

Agnieszka Grabińska¹, Adam Daniel Durma², Łukasz Michalczyk³,
Anna Celina Durma⁴, Anna Grabińska⁵, Tomasz Syryło¹, Tomasz Ząbkowski¹

Otrzymano: 14.08.2023

Zaakceptowano: 15.09.2023

Opublikowano: 05.12.2023

Ocena kliniczna i mikrobiologiczna u chorych na zgorzel Fourniera

Clinical and microbiological evaluation in patients with Fournier's gangrene

¹ Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

² Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

³ Oddział Urologii, Szpital Powiatowy w Koźniewicach, Koźniewice, Polska

⁴ Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny – Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁵ Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Grabińska, Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Szaserów 128, 04-349 Warszawa, e-mail: aga.grab.uro@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/PiMR.2023.0039>

ORCID iDs

1. Agnieszka Grabińska <https://orcid.org/0000-0001-5253-5953>

2. Adam Daniel Durma <https://orcid.org/0000-0001-7103-2577>

3. Łukasz Michalczyk <https://orcid.org/0000-0001-8682-5422>

4. Anna Celina Durma <https://orcid.org/0000-0001-5021-446X>

5. Anna Grabińska <https://orcid.org/0009-0000-1626-8018>

6. Tomasz Syryło <https://orcid.org/0000-0002-5537-1373>

7. Tomasz Ząbkowski <https://orcid.org/0000-0001-5354-4069>

Streszczenie

Wprowadzenie: Martwicze zapalenie powięzi (zgorzel Fourniera) to bakteryjne zapalenie tkanek podskórnych i skóry obejmujące okolice krocza i układu moczowo-płciowego. Leczenie choroby jest złożone i wieloetapowe, a ryzyko infekcji ogólnoustrojowej – wysokie. Kluczowy aspekt leczenia stanowi właściwa antybiotykoterapia. **Materiał i metody:** Analizie poddano przypadki 30 chorych hospitalizowanych z powodu zgorzeli Fourniera. Podjęto próbę stwierdzenia zależności między parametrami laboratoryjnymi, rodzajem patogenów, wzorcami wrażliwości/oporności na antybiotyki oraz wynikami leczenia. **Wyniki:** Średnia wartość Fournier's Gangrene Severity Index (FGSI) wyniosła $4,37 \pm 2,87$. W grupie badanej u 18 (60%) osób rozpoznano infekcję jednym szczepem bakterii, a u 12 (40%) – wieloma szczepami. Najczęściej identyfikowaną bakterią była *Escherichia coli*, obecna u 17 chorych (58,33% całej grupy) – 50% pacjentów z zakażeniami monobakteryjnymi i 58,33% z zakażeniami wielobakteryjnymi. Większość bakterii była wrażliwa na piperacylinę-tazobaktam – 22 (73,33%) przypadki, klindamycynę – 20 (66,66%) i metronidazol – 18 (60%). Najwyższy stopień oporności na antybiotyki dotyczył cefuroksymu – 19 (63,33%) przypadków, ciprofloksacyny – 19 (63,33%) i ceftriaksonu – 17 (56,66%). Hospitalizacja trwała średnio $30,03 \pm 23,01$ dnia. Całkowita śmiertelność wyniosła 13,33% ($n = 4$). Nie stwierdzono korelacji między rodzajem patogenu a długością hospitalizacji lub śmiertelnością. Między analizowanymi podgrupami nie zaobserwowano różnic w parametrach laboratoryjnych, FGSI ani długości hospitalizacji. **Wnioski:** Skuteczne leczenie zgorzeli Fourniera wymaga jak najszybszego wykonania posiewu z wymazu z rany i zastosowania celowanej antybiotykoterapii. Nie istnieje pojedynczy parametr laboratoryjny, który pozwoliłby określić rokowanie i przewidzieć wyniki leczenia. Między podgrupami chorych z zakażeniami wielo- i monobakteryjnymi nie wykazano różnic w przebiegu klinicznym i rokowaniu.

Słowa kluczowe: *E. coli*, martwicze zapalenie powięzi, zgorzel Fourniera, bakteryjna infekcja krocza

Abstract

Introduction: Necrotising fasciitis (Fournier's gangrene) is a bacterial inflammation of the subcutaneous tissues and skin, involving the urogenital area. The treatment is complex, with a high risk of systemic infection. A key aspect of treatment is antibiotic therapy. **Materials and methods:** The analysis involved 30 hospitalised patients with Fournier's gangrene. An attempt was made to determine the relationship between laboratory parameters, types of pathogens, patterns of antibiotic susceptibility/resistance, and treatment outcomes. **Results:** The average value of Fournier's Gangrene Severity Index (FGSI) was 4.37 ± 2.87 . In the study group, a total of 18 (60%) patients had an infection caused by a single bacterial strain, while 12 (40%) had infections caused by multiple strains. The most commonly identified bacteria was *Escherichia coli* (58.33%) – 50% of monocultural infections and 58.33% of polyculture infections. The majority of bacteria were sensitive to piperacillin-tazobactam – 22 (73.33%) patients, clindamycin – 20 (66.66%) patients, and metronidazole – 18 (60%) patients. The highest percentage of antibiotic resistance was observed for cefuroxime – 19 (63.33%) patients, ciprofloxacin – 19 (63.33%) patients, and ceftriaxone – 17 (56.66%) patients. The average hospitalisation length was 30.03 ± 23.01 days. The overall mortality rate was 13.33% ($n = 4$). No correlation was found between the type of pathogen, hospitalisation length or mortality. No differences were observed in the results of laboratory parameters, FGSI, or length of hospitalisation in the analysed subgroups. **Conclusions:** Effective

treatment of Fournier's gangrene requires performing a wound swab culture as quickly as possible and implementing a targeted antibiotic therapy. There is no single laboratory parameter that can predict treatment outcomes and patient prognosis. There are no differences in the clinical course and prognosis between multibacterial and monobacterial infections.

Keywords: *E. coli*, necrotising fasciitis, Fournier's gangrene, perineal infection

WSTĘP

Zgorzel Fourniera (*Fournier's gangrene*, FG) to agresywny i nekrotyzujący proces zapalny, który rozwija się w okolicy krocza i układu moczowo-płciowego. Chorobę uważa się za podkategorię martwiczego zapalenia powięzi – ze względu na wspólną etiologię i analogiczne metody leczenia⁽¹⁾. Szacuje się, że częstość występowania FG w populacji Stanów Zjednoczonych wynosi 1,6/100 000 mężczyzn, z wyraźnym szczytem (3,3/100 000) w subpopulacji osób w wieku 50–79 lat⁽²⁾.

Pierwsze objawy to zazwyczaj bolesny obrzęk moszny lub okolicy krocza, któremu może towarzyszyć gorączka⁽¹⁾. W badaniu fizykalnym widoczne są obszary skóry objęte martwicą z dodatkowym obrzękiem i rumieniem. Inne objawy, występujące w bardziej zaawansowanych przypadkach, obejmują „trzaskanie” podczas palpacji i cuchnący wysięk z rany. Martwiczemu zapaleniu powięzi Fourniera niekiedy towarzyszą również zapalenie najądrzy lub jąder, ropień okołoodbytniczy, ropień moszny, zapalenie i ropnie pozostałej okolicy krocza i pośladków⁽³⁾.

Czynnikami ryzyka FG, wpływającymi także na wskaźnik śmiertelności, są: niedawna operacja urologiczna, starszy wiek, alkoholizm, niewydolność nerek, nadwaga lub otyłość, cukrzyca lub niedożywienie, przyjmowanie leków z określonych grup^(4,5). Leki, które mogą się przyczynić do wystąpienia FG, to głównie nowe leki przeciwcukrzycowe z grupy inhibitorów transportera sodowo-glukozowego typu 2 (*sodium-glucose co-transporters type 2*, SGLT-2) – flozyn, od niedawna używane też w wielu innych wskazaniach, np. w leczeniu niewydolności serca^(6–8).

Najczęstszą etiologią FG jest jednoczasowe zakażenie wieloma szczepami bakterii. Synergistyczna infekcja tkanek podskórnych i powięzi przez bakterie beztlenowe i tlenowe powoduje często trudności zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Najczęściej spotykane bakterie Gram-dodatnie to paciorkowce grupy A i *Staphylococcus aureus*, a Gram-ujemne – *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Choć ocena mikrobiologiczna pokazuje, że większość przypadków zakażenia powodują mieszane kultury bakterii, relatywnie częste wydaje się też zakażenie pojedynczą bakterią oportunistyczną.

Leczenie jest nierzadko bardzo wymagające, gdyż przeważająca część pacjentów szybko rozwija objawy infekcji ogólnoustrojowej, takie jak wysoka gorączka i dreszcze, a u niektórych osób mogą błyskawicznie wystąpić wstrząs septyczny lub niewydolność wielonarządowa⁽⁹⁾. Z uwagi na powyższe szybka i właściwa diagnoza oraz empiryczna

antybiotykoterapia są kluczowe dla efektów leczenia, ilości powikłań i przeżywalności chorych. Zgodnie z danymi literaturowymi w prawie 40% przypadków leczenie FG może być opóźnione z powodu niejednoznacznych lub niepewnych objawów. Niezbędne jest dokładne badanie przedmiotowe, zwłaszcza u pacjentów otyłych, u których fałdy skórne mogą ukrywać ogniska martwicy. Badania obrazowe – tomografia komputerowa (*computed tomography*, CT) lub rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI) – mogą pomóc w określeniu stopnia zajęcia okolic okołoodbytniczych, jednak nie są konieczne do postawienia diagnozy^(1,10).

Terapia FG powinna być interdyscyplinarna i obejmować kombinację antybiotykoterapii oraz interwencji chirurgicznych (które w toku procesu leczenia często muszą być wielokrotnie powtarzane). Możliwe jest także zastosowanie dodatkowych procedur: leczenia podciśnieniem (*negative-pressure wound therapy*, NPWT) czy tlenem hiperbarycznym (*hyperbaric oxygen therapy*, HBOT), mimo niejednoznacznych wyników dotychczasowych badań dotyczących takich interwencji. Początkowym i kluczowym etapem leczenia jest zawsze szerokospektralna terapia antybiotykowa. Europejskie wytyczne zalecają natychmiastową dożylną antybiotykoterapię po ustaleniu rozpoznania⁽¹¹⁾. Kombinacja antybiotyków powinna obejmować wszystkie prawdopodobne patogeny sprawcze i zakładać możliwość penetracji do tkanki zmienionej zapalnie. Schemat może składać się z penicyliny lub cefalosporyny III generacji, gentamycyny oraz metronidazolu lub klindamycyny. W miarę możliwości antybiotykoterapię należy szybko zmienić na celowaną na podstawie wyniku posiewu z wymazu z rany. Zaleca się pobranie próbek do hodowli bakterii przed pierwszym podaniem empirycznego antybiotyku – jeśli jest to technicznie możliwe i nie opóźni leczenia. Schematy terapii przeciwdrobnoustrojowej proponowane w FG o etiologii mieszanej lub nieznannej przedstawiono w tab. 1⁽¹²⁾.

Ponieważ FG zalicza się do grupy chorób rzadkich, trudno przeprowadzić rzetelne badania prospektywne. Niemniej jednak zaprezentowane w niniejszej publikacji dane relatywnie dużej liczby chorych z FG, leczonych w ciągu 5 minionych lat w ośrodku najwyższej referencyjności, pozwalają wstępnie określić związek między danymi klinicznymi, laboratoryjnymi i mikrobiologicznymi a rokowaniem w populacji polskiej. Ponadto w badaniu pokazano rozkład lokalny patogenów związanych z FG i wzorce wrażliwości/oporności na antybiotyki uzyskane na podstawie hodowli bakteryjnych. Zbadano także związek między czynnikami sprawczymi a śmiertelnością.

Antybiotyk/chemioterapeutyk	Dawka
Piperacylina–tazobaktam + wankomycyna	4,5 g co 6–8 godz. i.v., 15 mg/kg co 12 godz.
Imipenem–cylastatyna	1 g co 6–8 godz. i.v.
Meropenem	1 g co 8 godz. i.v.
Ertapenem	1 g raz dziennie
Gentamycyna	5 mg/kg dziennie
Cefotaksym + metronidazol lub klindamycyna	2 g co 6 godz. i.v., 500 mg co 6 godz. i.v., 600–900 mg co 8 godz. i.v.
Cefotaksym + fosfomycyna + metronidazol	2 g co 6 godz. i.v., 5 g co 8 godz. i.v., 500 mg co 6 godz. i.v.
i.v. – dożylnie.	

Tab. 1. Zalecane schematy antybiotykoterapii w FG o mieszanej etiologii

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano historie choroby 30 pacjentów hospitalizowanych z powodu FG w latach 2017–2022 w Wojskowym Instytucie Medycznym – Narodowym Instytucie Badawczym w Warszawie. Grupa badawcza składała się z mężczyzn w średnim wieku $58 \pm 15,37$ roku. Podstawą rozpoznania FG był obraz kliniczny, a w drugiej kolejności – badanie mikrobiologiczne (posiew z wymazu z rany). Badanie miało na celu identyfikację patogenów związanych z FG w polskiej populacji i określenie ich wzorców wrażliwości/oporności na antybiotyki, jak również wykazanie związku między ocenianymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi a rokowaniem i śmiertelnością.

Ocena parametrów laboratoryjnych

W ocenie laboratoryjnej uwzględniono następujące parametry: białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP), morfologię [liczbę leukocytów (*white blood cells*, WBC), hematokryt (*haematocrit*, HCT), płytki krwi (*blood platelets*, PLT)], sód (Na), potas (K), kreatyninę mierzoną za pomocą wzoru CKD-EPI (opartego na kreatyninie, wzór 2021), prokalcytoninę (*procalcitonin*, PCT), międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (*international normalised ratio*, INR), czas protrombinowy (*prothrombin time*, PT). Morfologia krwi była oceniana za pomocą automatycznego analizatora hematologicznego Sysmex Corporation XN-1000 (Japonia). Parametry biochemiczne krwi analizowano przy użyciu testów diagnostycznych Roche Diagnostics (Niemcy) i automatycznego analizatora Hitachi High-Tech Corporation COBAS c503 PRO (Japonia).

Ocena mikrobiologiczna

Próbki do badań mikrobiologicznych pobierano z objętej zgorzelą okolicy krocza, moszny lub pachwin. Pobierającym był lekarz prowadzący, podczas procedury zachowywano zasady aseptyki i antyseptyki. Oceny mikrobiologicznej

dokonywano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego przy użyciu standardowej procedury hodowli bakteryjnej. Rodzaj patogenów i wzorce wrażliwości lub oporności na antybiotyki były oceniane przez diagnostów z co najmniej 10-letnim doświadczeniem.

Opracowanie statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu programu IBM Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics Corp.; Armonk, NY, USA) w wersji 26 dla systemu Windows. Wyniki o normalnym rozkładzie przedstawiono jako średnie (*mean*, *M*) i odchylenia standardowe (*standard deviations*, *SD*). Różnice między grupami analizowano za pomocą testu *t*-Studenta dla prób niezależnych (dwustronny). Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

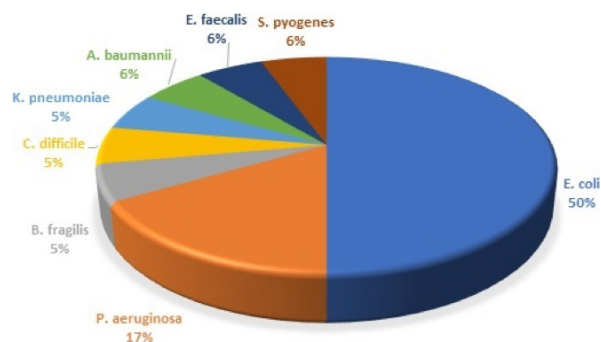
WYNIKI

Chorzy kwalifikowani do hospitalizacji byli przede wszystkim poddawani ocenie klinicznej. W pierwszym dniu hospitalizacji średnie ciśnienie skurczowe wynosiło $115,84 \pm 21,6$ mm Hg, ciśnienie rozkurczowe – $70,84 \pm 10,92$ mm Hg, częstość rytmu serca – $95,44 \pm 27,89$ na minutę, a średnia temperatura ciała – $37,44 \pm 1,29^\circ\text{C}$. Pacjentów oceniano za pomocą skali ciężkości FG (Fournier Gangrene Severity Index, FGSI). Średni wynik wynosił $4,37 \pm 2,87$ (zakres: 1–12 punktów). Szczegółowe parametry biochemiczne i morfologiczne zaprezentowano w tab. 2. U 25 (83,33%) chorych zastosowano cewnik Foleya, a u 12 (40%) konieczne było użycie cewnika nadłonowego. Oba typy cewników okazały się konieczne u 9 (30%) pacjentów, u których cewnik Foleya zastąpiono cewnikiem nadłonowym. W grupie badanej ($n = 30$) 18 (60%) osób miało

Parametr	Zakres referencyjny	<i>M</i>	<i>SD</i>
CRP [mg/dl]	0–0,5	23,25	32,19
WBC [1000/ μl]	4,3–9,64	15,97	6,77
HCT [%]	40–51	33,52	6,69
PLT [1000/ μl]	160–350	280,55	129,84
Na [mmol/l]	136–145	135,89	6,02
K [mmol/l]	3,5–5,1	4,29	0,83
Crea [mg/dl]	0,7–1,2	1,61	1,18
GFR [ml/min/1,73 m ²]	>90	58,00	15,37
PCT [ng/ml]	<0,046	47,92	86,91
INR	0,8–1,2	1,42	0,55

CRP – *C-reactive protein*, białko C-reaktywne; WBC – *white blood cells*, leukocyty; HCT – *haematocrit*, hematokryt; PLT – *blood platelets*, płytki krwi; Na – sód; K – potas; Crea – *creatinine*, kreatynina; GFR – *glomerular filtration rate*, wskaźnik przesączania kłębuszkowego; PCT – *procalcitonin*, prokalcytonina; INR – *international normalised ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego; *M* – *mean*, średnia; *SD* – *standard deviation*, odchylenie standardowe.

Tab. 2. Parametry morfologiczne i biochemiczne krwi w grupie badanej



Ryc. 1. Rodzaje patogenów w posiewach z wymazów z rany w przypadku zakażeń jednobakteryjnych (n = 18)

Numer pacjenta	Rodzaj patogenu (n = 12)		
1	<i>Parabacteroides distasonis</i>	<i>Clostridium ramosum</i>	
2	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	
3	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>	
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
5	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
7	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
8	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
9	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	
10	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
11	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus avium</i>	
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	

Tab. 3. Rodzaje patogenów w posiewach z wymazów z rany przypadku zakażeń wielobakteryjnych

infekcję jednobakteryjną, a u 12 (40%) stwierdzono infekcję wielobakteryjną. Najczęstszą bakterią powodującą FG była *Escherichia coli*, która występowała w 50% przypadków infekcji jednobakteryjnych (n = 9) i w 58,33% przypadków infekcji wielobakteryjnych (n = 7). Szczegółowy rozkład hodowli bakteryjnych przedstawiono na ryc. 1 i w tab. 3.

Ocena mikrobiologiczna wykazała wrażliwość większości bakterii na piperacylinę-tazobaktam (n = 22), klindamycynę (n = 20) i metronidazol (n = 18). Najwyższy stopień oporności na antybiotyki odnotowano w przypadku cefuroksymu (n = 19), ciprofloksacyny (n = 19) i ceftriaksonu (n = 17). Najczęściej stosowanymi antybiotykami celowanymi były: metronidazol, wankomycyna, klindamycyna, karbapenemy, piperacylina, tazobaktam, linezolid lub ich kombinacje. Hospitalizacja trwała średnio 30,03 ± 23,01 dnia. Ogólna śmiertelność z powodu FG wyniosła 13,33% (n = 4). Liczba zgonów w obu podgrupach badanych była równa (2 i 2). Nie stwierdzono korelacji między rodzajem patogenu a długością hospitalizacji lub śmiertelnością. Nie wykazano

Parametr	Monokultury (n = 18)		Mnogie kultury (n = 12)		p
	M	SD	M	SD	
CRP [mg/dl]	24,54	39,26	21,54	18,93	0,816
WBC [1000/ μ l]	15,51	6,99	16,62	6,40	0,483
PCT [ng/ml]	51,87	97,00	39,24	70,06	0,770
FGSI	4,11	2,42	4,75	3,39	0,566
L [dni]	39,24	25,78	25,67	17,18	0,414

CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; WBC – white blood cells, leukocyty; PCT – procalcitonin, prokalcytonina; FGSI – Fournier's Gangrene Severity Index; L – długość hospitalizacji; M – mean, średnia; SD – standard deviation, odchylenie standardowe.

Tab. 4. Porównanie parametrów podgrup z infekcjami jedno- i wielobakteryjnymi

też różnic w wartościach wskaźników stanu zapalnego (CRP, WBC, PCT) między podgrupą pacjentów zakażonych jednym rodzajem bakterii a podgrupą chorych z infekcją wielobakteryjną (odpowiednio p = 0,816, p = 0,483, p = 0,770). Pod względem oceny w skali FGSI oraz długości hospitalizacji analizowane podgrupy także nie różniły się istotnie (p = 0,566, p = 0,414). Szczegółowe parametry obu podgrup zebrano w tab. 4.

Na ryc. 2 i 3 przedstawiono przykładowe zdjęcia pacjentów leczonych z powodu FG.

OMÓWIENIE

W większości analizowanych przypadków chorobę wywołała infekcja jednobakteryjna, przy czym nie był to wynik istotny statystycznie. Najczęstszym patogenem wywołującym infekcje zarówno jedno-, jak i wielobakteryjne okazała się *Escherichia coli* – co nie zaskakuje, gdy wziąć pod uwagę częstość występowania patogenu w populacji. Obecność *E. coli* na skórze, w przewodzie pokarmowym, a także w układzie moczowym jest powszechna. To bakteria oportunistyczna, której nosicielami jest wiele osób, zwłaszcza starszych^(13,14). Ocena oporności na antybiotyki wykazała, że bakterie powodujące FG najczęściej były wrażliwe na piperacylinę-tazobaktam, klindamycynę i metronidazol, podczas gdy najwyższe stopnie oporności odnotowano w przypadku cefuroksymu, ciprofloksacyny i ceftriaksonu. Zgodnie z wytycznymi piperacylina-tazobaktam lub klindamycyna powinny być najczęściej wybieranymi antybiotykami empirycznymi pierwszego rzutu. Jeśli chodzi o antybiotyki drugiego rzutu, najczęściej stosowano metronidazol lub klindamycynę. Wskaźnik śmiertelności pacjentów w naszym badaniu wyniósł 13,33% i był nieco niższy od podawanego w większości badań i analiz dostępnych w literaturze^(15,16). Nie stwierdziliśmy żadnych czynników, które korelowałyby z długością hospitalizacji, FGSI czy wynikami leczenia.

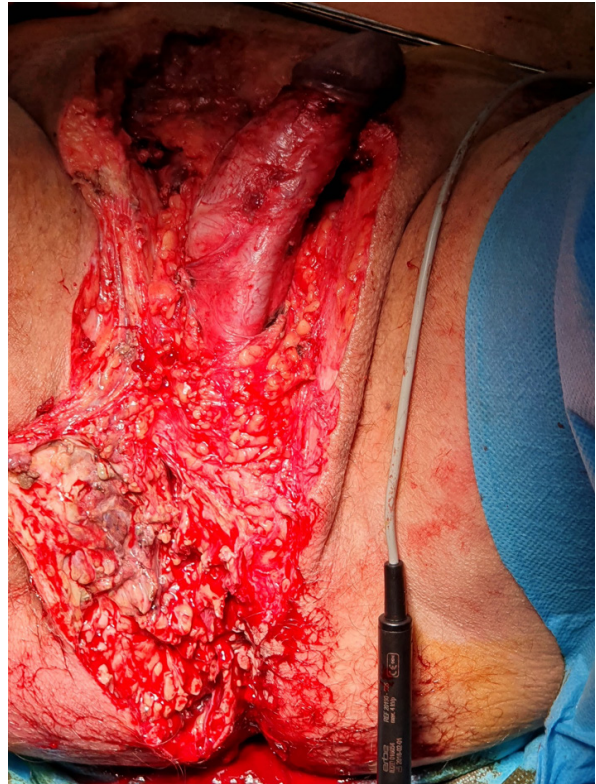
Ponieważ FG to rzadkie schorzenie okolicy krocza i układu moczowo-płciowego, a przebieg kliniczny choroby jest



Ryc. 2. Obszerna martwica skóry moszny i prącia oraz masywny obrzęk okolicznej tkanki podskórnej. Materiał własny

gwałtowny i zróżnicowany, opracowanie dokładnych wytycznych stanowi znaczne wyzwanie⁽¹⁷⁾. W trakcie diagnostyki i leczenia chorych z FG często konieczne jest obszerne i wielokrotne chirurgiczne opracowanie martwiczo zmienionej tkanki⁽¹⁸⁾. Dotychczasowe badania wykazały, że cukrzyca, podeszły wiek, niskie ciśnienie krwi, wysokie stężenia kinazy kreatyninowej i mleczanów, zajęcie jamy brzusznej, poziom hemoglobiny <10 g/dl i liczba płytek krwi $<150 \times 10^9/l$ są związane z niekorzystnymi wynikami leczenia^(19,20). Rezultaty naszego badania nie potwierdzają, by którykolwiek pojedynczy parametr istotnie wpływał na rokowanie i wyniki leczenia, przy czym relatywnie niewielka liczba pacjentów w grupie badanej może ograniczać możliwość uogólniania wyników.

W aktualnych wytycznych podkreśla się konieczność natychmiastowego rozpoczęcia leczenia FG za pomocą antybiotyków o szerokim spektrum działania, a następnie modyfikacji terapii na podstawie wyników posiewu z wymazu z rany i odpowiedzi klinicznej. Warto zauważyć, że czynniki sprawcze choroby mogą się różnić w zależności od regionu świata i okresu badawczego. W badaniu z 2017 roku przeprowadzonym przez Yilmazlara i wsp. w populacji tureckiej większość przypadków FG była spowodowana infekcją jednobakteryjną (u 20% pacjentów) lub wielobakteryjną (u 76%). U pozostałych chorych nie wykryto bakterii. *Escherichia coli* okazała się najczęściej identyfikowanym patogenem (72%), rzadziej stwierdzano *Enterococcus* sp. (62%) i *Acinetobacter baumannii* (30%)⁽²¹⁾. W naszym badaniu *Escherichia coli* także była



Ryc. 3. Stan po rozległej resekcji tkanek krocza objętych martwicą. Materiał własny

najczęstszą przyczyną infekcji, jednak obserwujemy różnice w rozkładzie procentowym pozostałych patogenów sprawczych. Pomimo standardowej antybiotykoterapii wskaźnik śmiertelności w grupie tureckiej wyniósł 26%. Bjurlin i wsp. wykazali, że ogólnie przyjęta i zalecana empiryczna terapia antybiotykowa obejmuje gentamycynę, klindamycynę oraz ampicylinę–sulbaktam/cefalosporyny III generacji. Niektóre badania sugerowały stosowanie metronidazolu zamiast klindamycyny oraz użycie innych antybiotyków z grupy aminoglikozydów lub fluorochinolonów zamiast gentamycyny (która również jest aminoglikozydem)⁽²²⁾. Castillejo Becerra i wsp. w swoim badaniu potwierdzili wrażliwość większości bakterii na ampicylinę–sulbaktam, ceftriakson, piperacylinę–tazobaktam, amikacynę i cefepim, a zarazem oporność na ampicylinę, trimetoprim–sulfametoksazol, lewofloksacynę i klindamycynę. Ponadto *Enterococcus faecalis* i *Streptococcus anginosus* okazały się w większości odporne na wankomycynę⁽²³⁾. Retrospektywne porównawcze badanie kohortowe obejmujące 168 pacjentów nie wykazało istotnej różnicy w śmiertelności między osobami otrzymującymi standardową i przedłużoną terapię antybiotykową (<10 dni u 80 chorych, >10 dni u 88 chorych)⁽²⁴⁾. Niemniej jednak najważniejszym aspektem jest to, że zgodnie z rezultatami wszystkich badań terapia antybiotykowa FG powinna być dostosowywana na podstawie wyników hodowli posiewu z wymazu z rany i antybiogramu. Ponadto terapię empiryczną należy modyfikować w zależności od zmian we florze bakteryjnej, uwzględniając tendencje regionalne.

Jednym z czynników predysponujących do rozwoju FG jest cukrzyca^(9,25), w której leczeniu ostatnio coraz częściej stosuje się leki z grupy inhibitorów receptora SGLT-2, powszechnie znanych jako flozyny. Oprócz efektów hipoglikemicznych wykazują one również działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne. Mechanizm działania flozyn polega na indukcji glukozurii, co prowadzi do działań niepożądanych związanych przede wszystkim z infekcjami układu moczowo-płciowego⁽²⁶⁾. W roku 2018 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) zgłosiła 12 przypadków FG u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 między marcem 2013 a majem 2018 roku i dodała FG jako działanie niepożądane⁽²⁷⁾. Stwierdzono, że przyjmowanie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia FG⁽²⁸⁾. Fadini i wsp. opisali 47 przypadków FG u chorych leczonych inhibitorami SGLT-2 w okresie podobnym do przeanalizowanego przez FDA⁽²⁹⁾. Z kolei Bersoff-Matcha i wsp. zgłosili 55 przypadków FG u pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2 między marcem 2013 a styczniem 2019 roku⁽²⁸⁾. Dokładna patofizjologia powyższego zjawiska nie jest jasna, ale wydaje się, że indukowana glukozuria wywołuje efekt immunomodulacyjny i zwiększa przyleganie bakterii do urotelium⁽³⁰⁾. Glukozuria spowodowana przez inhibitory SGLT-2 tworzy środowisko, które sprzyja infekcjom w okolicy narządów płciowych, co może być prekursorem rozwoju FG. Dlatego ważne jest, aby zdawać sobie sprawę z potencjalnych poważnych powikłań związanych z leczeniem inhibitorami SGLT-2 i zachować ostrożność w doborze leków w grupie predysponowanych pacjentów. Jeśli u chorego podejrzewa się FG, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami SGLT-2 oraz wdrożyć antybiotykoterapię empiryczną i – w razie potrzeby – interwencję chirurgiczną.

Europejskie wytyczne nie zalecają stosowania leczenia wspomagającego u chorych z FG, z wyjątkiem metod wymaganych w kontekście innych objawów i stanu klinicznego⁽¹¹⁾. Jednak przegląd systematyczny dotyczący technik zamykania rany w obszarze narządów płciowych wykazał niskiej jakości dowody (na podstawie 16 serii przypadków pacjentów z FG) przemawiające za zamykaniem rany, pierwotnym lub wtórnym, w razie defektów moszny za pomocą płatów, przeszczepów skóry albo przedłużeniem poza mosznę jako dodatkowymi metodami leczenia⁽³¹⁾. W randomizowanym badaniu klinicznym z 2004 roku analizowano z kolei użyteczność opatrunków nasączonych miodem w leczeniu FG⁽³²⁾. Zostały one zastosowane u 14 osób ze względnie niewielkiej grupy 30 pacjentów. U 4 z 14 chorych stwierdzono pojawienie się zdrowej ziarniny w ciągu tygodnia, a u wszystkich – w ciągu 3 tygodni. Wskaźnik śmiertelności w tej podgrupie wyniósł 7,14%. W drugiej podgrupie znalazło się 16 pacjentów leczonych opatrunkami nasączonymi roztworem antyseptycznym – Edinburgh University's Solution of Lime (EUSOL). Zdrowa ziarnina pojawiła się w ciągu 4 tygodni, a wskaźnik śmiertelności wyniósł 12,5%. Hospitalizacja trwała średnio 28 dni w podgrupie leczonej opatrunkami z miodem i 32 dni w podgrupie leczonej

opatrunkami z EUSOL. W systematycznym przeglądzie badań opublikowanym w 2005 roku analizowano skuteczność HBOT. Terapia polegała na okresowym podawaniu 100-procentowego tlenu pod ciśnieniem przekraczającym ciśnienie atmosferyczne w ramach dodatkowego leczenia, towarzyszącego antybiotykoterapii. Wyniki były niespójne i niejednoznaczne⁽³³⁾. Niemniej inne badania sugerują potencjalne korzyści (większą skuteczność leczenia) z terapii tlenem podawanym pod ciśnieniem wyższym niż atmosferyczne. Badanie takie przeprowadzono niestety na małej grupie (16 pacjentów), porównywanej z grupą kontrolną (12 chorych), w której w leczeniu FG stosowano tylko standardowe procedury⁽³⁴⁾.

