
Deze aanvullende informatie is zoals aangeleverd door de auteurs; ze is niet inhoudelijk of taalkundig bewerkt door de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Supplement: Additionele achtergrondinformatie invasieve Streptokokkeninfecties

Klinische les: Groep A – invasieve Streptokokkeninfecties in Nederland

iGAS Collaborator Group

Collaborators

Natalie V.S. Vinkeles Melchers*, