

Bachelorproef

Waarom is er een nood aan nieuwe therapieën voor de behandeling van necrotiserende fasciitis veroorzaakt door *S. pyogenes*?

Silas Rydant
Dr. Thomas Demuyser

Affi Frans

Departement GDT
Bachelor Biomedische Laboratoriumtechnologie
Afstudeerrichting Medische Laboratoriumtechnologie

2020 – 2021

Samenvatting van
“Waarom is er een nood aan nieuwe therapieën voor de behandeling van necrotiserende fasciitis veroorzaakt door *S. pyogenes*?”

Affi Frans

Promotor: Silas Rydant en Dr. Thomas Demuyser

Streptococcus pyogenes is een bacterie die behoort tot de groep A-streptokokken (GAS). Een GAS-infectie kan verschillende niet-invasieve ziektebeelden veroorzaken, waaronder roodvonk, keelontsteking, wondroos en krentenbaard (impetigo). De ziektebeelden van deze groep GAS-infecties verlopen meestal mild. In sommige gevallen kan de streptokok een veel ernstiger ziektebeeld veroorzaken, waaronder kraamvrouwenkoorts, necrotiserende fasciitis en septische shock. In dit geval spreekt men van een invasieve GAS-infectie.

In deze bachelorproef wordt de focus gelegd op necrotiserende fasciitis. Necrotiserende fasciitis is een bacteriële infectie van de huid die zich snel en ernstig kan manifesteren. Aangezien de infectie levensbedreigend is, is de diagnose en behandeling onmiddellijk vereist. Necrotiserende fasciitis komt voor bij patiënten met een groep A-streptokokkeninfectie. De etiologie van een GAS-infectie hangt sterk af van bepaalde patiënt-gerelateerde risicofactoren zoals leeftijd, druggebruik of eerder trauma.

Momenteel is de enig voor handen zijnde behandeling van necrotiserende fasciitis, de snelle en agressieve chirurgische exploratie en debridement van het necrotisch weefsel. Bij deze mutilerende behandeling zijn uitgebreide incisies nodig die verder gaan dan enkel het gebied van zichtbaar geïnfecteerd weefsel. Omwille van de ernst van de infectie en ingrijpende behandeling, wordt één op de vijf patiënten met een invasieve GAS-infectie opgenomen op een intensieve zorgen afdeling.

De behandeling van necrotiserende fasciitis is tot de dag van vandaag nog erg invasief en niet altijd effectief. Uit een verzameling van gegevens blijkt dat in 2005 616 miljoen gevallen van faryngitis, 111 miljoen gevallen van pyodermie en ten minste 517.000 sterfgevallen als gevolg van ernstige invasieve GAS-infecties werden vastgesteld.

Summary of
“Why is there a need for new therapies to treat necrotizing fasciitis caused by *S. pyogenes*?”

Affi Frans

Promotor: Silas Rydant en Dr. Thomas Demuyser

Streptococcus pyogenes is a bacterium that belongs to the group A streptococci (GAS). A GAS infection can cause various non-invasive syndromes, including scarlet fever, laryngitis, erysipelas and impetigo. The syndromes of this group of GAS infections are usually mild. In some cases, the streptococcus can cause a much more serious clinical picture, including maternity fever, necrotizing fasciitis and septic shock. In this case, one speaks of an invasive GAS infection.

This manuscript focuses on necrotizing fasciitis. Necrotizing fasciitis is a bacterial infection of the skin who manifests quickly and severely. Since the infection is life threatening, immediate diagnosis and treatment is required. Necrotizing fasciitis can occur with patients who have group A streptococcal infection. The etiology of a GAS infection is highly dependent on certain patient-related risk factors such as age, drug use, or previous trauma.

Currently, the only available treatment for necrotizing fasciitis is the rapid and aggressive surgical exploration and debridement of the necrotic tissue. This mutilating treatment requires extensive incisions beyond the area of visibly infected tissue. Due to the severity of the infection and invasive treatment, one in five patients with an invasive GAS infection is admitted to an intensive care unit.

The treatment of necrotizing fasciitis is still very invasive and not always effective to this day. A collection of data shows that in 2005 616 million cases of pharyngitis, 111 million cases of pyoderma and at least 517.000 deaths from severe invasive GAS infections were identified.

Inhoudsopgave

| | |
|--|-----------|
| Lijst met figuren..... | 5 |
| Lijst met tabellen | 5 |
| Lijst met afkortingen..... | 6 |
| Inleiding | 7 |
| 1. Streptococcus pyogenes | 8 |
| 2. Necrotiserende fasciitis | 8 |
| 2.1 Types necrotiserende fasciitis..... | 9 |
| 2.2 Pathogenese | 9 |
| 2.3 Klinische verschijnselen | 10 |
| 2.4 Risicofactoren | 11 |
| 2.5 Streptokokken toxisch shock syndroom (STSS)..... | 12 |
| 3. Diagnostiek..... | 12 |
| 3.1 Laboratorisch onderzoek | 13 |
| 3.2 Beeldvorming | 14 |
| 3.3 Microbiologisch onderzoek..... | 14 |
| 4. Behandeling..... | 15 |
| 4.1 Antibiotica therapie | 15 |
| 4.2 Chirurgische interventie..... | 16 |
| 4.2.1 Bevestigen van de diagnose | 16 |
| 4.2.2 Afbakenen van de omvang van de infectie | 16 |
| 4.2.3 Debridement | 17 |
| 4.2.4 Wondverzorging | 17 |
| 4.3 Hyperbare zuurstoftherapie..... | 18 |
| 4.4 Effectiviteit | 18 |
| 5. Nood aan nieuwe therapieën | 19 |
| 6. Wat biedt de toekomst?..... | 20 |
| 6.1 Vaccinatie..... | 20 |
| 6.2 Immunoglobuline therapie | 21 |
| Conclusie | 22 |
| Referenties | 23 |
| Bijlagen | 25 |

Lijst met figuren

| | |
|---|-----------|
| <i>Figuur 1. Littekens na necrotiserende fasciitis (Brandwondenzorg Nederland)</i> | <i>8</i> |
| <i>Figuur 2. Pathogenese van S. pyogenes (Teraon, 2012)</i> | <i>10</i> |
| <i>Figuur 3. Verkleuring en zwelling van de huid wegens een invasieve GAS-infectie (Brandwondenzorg Nederland).....</i> | <i>11</i> |
| <i>Figuur 4. Weefselnecrose als gevolg van een invasieve GAS-infectie (Chen et al., 2020).....</i> | <i>11</i> |
| <i>Figuur 5. S. pyogenes op Columbia blood agar (bioMérieux, 2021)</i> | <i>14</i> |
| <i>Figuur 6. Bepaling omvang van de infectie (Wong et al., 2008).....</i> | <i>17</i> |

Lijst met tabellen

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabel 1. Score systeem om onderscheid te maken tussen necrotiserende en niet-necrotiserende infecties van de weke delen (Vijayakumar et al., 2014)</i> | <i>13</i> |
|---|-----------|

Lijst met afkortingen

| | |
|--------------------|--|
| ARDS | Adult Respiratory Distress Syndrome |
| CO ₂ | Koolstofdioxide |
| GAS | Groep A-streptokokken |
| HBO | Hyperbaric Oxygen |
| MALDI-TOF MS | Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| <i>S. aureus</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>S. pyogenes</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| STSS | Streptokokken toxisch shock syndroom |
| UV | Ultraviolette |

Inleiding

Groep A streptokokken (GAS) -infecties zijn infecties die veroorzaakt worden door de groep A streptokokken. De symptomen van dit soort infecties kunnen variëren van mild, bijvoorbeeld wondroos, tot ernstig en invasief symptomen, zoals toxische shock. Deze infecties worden in verband gebracht met een hoge morbiditeit en mortaliteit.

Hoewel het aantal GAS-infecties afneemt sinds het midden van de 20^{ste} eeuw, dankzij verbetering in leefomstandigheden, voeding en de toepassing van striktere hygiëne maatregelen (Kanwal & Vaitla, 2020), zijn in de afgelopen 20 jaar de complicaties van *Streptococcus pyogenes*-infecties toegenomen. *Streptococcus pyogenes* is de meest belangrijke pathogeen die necrotiserende fasciitis kan veroorzaken, een invasief ziektebeeld van GAS-infecties. Deze zorgwekkende trend van het aantal toegenomen complicaties wegens *Streptococcus pyogenes* is te wijten aan verschillende factoren, waaronder de verandering van virulentie en resistentie tegen antibiotica (Neilly et al., 2019; Steer et al., 2012).

Deze bachelorproef is ontstaan vanuit een literatuurstudie die zich verdiept in het onderwerp, namelijk necrotiserende fasciitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*. Het onderzoek bestaat uit zes hoofdstukken die meer inzicht geven in de ziekte zelf en hoe deze gediagnosticeerd en behandeld wordt. Ook de effectiviteit van de bestaande therapieën en de mogelijks nieuwe therapieën worden besproken in deze paper. Daarom geeft dit onderzoek een antwoord op de vraag: 'Waarom is er een nood aan nieuwe therapieën voor de behandeling van necrotiserende fasciitis veroorzaakt door *S. pyogenes*?'.

1. *Streptococcus pyogenes*

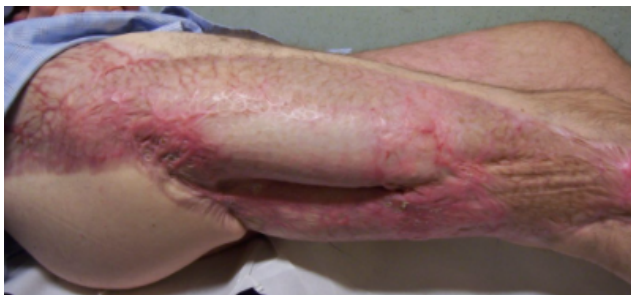
S. pyogenes is een bacterie die in de taxonomie behoort tot de familie Streptococcaceae (Overmann, J., 2020). De bacterie is een humane pathogeen en heeft een hoge virulentie. Mensen kunnen asymptomatische drager zijn ter hoogte van de keel en op de slijmvliezen. Infecties met *S. pyogenes* kunnen variëren van milde dermatitis en mucositis tot fulminante, invasieve ziektebeelden zoals toxische shock (Fiedler et al., 2015).

S. pyogenes is een bèta-hemolytische gram-positieve kok die in kettingen groeit (Steer et al., 2012). De bacterie is niet-motiel en vormt geen sporen. De kweek van *S. pyogenes* wordt typisch uitgevoerd op Columbia blood medium (Overmann, J., 2020) (zie hoofdstuk 3. Diagnostiek). *S. pyogenes* groeit het best bij een temperatuur van 37°C in een micro-aërofiële omgeving. Dit betekent dat de bacterie zuurstof nodig heeft om te groeien maar slechts in kleine concentraties.

Uit de cijfers van UZ Leuven blijkt dat 15% van de Belgische populatie drager is van *S. pyogenes* in de keel (Vandebeek, 2020). Vanuit de keel kan *S. pyogenes* zich verspreiden via druppelinhalatie. Andere besmettingswegen, van *S. pyogenes*, zijn via (in)direct contact vanuit wonden van de handen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2012).

2. Necrotiserende fasciitis

Necrotiserende fasciitis is één van de ziektebeelden die behoort tot de groep van invasieve GAS-infecties. Het is een zeldzame, maar ernstige infectie van het spierbindweefsel, subcutaan vet en van de huid, die wordt gekenmerkt door snel manifesterende weefselnecrose. De infectie gaat gepaard met een hoge mortaliteit indien er geen diagnose en behandeling plaatsvindt (Donaldson et al., 1993; Neilly et al., 2019). Buiten ernstige complicaties, door het verlies van ledematen en ernstige littekens na het operatief verwijderen van geïnfecteerd weefsel (figuur 1), kan necrotiserende fasciitis ook leiden tot sepsis, shock en orgaanfalen (CDC, 2019).



Figuur 1. Littekens na necrotiserende fasciitis (Brandwondenzorg Nederland)

Karakteristiek aan necrotiserende fasciitis is de snelle progressie. De verantwoordelijke bacterie tast eerst het subcutane weefsel aan, waar deze endo- en exotoxines produceert. Deze toxines veroorzaken tromboses en vochtophoping wat voor onvolledige doorbloeding van de weefsels zorgt (Neilly et al., 2019). Wegens deze onvolledige doorbloeding zal de patiënt gangreen vertonen. Gangreen is het afsterven en het ontbinden van weefsel. Andere, meer ernstige, gevolgen zijn multi-organafalen en in fatale gevallen het overlijden van de patiënt (Donaldson et al., 1993).

2.1 Types necrotiserende fasciitis

Er bestaan vier types necrotiserende fasciitis. Type I is de meest voorkomende vorm en wordt veroorzaakt door de kolonisatie van meerdere bacteriën die zowel aerob als anaerob kunnen groeien. Type II wordt door slechts één bacterie veroorzaakt. Meestal is de verantwoordelijke bacterie *S. pyogenes* maar in sommige gevallen kan de verantwoordelijke bacterie *Staphylococcus aureus* zijn. De ingangspoort van deze pathogenen is vaak een onschadelijk, klein trauma ter hoogte van de extremiteiten (Donaldson et al., 1993; Steer et al., 2012). Type III wordt veroorzaakt door gram-negatieve bacteriën terwijl type IV een fungale oorzaak heeft (Steer et al., 2012).

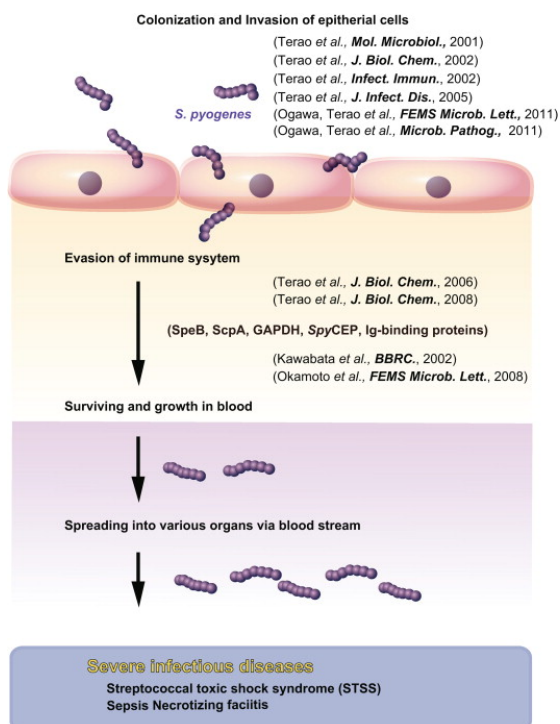
Het aantal sterfgevallen van necrotiserende fasciitis type II is 30-50% waarvan de meerderheid van de sterfgevallen plaatsvindt in de eerste 48 uur na presentatie (Steer et al., 2012). Wegens de sterk weefselvernietigende aard van type II necrotiserende fasciitis heeft GAS de reputatie gekregen van 'vleesetende bacterie'. Vroegtijdige diagnose, agressieve behandeling en specifieke therapieën zijn cruciaal om de infectie in te dijken en de overlevingskansen van de patiënt te optimaliseren (Steer et al., 2012).

2.2 Pathogenese

Necrotiserende fasciitis ontstaat in de dieper gelegen weefsels en verspreidt zich naar bovenliggende weefselstructuren. Bij dergelijke necrose zijn de subcutis en epidermis in eerste instantie niet aangetast. Hierdoor is initiële diagnose niet eenvoudig, aangezien er geen huidafwijking wordt waargenomen. De pathogenese begint met het afsterven van weefsel door ischemie. Deze verstoorde bloeddorstrooming ontstaat door de fulminante bacteriegroei en gelijktijdige vorming van microtrombi in de capillairen. Dit zorgt voor een cascade effect, aangezien het anaerob milieu dat al dusdanig lokaal wordt gecreëerd, de groei van *S. pyogenes* zal bevorderen. Zoals eerder vermeld is een GAS-infectie, veroorzaakt door *S. pyogenes*, erg progressief, agressief en mogelijks dodelijk. Een belangrijke reden hiervan is dat *S. pyogenes* kan ontsnappen aan het immuunsysteem (Teraon, 2012). *S. pyogenes* bezit meerdere virulentiefactoren die zowel aan het celoppervlak gehecht zijn als worden

uitgescheiden. De grootste, en daarmee ook de belangrijkste, virulentiefactor is het M-proteïne (Steer et al., 2012).

Het M-proteïne speelt een belangrijke rol in het vermogen van *S. pyogenes* om te koloniseren, fagocytose te ontwijken en steriele plaatsen binnen te dringen. De bacteriële oppervlakte-eiwitten, waaronder M- en M-achtige eiwitten, lipoteichonzuur en fibronectine-bindende eiwitten, fungeren als adhesines. Deze adhesines maken kolonisatie ter hoogte van slijmvliesoppervlakken mogelijk. Met behulp van deze oppervlakte-eiwitten kan *S. pyogenes* zich hechten aan de epitheelcellen (zie Figuur 2). Wanneer weefselafbrekende enzymen, zoals streptokinase, DNases en hyaluronidase, worden afgescheiden, zal de invasie voorbij het epitheel gaan (Steer et al., 2012). Na invasie van de weefsels zal *S. pyogenes* zich naar de andere organen verspreiden via de bloedcirculatie (zie Figuur 2) (Terao, 2012). Verder speelt de hyaluronzuurcapsule van de bacterie ook een belangrijke rol in het ontwijken van fagocytose. C5a peptidase zorgt ervoor dat minder fagocyten worden aangetrokken (Steer et al., 2012).



Figuur 2. Pathogenese van *S. pyogenes* (Terao, 2012)

2.3 Klinische verschijnselen

Zoals vermeld, zal necrotiserende fasciitis eerst de dieper gelegen weefselvlakken aantasten. Initieel is de infectie dus moeilijk te onderscheiden van niet-necrotiserende huidinfecties en cellulitis. Het verschil tussen necrotiserende fasciitis en cellulitis is dat necrotiserende fasciitis zich presenteert als een verkleuring van de huid die gepaard gaat met pijn en zwelling maar zonder gedefinieerde marge

of lymfangitis, wat een rode pijnlijke streep is (zie Figuur 3). Verder geeft deze figuur nogmaals de snelle progressie van necrotiserende fasciitis weer. Bij cellulitis is lymfangitis in grote mate aanwezig (Vijayakumar et al., 2014). Bij progressie van de infectie, zullen de pijnlijke plekken evolueren naar een lokaal oedeem met een grijsbruine afscheiding en uiteindelijk weefselnecrose (Vijayakumar et al., 2014). Figuur 4 geeft een voorbeeld weer van uitgesproken weefselnecrose (Chen et al., 2020).



Figuur 3. Verkleuring en zwelling van de huid wegens een invasieve GAS-infectie (Brandwondenzorg Nederland)



Source: Chung KC. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 8th ed. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer; 2019.

Figuur 4. Weefselnecrose als gevolg van een invasieve GAS-infectie (Chen et al., 2020)

Patiënten die de infectie doormaken vertonen koorts en diaforesis, en zijn tachycard. In zeldzame gevallen vertonen de patiënten zelfs een verandering in mentale toestand en diabetische ketoacidose (Vijayakumar et al., 2014). Het is mogelijk dat deze symptomen pas in een laat stadium van de infectie voorkomen wat ervoor zorgt dat de onderliggende weefselnecrose reeds uitgebreid is en de patiënt een groot risico loopt op een slechte afloop (Chen et al., 2020). In de ergste gevallen zal de patiënt overgaan tot septische shock.

2.4 Risicofactoren

Een bepalende factor voor de ontwikkeling van een invasieve infectie is de immunstatus van de patiënt op het moment van de besmetting (Agentschap Zorg & Gezondheid, 2019). Necrotiserende

fasciitis komt het meeste voor bij patiënten die een operatie ondergaan. Andere risicofactoren zijn intraveneus druggebruik, diabetes mellitus, 50-plussers, hypertensie, zwaarlijvigheid en ondervoeding. Een laatste belangrijke factor, voor de manifestatie van necrotiserende fasciitis, is trauma. Necrotiserende fasciitis werd vroeger reeds geassocieerd met oorlogswonden (Neilly et al., 2019).

De infectie komt echter ook voor bij “onschuldig ogende” beschadiging van de huid. Wanneer de huid beschadigd wordt, kan de infectie zich in de wonde manifesteren (Neilly et al., 2019). Necrotiserende fasciitis kan zich ook hematologisch verspreiden in het lichaam (Neilly et al., 2019).

2.5 Streptokokken toxisch shock syndroom (STSS)

Necrotiserende fasciitis wordt vaak geassocieerd met het streptokokken toxisch shock syndroom (STSS). Ongeveer 30 tot 50% van de patiënten met necrotiserende fasciitis type II ontwikkelen STSS. Deze patiënten vertonen dan ook een enorm hoog sterftcijfer (Steer et al., 2012).

Typisch aan STSS is dat de patiënt koorts en een rode uitslag over het volledige lichaam vertoont, met een snelle progressie tot shock en multi-orgaan falen. Kenmerkend is afschilfering na ongeveer twee weken na vertoning van de eerste ziektesymptomen. Verder kan er op dat moment ook niet-etterende conjunctivitis en mucositis plaatsvinden (Steer et al., 2012).

Shock is het gevolg van een capillair lek en vasodilatatie als gevolg van de massale afgifte van cytokines veroorzaakt door bacteriële superantigeentoxines. Onbehandeld zal dit leiden tot hypotensie, verspreide intravasculaire coagulatie, myocardiale onderdrukking, nierfalen en ARDS. Sepsis vergt een snelle en drastische behandeling met intensieve zorg voor de optimale overlevingskansen van de patiënt. Verder veroorzaakt STSS ook trombo-cytopenie en een abnormale leverfunctie (Steer et al., 2012).

De oorzaak van het hoge sterftcijfer van STSS zijn superantigenen. Superantigenen zijn exotoxines die geproduceerd worden door GAS. Deze antigenen hebben een immunomodulerende functie. Door de directe binding van klasse II moleculen aan antigeenpresenterende cellen worden T-cellen gestimuleerd. De klasse II moleculen zullen binden aan de T-celreceptor aanwezig op dendritische cellen, B-cellen en macrofagen (Steer et al., 2012).

3. Diagnostiek

Vermits klinische verschijnselen en het beginstadium van necrotiserende fasciitis niet steeds eenduidig zijn, zal de diagnose op basis van klinische verschijnselen niet voldoen. Zowel klinische verschijnselen

als bepalingen in het laboratorium klinische biologie zijn vereist voor snelle diagnostiek (Vijayakumar et al., 2014).

3.1 Laboratorisch onderzoek

Een patiënt met necrotiserende fasciitis zal bij laboratorisch onderzoek enkele afwijkende parameters vertonen. De patiënt vertoont azotemie (stikstofverbindingen in het bloed veelal veroorzaakt door nierfalen), een trombopenie en gedaald fibrinogeen. Vaak wordt ook een verhoogde glucosespiegel, hypocalciëmie en anemie gevonden. Als laatste zijn leukocytose en hyponatriëmie twee parameters die gelinkt worden aan necrotiserende fasciitis (Vijayakumar et al., 2014). Vijayakumar et al. beschrijft een score systeem (zie Tabel 1) voor de diagnose van necrotiserende fasciitis. Dit systeem kan worden gebruikt om necrotiserende en niet-necrotiserende huidinfecties van elkaar te onderscheiden (Vijayakumar et al., 2014).

Tabel 1. Score systeem om onderscheid te maken tussen necrotiserende en niet-necrotiserende infecties van de weke delen (Vijayakumar et al., 2014)

| Value | Score |
|----------------------------------|-------|
| C-reactive protein, mg/dL | |
| <150 | 0 |
| >150 | 4 |
| WBC count, cells/mm ³ | |
| <15 k | 0 |
| 15–25 k | 1 |
| >25 k | 2 |
| Hemoglobin level, g/dL | |
| >13.5 | 0 |
| 11–13.5 | 1 |
| <11 | 2 |
| Sodium level, mmol/L | |
| >135 | 0 |
| <135 | 2 |
| Creatinine level, mg/dL | |
| <1.6 | 0 |
| >1.6 | 2 |
| Glucose level, mg/dL | |
| <180 | 0 |
| >180 | 1 |

Risk category: low <5 (<50% chance of NF), intermediate 6-7 (50–75% chance of NF), and high 8 (>75% chance of NF).

3.2 Beeldvorming

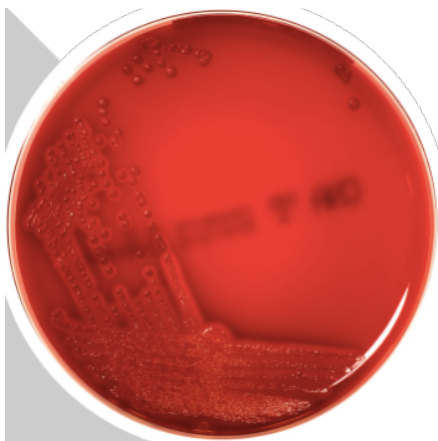
Röntgenfoto's en een MRI leveren ook een bijdrage bij de diagnose van necrotiserende fasciitis. Een röntgenfoto kan subcutaan gas aantonen, een zeer specifieke maar eerder weinig sensitieve bevinding. Subcutaan gas komt namelijk slechts in 25% van de gevallen voor en de afwezigheid ervan kan necrotiserende fasciitis niet uitsluiten. Het uitvoeren van een MRI is vooral nuttig bij een twijfelachtige diagnose. Hierbij zal er een contrastvloeistof worden ingespoten om abnormale laesies bij de patiënt op te merken. Wanneer de patiënt laesies, vochtophopingen en zwellingen vertoont, moet necrotiserende fasciitis overwogen worden (Vijayakumar et al., 2014).

3.3 Microbiologisch onderzoek

Als laatste kan necrotiserende fasciitis gediagnosticeerd worden aan de hand van het in kweek brengen van de bacterie. Mogelijke stalen voor het uitvoeren van de kweek zijn weefselbiopten, bloed of swabs (Neilly et al., 2019).

De voedingsbodem die standaard gebruikt wordt voor het kweken van *S. pyogenes* is Columbia blood medium (Overmann, J., 2020). Columbia blood agar is een selectief medium voor de groei van gram-positieve bacteriën. Door de aanwezigheid van de antibiotica nalidixine en colistine worden gram-negatieve bacteriën geremd op de voedingsbodem. Buiten deze antibiotica bevat de voedingsbodem ook 5% schapenbloed. Door toevoeging van schapenbloed is de voedingsbodem geschikt voor de bepaling van hemolyse. Zoals eerder vermeld vertoont *S. pyogenes* β -hemolyse op een Columbia blood agar voedingsbodem (zie Figuur 5).

Voor de finale identificatie van de kiem wordt een MALDI-TOF MS uitgevoerd. Het principe van deze techniek is gebaseerd op een karakteristiek spectrum van de eiwitten van de bacteriële celwand, dat door een laser fragmentatie wordt bekomen.



Figuur 5. *S. pyogenes* op Columbia blood agar (bioMérieux, 2021)

4. Behandeling

Bij de behandeling van necrotiserende fasciitis is een multidisciplinaire aanpak vereist. Patiënten met necrotiserende infecties gaan snel achteruit. Van zodra de artsen de diagnose van necrotiserende fasciitis vermoeden, moet er meteen gestart worden met een agressieve behandeling (Vijayakumar et al., 2014).

Vanaf het moment van de diagnose wordt het gevaar op septische shock steeds groter. Septische shock zorgt voor een aanzienlijk vloeistof- en eiwitverlies wat resulteert in onvoldoende zuurstofvoorzieningen van de weefsels en uiteindelijk leidt tot orgaanfalen. In deze gevallen is de directe toediening van bloedproducten, zoals erythrocyten, trombocyten en plasma, en vasopressie een vereiste stap voor het verminderen van de mortaliteit. De meest gebruikte vasopressines zijn in deze gevallen noradrenaline en dopamine (Steer et al., 2012; Vijayakumar et al., 2014).

4.1 Antibiotica therapie

Bij verdenking van necrotiserende fasciitis zal de patiënt meteen een breedspectrum antibioticum toegediend krijgen. De behandeling met een breed-spectrum antibioticum moet vroeg worden gestart om de verspreiding van de infectie, in dit geval de kolonisatie van *S. pyogenes*, tegen te gaan (Neilly et al., 2019; Vijayakumar et al., 2014).

Er zijn twee mogelijke antibiotica therapieën: mono- of multi-drug therapie. Bij monotherapie zullen de patiënten meestal meropenem of piperacilline/tazobactam toegediend krijgen in eerste lijn. De multi-drug therapie bestaat uit hoge dosissen penicilline, clindamycine en een fluoroquinolone. Alvorens de betrokkenheid van groep A-streptokokken is uitgesloten, moeten eiwitsyntheseremmers toegediend worden. Deze kunnen onder andere clindamycine en linezolid zijn. Eiwitsyntheseremmers kunnen helpen door de toxineproductie te remmen, wat cruciaal kan zijn voor de beheersing van ontstekingsreacties. Belangrijk is dat deze eiwitsyntheseremmers dienen als antibacterieel additief, niet ter vervanging van de β -lactam antibiotica (Neilly et al., 2019; Steer et al., 2012; Vijayakumar et al., 2014).

De antibioticatherapie moet specifiek verder gezet worden tot verdere debridementen niet meer nodig zijn en tot de toestand van de patiënt verbeterd is. Langere, en overbodige, toediening van een breed spectrum aan antibiotica kan resulteren in de kolonisatie van multi-resistente kiemen (Vijayakumar et al., 2014).

4.2 Chirurgische interventie

Wanneer de diagnose van necrotiserende fasciitis is bevestigd, is chirurgische interventie onmiddellijk aangewezen. Debridement van necrotisch weefsel is van belang om de infectiebron te verwijderen. Necrotisch weefsel dient namelijk als een anaeroob kweekmedium waarin bacteriën goed kunnen groeien (Steer et al., 2012; Vijayakumar et al., 2014).

Bij debridement is het van belang om zwaar besmet weefsel en al het necrotisch weefsel te verwijderen zodat deze de wonde van de patiënt niet verder kunnen aantasten (Steer et al., 2012; Vijayakumar et al., 2014).

Er zijn vier aspecten van belang bij chirurgische behandeling: het bevestigen van de diagnose in combinatie met het isoleren van de verantwoordelijke pathogeen, het afbakenen van de omvang van de infectie, debridement van necrotisch weefsel en als laatste de wondverzorging na debridement (Wong et al., 2008).

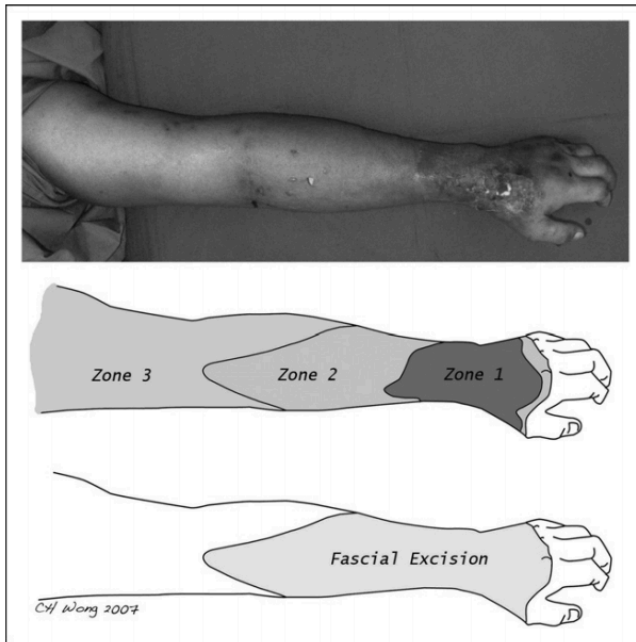
4.2.1 Bevestigen van de diagnose

De diagnose van necrotiserende fasciitis kan aan de hand van enkele symptomen bevestigd worden. Typische kenmerken zijn grijsachtig necrotisch (diep) bindweefsel, geen bloeding ter hoogte van het bindweefsel en de aanwezigheid van stinkend pus (Wong et al., 2008). Een andere optie is het afnemen van een biopsie waarna er kweek van de verantwoordelijke pathogeen wordt uitgevoerd.

4.2.2 Afbakenen van de omvang van de infectie

Voor de bepaling van de omvang van de infectie gebruikt Wong et al. drie zones (zie Figuur 6). Zone 1 is het gebied met duidelijk zichtbare weefselnecrose. In dit geval vertoont de huid gangreen, duidelijke verkleuring en hemorragische blaren. Aangezien het weefsel zwaar besmet en necrotisch is, wordt deze zone volledig weggesneden. Zone 2 bestaat uit manifestaties van vroeg necrotiserende fasciitis. De zone wordt gekenmerkt door een rode, warme en pijnlijke huid en op sommige plekken verharding van de huid. Belangrijk is om bij deze zone zorgvuldig te bepalen welke delen van het weefsel levensvatbaar zijn en welke niet. Als laatste is zone 3 de normale, niet-geïnfecteerde huid (Wong et al., 2008).

Een andere manier voor het bepalen van de omvang van de infectie, is het weefsel bekijken onder een ultraviolette (UV) lamp. Bij deze techniek wordt er een injectie van één ampul fluoresceïne toegediend. Na 10 minuten zal het weefsel blootgesteld worden aan UV-licht. Op deze manier wordt niet-doorbloed weefsel, dat verder debridement vereist, aangetoond (Vijayakumar et al., 2014).



Figuur 6. Bepaling omvang van de infectie (Wong et al., 2008)

4.2.3 Debridement

Wanneer de omvang van de infectie is bepaald, gaan de chirurgen over tot het debridement van necrotisch weefsel. Al het necrotisch weefsel in zone 1 wordt volledig uitgesneden. Elk twijfelachtig stuk weefsel in zone 2 wordt ook uitgesneden om te voorkomen dat necrotisch weefsel achterblijft. Verder raadt het onderzoek van Wong et al. aan om 5 tot 10 millimeter van het gezonde weefsel in zone 3 mee te nemen. Deze extra zone van debridement belemmert de verdere infectie voorbij de marge van incisie (Wong et al., 2008).

Bij debridement is het ook belangrijk om te bepalen welke spieren levensvatbaar zijn en welke niet. Indien die spier geen contractie vertoont, is deze meestal niet levensvatbaar en moet deze gedebrideerd worden (Vijayakumar et al., 2014).

4.2.4 Wondverzorging

De laatste belangrijke stap, na de chirurgische interventie, is de wondverzorging. Omdat het debridement zal resulteren in grote wonden, is het cruciaal om deze correct te verzorgen. Bij deze grote wonden is er steeds risico op postoperatieve bloedingen. Verder kunnen immuungecompromitteerde patiënten ook risico lopen op secundaire infecties. Door het toepassen van een correcte wondverzorging zullen deze risico's sterk geminimaliseerd worden (Wong et al., 2008).

4.3 Hyperbare zuurstoftherapie

Necrotiserende infecties worden steeds geassocieerd met verminderde weefsel zuurstofspanning, ischemie en onderdrukking van het immuunsysteem van de patiënt. In deze gevallen kan hyperbare zuurstof (HBO) dienen als een belangrijk hulpmiddel bij de behandeling van gangreen (Vijayakumar et al., 2014).

De behandeling bestaat meestal uit het blootstellen van de wonde bij 2,5 tot 3,0 x de atmosferische druk en het beademen met 100% zuurstof gedurende 90 minuten. De behandeling wordt om de 8 uur herhaald voor de eerste 24 uur en vervolgens wordt dit gereduceerd tot tweemaal per dag. De behandeling wordt gedurende 5 dagen aangehouden en beëindigd indien de toestand van de patiënt duidelijk verbeterd is en er geen bewijs meer is van gangreen (Vijayakumar et al., 2014).

De verhoogde zuurstofspanning zorgt ervoor dat de ischemie omkeert en zo het immuunsysteem van de patiënt verbetert. Verder zal HBO de werking van toegediende antibiotica versterken door het transport doorheen de bacteriële celwand te vereenvoudigen. Na onderzoek blijkt dat HBO geen verschillen toont omtrent de mortaliteit en opnameduur van de patiënten. Om deze reden is HBO geen verplicht onderdeel van de behandeling van necrotiserende fasciitis. Chirurgische interventie blijft de eerste keuze voor de behandeling van de patiënt en HBO mag deze interventie nooit vertragen (Vijayakumar et al., 2014).

4.4 Effectiviteit

Uit onderzoek van Steer et al. en Vijayakumar et al. blijkt dat patiënten, met necrotiserende fasciitis, die vroeg debridement ondergaan een lagere mortaliteit vertonen (4%) dan de patiënten met late chirurgische interventie (38%). Ook toont het onderzoek dat de overlevingskansen na agressieve debridementen groter zijn dan deze met vertraagde of onvolledige debridementen (Steer et al., 2012; Vijayakumar et al., 2014).

In bijlage 1 worden verschillende cases van patiënten met necrotiserende fasciitis, veroorzaakt door *S. pyogenes*, weergegeven. De behandeling van de patiënten omvat steeds het toedienen van verschillende antibiotica (multi-drug therapie) en chirurgische interventie. De chirurgische interventies zijn veelal debridement, fasciotomie en amputatie. Indien de regio van aangetast weefsel zo groot is dat debridement geen mogelijke optie is, zal amputatie van de aangetaste ledematen worden toegepast. Ondanks de multi-drug therapie en de chirurgische interventie, blijkt uit de casestudie van Neilly et al. (zie Bijlage 1) dat nog 4 op de 9 patiënten sterven aan necrotiserende fasciitis type II (Neilly et al., 2019).

5. Nood aan nieuwe therapieën

Ondanks de bestaande therapieën voor de behandeling van necrotiserende fasciitis, blijven de mortaliteitscijfers erg hoog. Bijkomend hebben de behandelingsmethoden een grote impact op zowel de lichamelijke als psychische gezondheid van de patiënt. Patiënten die de infectie overleven, lijden vaak aan functionele beperkingen en ernstige littekens. Uit onderzoek van Kruppa et al. blijkt dat patiënten vaak hulpmiddelen, zoals een rolstoel, rollator of prothesen, en pijnstillers vereisen. Buiten fysieke beperkingen tonen de patiënten ook aanzienlijk een verminderde sociale en emotionele toestand bij tussentijdse follow-ups (Kruppa et al., 2019).

Een frequent toegepaste behandeling is het toedienen van breed spectrum antibioticum. Het belangrijkste, en ook gevaarlijkste, nadeel van deze behandeling is de ontwikkeling van antibioticumresistentie. Wanneer een patiënt gekoloniseerd wordt met een antibioticumresistente pathogeen helpt het toedienen van antibiotica niet meer. Aangezien de pathogeen niet meer geremd wordt, kunnen de patiënten in levensbedreigende situaties terechtkomen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2021). In 2017 werd uit onderzoek bevestigd dat *S. pyogenes* nog geen resistentie heeft verworven tegen enkele klinisch belangrijke antibiotica (Wiersinga et al., 2017). Echter sluit dit het gevaar op de ontwikkeling van andere antibioticumresistente kiemen, wegens gebruik van breed spectrum antibioticum, niet uit.

Breed spectrum antibioticum zorgt zowel voor de afsterving van darmbacteriën als de verandering van de microbiële samenstelling van het darmmicrobioom (Yao et al., 2016). Het darmmicrobioom heeft een belangrijke functie omtrent de gezondheid van de patiënt. Het microbioom heeft buiten een invloed op het postoperatief herstel ook een invloed bij de geneesmiddelensynthese, geneesmiddelen toxiciteit en conditionering en respons van het immuunsysteem (Kinross et al., 2011). Een verandering in de samenstelling van dit microbioom kan dus voor ernstige complicaties zorgen.

Uit recente cijfers, voorzien door het Agentschap Zorg en Gezondheid (zie Bijlage 2), blijkt dat in 2019 in heel Vlaanderen slechts 4 gevallen met een invasieve *S. pyogenes* infectie werden vastgesteld (Agentschap Zorg & Gezondheid, 2021). Hoewel deze cijfers verwaarloosbaar lijken, duiden andere cijfers uit een onderzoek in 2005 op een heel andere situatie. Hieruit blijkt dat er jaarlijks 517.000 doden zijn ten gevolge van invasieve GAS-infecties. Deze sterfgevallen komen voornamelijk voor in lage- en middeninkomenslanden en is onder andere te wijten aan de mindere leefomstandigheden. De prevalentie van de ziekte is minstens 18.1 miljoen gevallen met jaarlijks 1.78 miljoen nieuwe gevallen (Carapetis et al., 2005). Deze cijfers benadrukken nogmaals de nood aan nieuwe therapieën voor of de preventie van invasieve GAS-infecties op wereldwijd vlak.

6. Wat biedt de toekomst?

Voorgaande informatie benadrukt de nood aan nieuwe behandelingen voor *S. pyogenes*-infecties. Nieuwe therapieën zijn noodzakelijk om de hoge mortaliteit van de infectie te doen dalen. Klinische studies onderzoeken momenteel verschillende therapieën die zowel preventief als therapeutisch werken.

6.1 Vaccinatie

Een belangrijk aspect in de preventie van invasieve GAS-infecties is de ontwikkeling van een vaccin. Uit onderzoek blijkt dat kleuters en schoolgaande kinderen herhaalde GAS-infecties doormaken tot een bepaalde leeftijd. Bij jongvolwassenen komt de infectie veel minder voor wat duidt op de ontwikkeling van immuniteit. Deze immuniteit is typespecifiek wat betekent dat na een infectie met een GAS-stam het immuunsysteem de patiënt zal beschermen tegen een daaropvolgende infectie. Dit fenomeen is de basis voor het ontwikkelen van een vaccin (Steer et al., 2016).

Eén van de belangrijkste vaccins die momenteel in onderzoek zijn, is het typespecifieke vaccin op basis van het M-proteïne. Het M-proteïne is de belangrijkste virulentiefactor van *S. pyogenes* en is opgebouwd uit 3 delen: N-terminaal domein, B-repeat domein en het C-repeat domein (Steer et al., 2016). Zoals elk ander vaccin, bevat het vaccin een onschadelijke vorm van de bacterie om zo een immunerespons op te wekken (British Society for Immunology, 2021). Het typespecifieke vaccin op basis van het M-proteïne bestaat uit delen van de N-terminale delen van het M-proteïne (Steer et al., 2016).

De populatie waarbij het vaccin zal worden toegediend, is nog niet duidelijk. Invasieve GAS-infecties komen voor op alle leeftijden. Bij lokale ernstige epidemieën wordt de voorkeur gegeven aan het vaccineren van baby's of peuters, met bijkomende prik net voor de intrede in school. Bij milde epidemieën gaat de voorkeur naar vaccinatie alvorens de intrede in school. Een laatste mogelijkheid is het vaccineren van zwangere vrouwen in gebieden waar GAS-infecties een belangrijke oorzaak zijn van maternale en neonatale sepsis (Steer et al., 2016).

Tot de dag van vandaag zijn er nog geen vaccins voor GAS-infecties goedgekeurd. In de loop van 20 jaar zijn er enkele bemoedigende resultaten geweest omtrent het vaccinonderzoek voor *S. pyogenes*, maar klinische onderzoeken zijn nog niet van start gegaan. De grootste struikelblokken zijn: de bezorgheid over de veiligheid en een beperkt commercieel belang. Er zijn onvoldoende epidemiologische gegevens om de ziektelast van invasieve GAS-infecties te beoordelen om zo de ontwikkeling van GAS-vaccins te versterken (Steer et al., 2016).

6.2 Immunoglobuline therapie

Een therapie die nog niet veel wordt toegepast is de immunoglobuline therapie. De therapie wordt in sommige gevallen gebruikt voor de behandeling van STSS. De therapie heeft een ontstekingsremmende functie. De immunoglobuline therapie omvat neutraliserende antilichamen tegen de streptokokken superantigeen toxines. Ondanks enkele studies is er nog geen bewijs dat immunoglobuline therapie effect heeft op de mortaliteit van de infectie. Verder moet het gebruik van deze therapie ook sterk afgewogen worden tegen de kosten en mogelijke bijwerkingen, bijvoorbeeld immuungemedieerde hemolyse en anafylaxie, ervan (Steer et al., 2012).

Conclusie

Necrotiserende fasciitis, type II, is een invasieve GAS-infectie die fulminant en levensbedreigend is. De behandeling van dit soort infecties is steeds een multidisciplinaire aanpak om zo de mortaliteit van de patiënt te doen dalen.

Bij een vermoeden van necrotiserende fasciitis is het erg belangrijk om snel te reageren met een breedspectrum antibioticum, alvorens de definitieve diagnose is gesteld. Belangrijk is om de antibioticatherapie voldoende lang aan te houden, tot verdere debridementen niet meer vereist zijn, maar niet langer dan nodig zodanig dat de patiënt geen kolonisatie van antibioticumresistente kiemen ontwikkelt. Buiten antibioticumtherapie zal chirurgische interventie noodzakelijk zijn. Het necrotisch weefsel wordt chirurgisch verwijderd om verdere verspreiding te voorkomen.

Uit onderzoek blijkt dat de overlevingskansen van de patiënten groter zijn na agressieve debridementen dan bij vertraagde of onvolledige debridementen. Desondanks zijn de mortaliteitscijfers nog steeds erg hoog wat erop duidt dat de combinatie van antibioticatherapie en chirurgische interventies niet steeds effectief is. Verder ervaren de patiënten ernstige postoperatieve gevolgen. De behandelingsmethoden hebben een grote impact op zowel de lichamelijke als de psychische gezondheid van de patiënten. Patiënten die de infectie overleven, lijden vaak aan functionele beperkingen en dragen ernstige littekens wegens agressieve debridementen.

Deze verlaagde effectiviteit en ernstige postoperatieve gevolgen duiden nogmaals op de nood aan nieuwe behandelingsmethoden voor of ter preventie van streptokokkeninfecties. Toekomstige mogelijkheden berusten momenteel op de ontwikkeling van een vaccin tegen streptokokkeninfecties. Doorheen de jaren zijn er reeds bemoedigende resultaten geweest omtrent het vaccinonderzoek voor *S. pyogenes*, maar klinische onderzoeken zijn tot de dag van vandaag nog niet van start gegaan. In de tussentijd biedt immunoglobuline therapie een tijdelijke oplossing voor patiënten die STSS ontwikkelen. Echter is het nog niet bewezen dat deze therapie de mortaliteit van de patiënten doet dalen.

Referenties

- Agentschap Zorg & Gezondheid (2019). *Groep A-streptokokkeninfectie*. Beschikbaar op <https://www.zorg-en-gezondheid.be/>
- bioMérieux (2021). *Columbia CNA agar + 5% sheep blood*. Geraadpleegd op 31 maart 2021, beschikbaar op <http://www.biomerieux-culturemedia.com/>
- Brandwondenzorg Nederland. *Leven na necrotiserende fasciitis*. Geraadpleegd op 13 maart 2021, beschikbaar op <https://brandwondenzorg.nl/>
- Brandwondenzorg Nederland. *Necrotiserende fasciitis*. Geraadpleegd op 13 maart 2021, beschikbaar op <https://brandwondenzorg.nl/>
- British Society for Immunology. *How vaccines work*. Geraadpleegd op 2 mei 2021, beschikbaar op <https://www.immunology.org/celebrate-vaccines>
- Carapetis, J. R., Steer, A. C., Mulholland, E. K., & Weber, M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. In *Lancet Infectious Diseases* (Vol. 5, Issue 11). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X)
- Centers for Disease Control and Prevention (2018). *Type II Necrotizing Fasciitis*. Geraadpleegd op 17 januari 2021, beschikbaar op <https://www.cdc.gov/>
- Centers for Disease Control and Prevention (2019). *Necrotizing Fasciitis: All You Need to Know*. Geraadpleegd op 7 maart 2021, beschikbaar op <https://www.cdc.gov/>
- Chen, L. L., Fasolka, B., & Treacy, C. (2020). Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. In *Nursing* (Vol. 50, Issue 9). <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000694752.85118.62>
- Donaldson, P. M. W., Naylor, B., Lowe, J. W., & Gouldesbrough, D. R. (1993). Rapidly fatal necrotising fasciitis caused by *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Clinical Pathology*, 46(7). <https://doi.org/10.1136/jcp.46.7.617>
- Federatie Medisch Specialisten (2013). *Necrotiserende fasciitis cellulitis*. Geraadpleegd op 6 maart 2021, beschikbaar op <https://richtlijndatabase.nl/>
- Fiedler, T., Köller, T., & Kreikemeyer, B. (2015). *Streptococcus pyogenes* biofilms-formation, biology, and clinical relevance. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 5, Issue FEB). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00015>
- Kanwal, S., & Vaitla, P. (2020). *Streptococcus Pyogenes*. In *StatPearls*.
- Kinross, J. M., Darzi, A. W., & Nicholson, J. K. (2011). Gut microbiome-host interactions in health and disease. In *Genome Medicine* (Vol. 3, Issue 3). <https://doi.org/10.1186/gm228>
- Kruppa, C., Hutter, D. J., Königshausen, M., Gessmann, J., Schildhauer, T. A., & Coulibaly, M. O. (2019). Necrotizing fasciitis and the midterm outcomes after survival. *SAGE Open Medicine*, 7. <https://doi.org/10.1177/2050312119842433>
- Neilly, D. W., Smith, M., Woo, A., Bateman, V., & Stevenson, I. (2019). Necrotising fasciitis in the North-East of Scotland: A 10-year retrospective review. In *Annals of the Royal College of Surgeons of England* (Vol. 101, Issue 5). <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0013>