Z doświadczenia własnego, związanego z opieką nad chorymi z trudno gojącymi się i bardzo rozległymi ranami (w przebiegu FG kierowanymi z innych ośrodków w Polsce, w których wyczerpano możliwości leczenia), wynika, iż terapia hiperbaryczna (HBOT) oraz NPWT mogą powodować znaczną poprawę kliniczną. Dotychczasowe obserwacje naszego ośrodka pokazują, iż zastosowanie powyższych metod i współpraca w ramach interdyscyplinarnych zespołów, składających się z urologów, chirurgów i specjalistów w dziedzinie zakażeń narządu ruchu, przynoszą najlepsze efekty.

Jedną z możliwych metod oceny pacjentów z FG jest wykorzystanie skal, przykładowo skali ciężkości FG (FGSI)⁽³⁵⁾. Opiera się ona na dziewięciu parametrach: temperaturze ciała, częstości pracy serca, częstości oddechów, stężeniach sodu i potasu we krwi, stężeniu kreatyniny we krwi, hematokrycie, liczbie białych krwinek i stężeniu wodorowęglanów. Każdemu parametrowi przypisuje się punktację od 0 do 4, co daje łączną punktację w zakresie 0–36. Wynik poniżej 4 punktów jest uważany za mieszczący się w normie, natomiast przy wartości 9 szacowane prawdopodobieństwo zgonu wynosi 75%⁽³⁶⁾. FGSI ≤ 9 wiąże się z 78-procentową szansą na przeżycie⁽³⁶⁾. Należy zauważyć, że skala jest mało intuicyjna, a powyższe progi nie zostały potwierdzone w badaniach populacyjnych czy randomizowanych. Wyniki naszego badania również nie potwierdziły dokładności i znaczącej przydatności FGSI. Niemniej jednak nie osłabia to potencjału wykorzystania skali do przewidywania wyników leczenia pacjentów z FG.

Prospektywne badanie kohortowe wykazało, że wyniki oceny nasilenia choroby rzeczywiście pozwalają przewidzieć wyniki leczenia, ale nie są lepsze od systemów punktacji stosowanych do oceny intensywnej opieki⁽³⁷⁾. Ponadto wskaźniki umieralności dla FG zgłaszane we wcześniejszych pracach wynosiły 10% (z 650 przypadków), 7,5% (z 1641 przypadków) i 5% (z 9249 przypadków)^(38–40), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w naszym badaniu. We wszystkich przywołanych pracach podkreślono konieczność niezwłocznego użycia odpowiedniej grupy antybiotyków, co zdaje się mieć kluczowe znaczenie dla wyników leczenia i przeżywalności chorych. Ponieważ flora bakteryjna wywołująca FG ulega zmianom w zależności od regionu świata, empiryczne leczenie antybiotykami trzeba odpowiednio

dostosować. Jako że najczęstszym czynnikiem zakaźnym jest *Escherichia coli*, wczesna empiryczna terapia antybiotykowa (w Polsce) powinna być dobrana tak, aby docelowo wpływać na bakterie Gram-ujemne. Antybiotyki, na które prawdopodobnie wrażliwa jest bakteria *E. coli*, należy następnie skorygować na podstawie antybiogramu.

WNIOSKI

Kluczowymi aspektami leczenia FG są dokładna diagnoza oparta na objawach klinicznych oraz szybkie zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, przy czym antybiotykoterapię empiryczną należy poprzedzić posiewem z wymazu z rany (przed pierwszą dawką antybiotyku). Ze względu na postępującą lekooporność i różnice w zakresie rodzaju bakterii wywołujących FG w zależności od regionu świata antybiotykoterapia powinna być ukierunkowana na lokalnie występujące patogeny. Nie istnieją parametry kliniczne czy laboratoryjne, które pozwalałyby ustalić rokowanie i przewidzieć wyniki leczenia. Zakażenie wieloma rodzajami bakterii nie wpływa istotnie na pogorszenie rokowania i skuteczności leczenia w porównaniu z zakażeniem jednym patogenem.

MOCNE I SŁABE STRONY PRACY

Badanie było retrospektywne i opierało się na analizie dostępnych parametrów laboratoryjnych i klinicznych. Niewielka grupa badanych ograniczała opracowanie statystyczne. Jednakże FG to choroba rzadka, przez co większość badań prezentowanych w literaturze opiera się na podobnych lub mniejszych grupach. W dotychczasowych analizach nie skupiano się na obserwacji wpływu zakażeń jedno- i wielobakteryjnych, co czyni pracę oryginalną i wartościową.

Oświadczenie etyczne

Zgodnie z Ustawą z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne badanie to zostało zakwalifikowane jako badanie obserwacyjne, nieinterwencyjne. Oznacza to, że: 1) produkty lecznicze będą stosowane w sposób określony przez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu; 2) kwalifikacja pacjenta do grupy stosującej określoną strategię leczenia nie wynika z protokołu badania, ale zostanie osiągnięta zgodnie z obowiązującą praktyką medyczną; 3) żadne dodatkowe procedury diagnostyczne i monitorujące nie zostaną zastosowane wobec pacjenta. Ponadto badacze nie przekazali organizatorowi danych osobowych obserwowanych pacjentów. W związku z powyższym badanie nie wymagało zgody Komisji Bioetycznej ani rejestracji w Centralnym Rejestrze Badań Klinicznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

Oświadczenie o dostępności danych

Wszystkie odpowiednie i istotne dane zostały zamieszczone w manuskrypcie. Ze względu na ochronę prywatności i aspekty etyczne pewne zanonimizowane dane mogą zostać przedstawione po uzyskaniu pisemnego wniosku.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: AG, TZ. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: AG, LM. Analiza i interpretacja danych: AG, ADD, LM. Napisanie artykułu: AG, ADD, ACD, AG, TZ. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: AG, ADD, AG, TZ. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: AG, TS, TZ.

