzonu powodowało zwiększenie stężenia leku i zwiększenie mineralokortykoidów u niektórych osobników.

Siedmiodniowe leczenie 50 mg dożylnie co 6 godzin i dobową dawką doustną fludrokortyzonu 50 µg spowodowały zmniejszenie śmiertelności do 90 dni w OIT i wcześniejszy wypis ze szpitala chorych po leczeniu wstrząsu septycznego (17). Fludrokortyzon dodajemy do hydrokortyzonu w celu zwiększenia stężenia mineralokortykoidów. Był on podawany doustnie, bo nie ma formy dożylnej leku. Stwierdzono w badaniu, że dodanie fludrokortyzonu w wywołanej doświadczalnie sepsie spowodowało znaczące obniżenie NF-κβ – regulowanych receptorów mineralokortykoidowych w naczyniach (22). Leczenie aldosteronem, agonistą mineralokortykoidowego receptora, odtwarzało ekspresję α-1 adrenoreceptora, poprawiając odpowiedź skurczową na fenylefrynę i poprawiało przeżycie myszy we wstrząsie septycznym. W obecnych badaniach farmakologicznych, obejmujących dorosłych we wstrząsie septycznym, doustne podanie 50 µg fludrokortyzonu powodowało wzrost stężenia w plazmie leku i wzmacniało wystąpienie efektu działania mineralokortykoidów z pewnymi indywidualnymi zmiennościami (17). W badaniach dotyczących chorych we wstrząsie septycznym, których stan nie poprawiał się po początkowej resuscytacji, po 6 godzinach leczenia pacjentom tym konieczne było podanie norepinefryny w dawce powyżej 0,25 µg/kg na minutę w celu osiągnięcia stabilizacji hemodynamicznej. Ta grupa pacjentów została wytypowana, gdyż są to chorzy z wysokim ryzykiem zgonu i wymagają terapii uzupełniającej. Śmiertelność szpitalna wynosiła 45,3% w grupie placebo (23).

Autorzy cytowanych doniesień stwierdzają, że 7-dniowe leczenie 50 mg bolusem dożylnym hydrokortyzonu co 6 godzin i 50 µg podawanym doustnie fludrokortyzonem powodowało niższą śmiertelność do 90 dni w OIT i krótsze hospitalizacje, w porównaniu z grupą placebo, chorych ze wstrząsem septycznym (23, 24).

Przetoczenie dożylnie izotonicznych krystaloidów jest jedną z najczęściej stosowanych terapii medycznych. Jednakże nie jest wiadomo, czy połączenie izotonicznych krystaloidów w płynach ma wpływ na leczenie chorych. Najczęściej przetaczana jest 0,9% izotoniczna sól. W tym płynie stężenie chloru (154 mmol/L) jest wyższe niż w osoczu ludzkim (94-111 mmol/L). Przetoczenie soli izotonicznej powoduje kwasicę metaboliczną, może zwiększać odczyny zapalne nerek i uszkadzać ich funkcje. Chociaż znaczenie tych fizjologicznych przemian nie jest zupełnie poznane, to jasno wskazuje, że podwyższenie stężenia soli może powodować uszkodzenie nerek i utrudniać powrót chorych do zdrowia po ciężkich chorobach. Stężenie chloru w fizjologicznie zbilansowanych krystaloidach,

sure amines in studies. In trials comparing hydrocortisone + fludrocortisone with placebo, corticoids decreased the inflammatory response in various organs in both humans and animals with sepsis (3, 23).

There were no differences in mortality at 90 days in the treatment with aldosterone, an agonist of mineralocorticoid receptor recreating alpha-1 adrenergic receptor expression and improving survival in septic shock mice. It has not been proven that 50 µg of fludrocortisone leads to an increased concentration of this drug and increased mineralocorticoids in certain individuals.

A seven-day intravenous therapy with 50 mg every 6 hours and daily oral dose of fludrocortisone of 50 µg resulted in reduced ICU mortality at 90 days and led to earlier discharge of patients after septic shock treatment (17). Fludrocortisone is added to hydrocortisone in order to increase mineralocorticoid levels. It is given orally as it has no intravenous form. The study concluded that adding fludrocortisone in experimental sepsis significantly lowers the level of NF-κβ, vascular regulated mineralocorticoid receptors (22). Treatment with aldosterone, a mineralocorticoid receptor agonist, recreated α-1 adrenergic receptor expression, improving contractile response to phenylephrine and increasing survival in septic shock mice. In current pharmacological studies involving adult patients with septic shock, oral administration of 50 µg of fludrocortisone increased its plasma levels and strengthened the effect of mineralocorticoids with certain individual variability (17). In studies among patients with septic shock with no improvement after initial resuscitation after 6 hours of treatment, the administration of norepinephrine at a dose over 0.25 µg per kg per minute was necessary to achieve haemodynamic stabilisation. These patients were selected as they were at a high risk of death and required supportive treatment. Hospital mortality was 45.3% in the placebo group (23).

The authors of the quoted reports argue that: a 7-day therapy with 50 mg of intravenous hydrocortisone in boluses every 6 hours and 50 µg of oral fludrocortisone lower ICU mortality at 90 days and shorten hospitalisation compared with placebo in patients with septic shock (23, 24).

Isotonic crystalloid solution transfusion is one of the most common medical therapies. It is not known, however, whether a combination of isotonic crystalloids in fluids affects treatment. The most commonly transfused isotonic salt is 0.9% salt. In this fluid, chlorine concentration (154 mmol/L) is higher than in human plasma (94-111 mmol/L). Isotonic salt transfusion causes metabolic acidosis, may increase renal inflammatory reactions and impair renal function. Although the relevance of these physiological transformations has not been entirely explored, it is clear that increased salt concentration may damage the kidneys and hinder patient recovery after severe diseases. The chlorine level in physiologically balanced crystalloids, such as Ringer's lactate solution (109 mmol/L) and Plasma-Lyte A (98 mmol/L) are more similar to plasma levels. It has been evaluated in trials how balanced crystal-



takich jak mleczanowy płyn Ringera (109 mmol/L) i Plazma-Lyte A (98 mmol/L), są bardziej zbliżone do stężenia w osoczu. W badaniach oceniano wpływ zbilansowanych krystaloidów i soli izotonicznej wśród chorych z lekkimi, niepowikłanymi chorobami. Uwzględniono trzy najważniejsze kryteria: poważne powikłania nerkowe do 30. dnia, ostrą niewydolność nerek w stopniu II lub wyższym (za ostrą niewydolność przyjmowano zwiększenie do  $\geq 200\%$  stężenia kreatyniny), śmiertelność w czasie pobytu w szpitalu. W czasie badań u chorych podawanie dożylnie zbilansowanych krystaloidów nie powodowało szybszego wypisu ze szpitalu niż leczenie solą izotoniczną, nie zmniejszało śmiertelności szpitalnej. Mleczanowy roztwór Ringera i soli izotonicznej mają podobne cenę, dostępność i sposób stosowania.

Wnioski: w tych badaniach klinicznych w SOR-ach i szpitalach obejmujących chorych z lekkimi schorzeniami, leczonych przetoczeniami dożylnymi, nie było różnic w długości hospitalizacji między leczeniem płynami zbilansowanymi i solą izotoniczną (25).

### **Krystaloidy, izotoniczna sól w terapii dożylnych chorych we wstrząsie**

Przeprowadzono badania randomizowane, wielokrotnie krzyżowane w OIT centrów akademickich, gdzie przetaczano izotoniczną 0,9% sól i zbilansowany mleczanowy roztwór Ringera lub Plazma-Lyte A. Badano duże nerkowe powikłania w ciągu 30 dni choroby, wpływ na śmiertelność, stosowaną terapię nerkozastępczą i przedłużoną niewydolność nerek. Badano śmiertelność do 30 dni lub wypisy ze szpitala, lub co wcześniej wystąpiło (16). W grupie zbilansowanych krystaloidów obserwowano 14,3% chorych, którzy mieli poważne powikłania nerkowe, w porównaniu z 15,4% w grupie soli izotonicznej. Śmiertelność szpitalna w ciągu 30 dni wynosiła 10,3% w grupie zbilansowanych krystaloidów i 11,1% w grupie soli izotonicznej. Konieczność terapii nerkozastępczej wynosiła odpowiednio 2,5 i 2,9%. Częstość przetrwalej niewydolności nerek – 6,4 i 6,6%. Choć zarówno sól izotoniczna, jak i zbilansowane krystaloidy są przetaczane chorym od dziesięcioleci, to w badaniach stwierdzono, że sól powoduje hiperchloremię, kwasicę, odczyny zapalne w nerkach, skurcz naczyń nerkowych, ostrą niewydolność nerek, hipotensję i zwiększa śmiertelność (17). Badania obejmujące zdrowych ochotników wskazują, że sól może obniżyć przepływ nerkowy przez wywołany przez chlor spadek perfuzji nerkowej i obkurczenie naczyń nerkowych (23).

Wyniki badań obejmujących ciężko chorych wykazały wyższą częstotliwość ostrej niewydolności nerek, konieczność użycia terapii nerkozastępczej oraz częstsze przypadki śmierci w grupach soli izotonicznej niż zbilansowanych elektrolitów, chociaż czasem wyniki są niespójne. Obecne badania obejmujące krytycznie chorych pokazują jednoznacznie obniżenie o 1,1 punktu procentowego śmiertelności, wskazując przewagę zbilansowanych krystaloidów. Badania były oparte na grupie liczącej powyżej 5 mln chorych, gdzie stwierdzono obniżenie śmiertelności, zmniejszenie terapii nerkozastępczej i przetrwałej dysfunkcji nerek. Badania sugerują, że krystaloidy mogą zapobiec śmiertelności jednego chorego na 94 leczonych płynami w OIT. Zbilansowane płyny

oids compared with isotonic salt affect patients with mild uncomplicated diseases. Three most important criteria were assessed: severe renal complications at 30 days, acute grade II or higher renal insufficiency (acute insufficiency was understood as an increase in the creatinine level to  $\geq 200\%$ ), and hospital mortality. During the study, intravenous administration of balanced crystalloids did not result in earlier discharge compared with isotonic salt, and did not reduce hospital mortality. Ringer's lactate solution and isotonic salt are similar in terms of cost, availability and manner of administration.

Conclusions: these clinical studies conducted in ER departments and hospitals, and involving patients with mild diseases treated with intravenous transfusions, showed no differences in the duration of hospitalisation between patients receiving balanced fluids and isotonic salt (25).

### **Crystalloids and isotonic salt in intravenous therapy in septic shock**

In randomised, multiple crossover studies conducted in ICUs of academic centres, 0.9% isotonic salt and balanced Ringer's lactate solution or Plazma-Lyte A have been evaluated. Serious renal complications at 30 days, effect on mortality, usage of renal replacement therapy and prolonged renal failure were assessed. The study analysed mortality at 30 days or discharge, whichever occurred sooner (16). In the balanced crystalloid group, 14.3% of patients suffered severe renal complications compared with 15.4% in the isotonic salt group. Hospital mortality at 30 days was 10.3% in the balanced crystalloid group and 11.1% in the isotonic salt group. The need for renal replacement was observed in 2.5 and 2.9% of patients, respectively. The frequency of persistent renal insufficiency was 6.4 and 6.6%, respectively. Although both isotonic salt and balanced crystalloids have been transfused to patients for decades, studies have revealed that salt causes hyperchloraemia, acidosis, renal inflammatory reactions, renal vessel constriction, acute renal insufficiency, hypotension, and that it increases mortality (17). Studies involving healthy volunteers indicate that salt may decrease renal flow by chlorine-induced renal flow restriction and renal vessel constriction (23).

The results of studies involving patients with severe diseases have shown a higher incidence of acute renal insufficiency, greater need for renal replacement therapy and more frequent deaths in isotonic salt groups compared with balanced electrolyte groups; however, the results are sometimes inconsistent. The current studies among critically ill patients clearly show a 1.1% reduction in mortality to the benefit of balanced crystalloid groups. These studies were based on treatment of over 5 million patients. They revealed lower mortality, reduced need for renal replacement and lower incidence of persistent renal dysfunction. The studies suggest that crystalloids may prevent death of one per 94 patients treated with fluid therapy at the ICU. Balanced fluids are contraindicated in hyperkalaemia and are relatively hypotonic. To sum up, studies involving patients in septic shock reveal

są przeciwwskazane w hiperkaliemii i są względnie hipotoniczne. Podsumowując: w badaniach dotyczących chorych we wstrząsie, dożylna podawanie zbilansowanych krystaloidów korzystnie wpływa na zmniejszenie śmiertelności, terapii nerkozastępczej i przetrwałej dysfunkcji nerek (25).