- Overmann, J. (2020). *Streptococcus pyogenes* Rosenbach 1884. Geraadpleegd op 6 maart 2021, beschikbaar op <https://bacdiv.dsmz.de/>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2021). *Antibioticaresistentie*. Geraadpleegd op 24 april 2021, beschikbaar op <https://www.rivm.nl>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2020). *Groep A-streptokokkeninfecties (GAS)*. Geraadpleegd op 10 januari 2021, beschikbaar op <https://www.rivm.nl>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2012). *Groep A-streptokokkeninfectie Richtlijn*. Geraadpleegd op 6 maart 2021, beschikbaar op <https://lci.rivm.nl/>
- Steer, A. C., Carapetis, J. R., Dale, J. B., Fraser, J. D., Good, M. F., Guilherme, L., Moreland, N. J., Mulholland, E. K., Schodel, F., & Smeesters, P. R. (2016). Status of research and development of vaccines for *Streptococcus pyogenes*. *Vaccine*, 34(26). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.073>
- Steer, A. C., Lamagni, T., Curtis, N., & Carapetis, J. R. (2012). Invasive group a streptococcal disease: Epidemiology, pathogenesis and management. In *Drugs* (Vol. 72, Issue 9). <https://doi.org/10.2165/11634180-000000000-00000>
- Teraon, Y. (2012). The virulence factors and pathogenic mechanisms of *Streptococcus pyogenes*. In *Journal of Oral Biosciences* (Vol. 54, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.job.2012.02.004>
- Vandebeek, D. (2020). *Rol van Streptococcus agalactiae en Streptococcus dysgalactiae bij erysipelas*. UZ Leuven: Laboratoriumgeneeskunde
- Vijayakumar, A., Pullagura, R., & Thimmappa, D. (2014). Necrotizing Fasciitis: Diagnostic Challenges and Current Practices. *ISRN Infectious Diseases*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/208072>
- Wiersinga, W. J., van der Meer, J. W. M., & Prins, J. M. (2017). Infectieziekten. In *Leerboek interne geneeskunde*. https://doi.org/10.1007/978-90-368-1841-4_6
- Wong, C. H., Yam, A. K. T., Tan, A. B. H., & Song, C. (2008). Approach to debridement in necrotizing fasciitis. *American Journal of Surgery*, 196(3). <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.08.076>
- Yao, J., Carter, R. A., Vuagniaux, G., Barbier, M., Rosch, J. W., & Rock, C. O. (2016). A pathogen-selective antibiotic minimizes disturbance to the microbiome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7). <https://doi.org/10.1128/AAC.00535-16>

Bijlagen

Bijlage 1: Cases patiënten met necrotiserende fasciitis type II (Neilly et al., 2019)

Bijlage 2: Registratie Meldingsplichtige infectieziekten 2019 (Agentschap Zorg & Gezondheid, 2021)

Bijlage 1: Cases patiënten met necrotiserende fasciitis type II (Neilly et al., 2019)

| | Risicofactoren | Toegediende antibiotica | Aangetaste regio | Chirurgische interventie | Resultaat |
|-----------|--------------------------------|---|--------------------|----------------------------|------------------------------|
| Patiënt 1 | > 50 jaar | Flucloxacilline Benzylpenicilline Clindamycine Metronidazole Tazocine | Buik | Debridement | Overleden |
| Patiënt 2 | > 50 jaar | Flucloxacilline Gentamicine Tazocine | Bovenste ledematen | Debridement Fasciotomie | Ontslagen uit het ziekenhuis |
| Patiënt 3 | > 50 jaar Alcoholverslaving | Flucloxacilline Clindamycine Ceftriaxone Metronidazole | Onderste ledemaat | Amputatie onder de knie | Ontslagen uit het ziekenhuis |
| Patiënt 4 | > 50 jaar | Flucloxacilline Benzylpenicilline Gentamicine | Bovenste ledemaat | Arm amputatie | Overleden |
| Patiënt 5 | / | Flucloxacilline Benzylpenicilline Clindamycine Gentamicine | Bovenste ledemaat | Debridement Fasciotomie | Ontslagen uit het ziekenhuis |

| | | | | | |
|-----------|----------------------------|---|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| Patiënt 6 | > 50 jaar | Flucloxacilline Benzylpenicilline Clindamycine Tazocine Linezolid | Bovenste ledemaat | Debridement Fasciotomie | Ontslagen uit het ziekenhuis |
| Patiënt 7 | > 50 jaar | Flucloxacilline Benzylpenicilline Clindamycine Gentamicine | Bovenste ledemaat | Debridement Fasciotomie | Ontslagen uit het ziekenhuis |
| Patiënt 8 | Intraveneus druggebruik | Flucloxacilline Benzylpenicilline Clindamycine Gentamicine Metronidazole | Bovenste ledemaat | Arm amputatie | Overleden |
| Patiënt 9 | > 50 jaar | Flucloxacilline Benzylpenicilline Clindamycine Gentamicine Metronidazole Ciprofloxacin | Bovenste ledemaat | Schouder amputatie | Overleden |

Bijlage 2: Registratie meldingsplichtige infectieziekten 2019 (Agentschap Zorg & Gezondheid, 2021)

| Vlaanderen | | | | | | |
|--|-----------------------------|----|-----|----|----|-----|
| stand van zaken tot en met januari 2020 | | | | | | |
| ziekte | 2019 - TOTAAL VLAANDEREN | | | | | |
| provincie/gewest | AN | LI | OV | VB | WV | VG |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> , invasieve infectie | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Totaal aantal meldingsplichtige infectieziekten | 163 | 54 | 118 | 76 | 67 | 478 |