Piśmiennictwo

- Chennamsetty A, Khouardaji I, Burks F et al.: Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Ther Adv Urol* 2015; 7: 203–215.
- Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP et al.: Fournier's gangrene: population based epidemiology and outcomes. *J Urol* 2009; 181: 2120–2126.
- Shyam DC, Rapsang AG: Fournier's gangrene. *Surgeon* 2013; 11: 222–232.
- Rodríguez Alonso A, Pérez García MD, Núñez López A et al.: Gangrena de Fournier: aspectos anatómo-clínicos en el adulto y en el niño. Actualización terapéutica [Fournier's gangrene: anatomical-clinical features in adults and children. Therapy update]. *Actas Urol Esp* 2000; 24: 294–306.
- Montoya Chinchilla R, Izquierdo Morejon E, Nicolae Pietricică B et al.: Gangrena de Fournier. Análisis descriptivo de 20 casos y revisión de la bibliografía científica [Fournier's gangrene. Descriptive analysis of 20 cases and literature review]. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 873–880.
- Creedon M, O'Gorman C, McDonnell C et al.: Fournier's gangrene associated with SGLT-2 inhibitor use. *Ir Med J* 2022; 115: 701.
- Ellegård L, Prytz M: Fournier's gangrene under SGLT-2 inhibitor therapy: a literature review and case report. *Int J Surg Case Rep* 2020; 77: 692–694.
- Serrano Olave A, Bueno Moral AI, Martínez Bañón C et al.: Fournier's gangrene under sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors therapy in gynecological patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 6261.
- Leslie SW, Rad J, Foreman J: Fournier gangrene. 2023 May 30. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2023 Jan–.
- Eke N: Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87: 718–728.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10–e52.
- Bollag U: Studies into the incidence of carriers of enteropathogenic *E. coli*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978; 72: 588–591.
- Mueller M, Tainter CR: *Escherichia coli* infection. 2023 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2023.
- Radcliffe RS, Khan MA: Mortality associated with Fournier's gangrene remains unchanged over 25 years. *BJU Int* 2020; 125: 610–616.
- Benjelloun el B, Souiki T, Yakla N et al.: Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. *World J Emerg Surg* 2013; 8: 13.
- Altarc S, Katusin D, Crnica S et al.: Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients. *Urol Int* 2012; 88: 289–293.
- Sallami S, Maalla R, Gammoudi A et al.: Fournier's gangrene: what are the prognostic factors? Our experience with 40 patients. *Tunis Med* 2012; 90: 708–714.
- Martinschek A, Evers B, Lampl L et al.: Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients. *Urol Int* 2012; 89: 173–179.

20. Ruiz-Tovar J, Córdoba L, Devesa JM: Prognostic factors in Fournier gangrene. *Asian J Surg* 2012; 35: 37–41.
21. Yilmazlar T, Gulcu B, Isik O et al.: Microbiological aspects of Fournier's gangrene. *Int J Surg* 2017; 40: 135–138.
22. Bjurlin MA, O'Grady T, Kim DY et al.: Causative pathogens, antibiotic sensitivity, resistance patterns, and severity in a contemporary series of Fournier's gangrene. *Urology* 2013; 81: 752–758.
23. Castillejo Becerra CM, Jaeger CD, Rose JR et al.: Microorganisms and antibiogram patterns in Fournier's gangrene: contemporary experience from a single tertiary care center. *J Urol* 2020; 204: 1249–1255.
24. Lauerma MH, Kolesnik O, Sethuraman K et al.: Less is more? Antibiotic duration and outcomes in Fournier's gangrene. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83: 443–448.
25. Archer MI: Diabetes mellitus and Fournier's gangrene. *Diabet Med* 1986; 3: 268–269.
26. Liu J, Li L, Li S et al.: Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 2824.
27. U.S. Food and Drug Administration: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>.
28. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C et al.: Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019; 170: 764–769.
29. Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F et al.: Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7: e000725.
30. Chowdhury T, Gousy N, Bellamkonda A et al.: Fournier's gangrene: a coexistence or consanguinity of SGLT-2 inhibitor therapy. *Cureus* 2022; 14: e27773.
31. Karian LS, Chung SY, Lee ES: Reconstruction of defects after Fournier gangrene: a systematic review. *Eplasty* 2015; 15: e18.
32. Haidari M, Nazer MR, Ahmadijad M et al.: Honey in the treatment of Fournier's gangrene as an adjuvant: a cross sectional study. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 571–573.
33. Jallali N, Withey S, Butler PE: Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2005; 189: 462–466.
34. Li C, Zhou X, Liu LF et al.: Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. *Urol Int* 2015; 94: 453–458.
35. Doluoğlu ÖG, Karagöz MA, Kılınç MF et al.: Overview of different scoring systems in Fournier's gangrene and assessment of prognostic factors. *Turk J Urol* 2016; 42: 190–196.
36. Laor E, Palmer LS, Tolia BM et al.: Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J Urol* 1995; 154: 89–92.
37. Roghmann F, von Bodman C, Löffenberg B et al.: Is there a need for the Fournier's gangrene severity index? Comparison of scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *BJU Int* 2012; 110: 1359–1365.
38. Furr J, Watts T, Street R et al.: Contemporary trends in the inpatient management of Fournier's gangrene: predictors of length of stay and mortality based on population-based sample. *Urology* 2017; 102: 79–84.
39. Kim SY, Dupree JM, Le BV et al.: A contemporary analysis of Fournier gangrene using the National Surgical Quality Improvement Program. *Urology* 2015; 85: 1052–1057.
40. Sorensen MD, Krieger JN: Fournier's gangrene: epidemiology and outcomes in the general US population. *Urol Int* 2016; 97: 249–259.