### Antybiotykoterapia

Dla mieszanych tlenowych i beztlenowych zakażeń leczenie powinno być oparte na Gram-dodatnich barwieniach, posiewach i badaniu wrażliwości bakterii. W oporności do Gram-dodatnich i *Enterobacteriaceae*, musi być zastosowany antybiotyk szerokospektralny, szczególnie kiedy chory był hospitalizowany lub uprzednio leczony antybiotykami. Leczenie powinno być prowadzone w oparciu o lokalne antybiogramy, gdyż wrażliwość bakterii jest różna w różnych regionach. Infectious Diseases Society of America (IDSA) lub miejscowe komitety terapeutyczne publikują przewodniki leczenia zakażeń skóry i tkanek miękkich. Obecne zalecenia obejmują wankomycynę lub linezolit plus jedną z następujących terapii: piperacylina, tazobactam, carbapenem lub ceftrakson-metronidazol (2, 25). Trwają badania nad stosowaniem cetazidimu-avibactamu dla wysokoodpornych, Gram-ujemnych bakterii.

W zakażeniach streptokokami grupy A klindamycyna w połączeniu z penicyliną powinna być podawana przez 10-14 dni. Monoterapia klindamycyną jest zalecana, gdy posiewy potwierdzają wrażliwość na ten antybiotyk, ponieważ odporność na klindamycynę w USA zwiększyła się do 15% i 95,5% w Chinach. W badaniach doświadczalnych zapalenia powięzi spowodowanych streptokokami grupy A z odpornością na erytromycynę i klindamycynę, tedizolit: antybiotyk II generacji oxazolidinonu, był bardziej skuteczny niż linezolit (2).

### Stosowanie tlenu hiperbarycznego

Metaanaliza 57 badań przeprowadzonych w latach 1997-2003 udowodniła, że leczenie to nie jest skuteczne w martwicznym zapaleniu powięzi (2). Niektóre badania, zwłaszcza ze Stanów Zjednoczonych i Australii, wykazują wzrost przeżyć po stosowaniu tlenu hiperbarycznego, chociaż badania doświadczalne tego nie potwierdzają. Ostatnio podjęto badania w celu oceny wpływu tlenu hiperbarycznego na wskaźniki zapalenia i czynniki wazoaktywne w zakażeniach (2), jednak dotychczasowe wyniki są wątpliwe. Opracowanie chirurgiczne miejsc zakażeń, które jest podstawowe w zakażeniach martwiczych powięzi, nie powinno być odkładane kosztem stosowania leczenia tlenem hiperbarycznym.

### Podanie dożylnie immunoglobulin

Podstawy stosowania dożylnego immunoglobulin (IVIG) u pacjentów z zapaleniem martwicznym powięzi są oparte na ich możliwościach neutralizowania pozakomórkowych toksyn, mediatorów patogenez, które uruchamiają szlaki patogenetyczne. Badania kliniczne udowodniły, że podanie immunoglobuliny ma poważne ograniczenia na korzyść interwencji chirurgicznych lub podania klindamycyny. Nie ma różnicy w grupach, które otrzymały IVIG i tych bez ich podania (2). Nie stwierdzono pozytywnego wpływu immunoglobulin na przebieg leczenia ani na zmniejszenie śmiertelności.

that administration of balanced crystalloids carries benefits in the form of lower mortality, less frequent need for renal replacement therapy and reduced incidence of persistent renal dysfunction (25).

### Antibiotic therapy

For mixed aerobic and anaerobic infections, treatment should be based on Gram-positive staining, culture and bacterial sensitivity testing. In Gram-positive bacteria and *Enterobacteriaceae* resistance, a broad-spectrum antibiotic must be used, particularly when a patient has been previously hospitalised or treated with antibiotics. Treatment should be based on local antibiograms as bacterial sensitivity varies across different regions. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) or local therapeutic committees publish guidebooks on skin and soft tissue infections. The current recommendations include vancomycin or linezolid plus one of the following: piperacillin, tazobactam, carbapenem or ceftriaxone-metronidazole (2, 25). Studies on the use of ceftazidime-avibactam for highly resistant Gram-negative bacteria are underway.

In group A *Streptococcus* infections, clindamycin combined with penicillin should be administered for 10-14 days. Clindamycin monotherapy is recommended when culture confirms sensitivity to this antibiotic as resistance to clindamycin has increased to 15% in the USA and to 95.5% in China. In experimental studies on fasciitis caused by erythromycin and clindamycin-resistant group A *Streptococcus* infections, tedizolid, an oxazolidinone-class second generation antibiotic, was more effective than linezolid (2).

### Hyperbaric oxygen therapy

A meta-analysis of 57 studies conducted between 1997 and 2003 demonstrates that this form of treatment is not effective in necrotising fasciitis (2). Some studies, particularly those from the United States and Australia, show an increase in survival after hyperbaric oxygen therapy, but experimental studies do not support these conclusions. Recent research projects have been performed with the aim to assess the impact of hyperbaric oxygen therapy on inflammatory indices and vasoactive factors in infections (2). The results of these studies acquired so far are dubious. Surgical debridement of infected sites, which is the basic treatment in necrotising fasciitis, should not be delayed in order to implement hyperbaric oxygen therapy.

### Intravenous immunoglobulins

The rationale behind the use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in patients with necrotising fasciitis is based on their ability to neutralise extracellular toxins which are pathogenesis mediators that activate pathogenic pathways. Clinical trials have shown that immunoglobulins have serious limitations to the benefit of surgical intervention or clindamycin use. There is no difference between groups that have or have not received IVIG (2). Research shows no positive influence of immunoglobulins on the

Nie udowodniono skuteczności stosowaniu przeciwciał neutralizujących toksyny i dlatego nie zaleca się ich podawania (2). Podobnie w badaniach II fazy nowych inhibitorów bakteryjnych superantygenu nie wykazano skuteczności ich podania w porównaniu z chirurgicznym opracowaniem rany, nie stwierdzono też spadku cytokin w surowicy (2).

### Nowoczesne opatrunki w leczeniu ran zakażonych

Nowoczesne opatrunki zalicza się do tzw. opatrunków aktywnych, czyli współdziałających w procesie gojenia owrzodzenia. Różnią się one istotnie od opatrunków tradycyjnych (gazowych), które wcześniej stanowiły podstawę leczenia miejscowego w terapii trudno gojących się ran. W ranach zakażonych wskazane są opatrunki o dodatkowym działaniu przeciwdrobnoustrojowym, mające zdolność sekwestracji wysięku i zawieszonych w nim drobnoustrojów. Można stosować również opatrunki absorbujące wydzielinę (np. opatrunki hydrofobowe, piankowe, zawierające srebro lub hydrofobowe impregnowane chlorkiem dialkylkarbamoylowym (ang. *dialkyl carbamoyl chloride* – DACC) i zapachowych (np. opatrunek z węglem aktywowanym). Oprócz opatrunków specjalistycznych korzystne efekty przynosi zastosowanie terapii podciśnieniowej, inaczej określanej jako negatywne ciśnienie (3, 25).

### Miejscowe leczenie ubytków tkankowych

Najlepsze wyniki uzyskano po pokryciu ubytków tkanki wolnymi przeszczepami autogennymi pośredniej grubości bez opatrunków. Przeszczepy pozwalają znacznie przyspieszyć leczenie ubytków, są najtańsze i pozwalają osiągnąć dobre wyniki odległe funkcjonalne i kosmetyczne.

## WNIOSKI

Martwicze zapalenie powięzi ma szereg podobnych, klinicznych i patologicznych, związków. Jednym z nich jest rozległe uszkodzenie tkanek. Nie ma jednego badania laboratoryjnego lub nawet grupy badań, które mogły jednoznacznie postawić rozpoznanie. Chirurgiczne opracowanie miejsc zakażonych przyczynia się do ostatecznego rozpoznania tej jednostki chorobowej. Choroba często kończy się zgonem na skutek wystąpienia sepsy, ARDS, niewydolności nerek, wątroby i innych narządów. Wczesna diagnoza, właściwa chirurgiczna interwencja i zastosowanie odpowiedniego antybiotyku są podstawowe dla zmniejszenia śmiertelności i poprawienia wyników leczenia.

course of treatment or on mortality reduction. Toxin-neutralising antibodies have not been shown useful, and are not therefore recommended (2). Also, new bacterial superantigen inhibitors have not been found effective as compared with surgical debridement in phase II trials. Moreover, there was no reduction in serum cytokines either (2).

### New dressings in the treatment of infected wounds

New dressings are so-called active dressings, i.e. ones that interact in the healing process of ulceration. They are significantly different from traditional (gauze) dressings, which used to be the basis of local therapy of slow-healing wounds. In the case of infected wounds, it is indicated to apply dressings with additional antimicrobial activity, capable of sequestration of exudate and microbes suspended in it. Moreover, dressings that absorb secretions (e.g. hydrofibre dressings, foam dressings, dressings with silver or hydrophobic dressings impregnated with dialkyl carbamoyl chloridem, DACC) or odour absorbent dressings (e.g. with activated charcoal) can also be used. Apart from specialist dressings, beneficial effects can also be obtained by vacuum therapy, also referred to as negative pressure therapy (3, 25).

### Local treatment of tissue defects

The best outcomes are obtained after covering tissue defects with free split-thickness autogenous grafts without a dressing. Grafts help speed up treatment of defects significantly, are the least expensive treatment, and offer good functional and cosmetic long-term effects.

## CONCLUSIONS

Necrotising fasciitis is associated with a range of similar, clinical and pathological relationships. Extensive tissue damage is one of them. There is no single laboratory test or even a group of tests that can unambiguously confirm the diagnosis. Surgical management of infected sites contributes to final diagnosis of this disease entity. The disease often ends with death due to sepsis, ARDS, or insufficiency of the kidneys, liver or other organs. Early diagnosis, proper debridement and application of an appropriate antibiotic are the basic factors that reduce mortality and improve treatment outcomes.

### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

### Piśmiennictwo/References

1. Gronostaj K: Postępowanie w urosepsie. *Prz Urol* 2017; 1(101): 102-111.
2. Stevens DL, Bryan AE: Necrotizing Soft-Tissue Infections. *The New Engl J Med* 2017; 377: 2253-2265.
3. Wadek J: Diagnostyka i leczenie zgorzeli Fourniera w oddziale intensywnej terapii. *Nowa Med* 2016; 23(3): 102-113.
4. Stevens DL: Could nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995; 21: 977-980.

**Adres do korespondencji**  
**Correspondence**

\*Zbigniew Tański  
Oddział Urologiczny  
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny  
w Ostrołęce  
Aleja Jana Pawła II 120A  
07-410 Ostrołęka  
tel.: +48 694-555-195  
tanska@interia.pl

5. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA: Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995; 221: 558-563.
6. Kuzaka B, Borkowski T, Kawecki D et al.: Fournier's gangrene. Clinical presentation of 13 cases. *Mad Sci Monit* 2018; 24: 548-555.
7. Kuzaka B, Jardanowski R, Dobroński P: Zgorzel Fourniera. Opis przypadku. *Urol Pol* 1998; 51(1): 93-100.
8. Siroky MD, Oates RD, Babyan RK: Podręcznik urologii. Diagnostyka i leczenie. Czelej, Lublin 2006: 193-194.
9. Carbonetti F, Cremona A, Carusi V et al.: The role of contrast enhanced computed tomography in the diagnosis necrotizing fasciitis and comparison with Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC). *Radiol Med* 2016; 121: 106-121.
10. Stamenkovic I, Lew PD: Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis – the use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1689-1693.
11. Majeski J, Majeski E: Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997; 90: 1065-1068.
12. Chelsom J, Halstensen A, Haga T et al.: Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *Lancet* 1994; 344: 1111-1115.
13. Wong CH, Khin LW, Heng KS et al.: The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infection. *Crit Care Med* 2004; 32: 1535-1541.
14. Becha J, Sepelipour S, Hardwicke J et al.: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score for assessment of early necrotising fasciitis: a systematic review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: 341-346.
15. Kübler A: Sepsa – nowa uzgodniona definicja 2016. *Chirurgia* 2017; 3(133): 19-21.
16. Rhee C, Dantes R, Epstein L et al.: Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA* 2017; 318: 1241-1249.
17. Schumer W: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184: 333-341.
18. Annane D, Bellissant E, Collet PE et al.: Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD002243.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
20. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al.: Adjunctive Glucocorticoid Therapy In Patients with Septic Shock. *The Engl J Med* 2018; 378: 797-808.
21. Fadel F, André-Grégoire G, Gravez B et al.: Aldosterone and vascular mineralocorticoid receptors in Marine endotoxic and human septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45(9): e954-e962.
22. Keh D, Trips E, Marx G et al.: Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1775-1785.
23. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C et al.: Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *The New Engl J Med* 2018; 378: 809-818.
24. Self WH, Semler MW, Wanderer JP et al.: Balanced Crystalloids versus Saline In Noncritically Ill Adults. *The New Engl J Med* 2018; 378: 819-828.
25. Mościcka P, Szewczyk MT, Cwajda-Białasik J et al.: Nowoczesne opatrunki w ambulatoryjnym leczeniu ran zakażonych. *Chir po Dypl* 2018; 13(3): 36-42.

**nadesłano/submitted:**  
18.07.2018

**zaakceptowano do druku/accepted:**  
8.08.2018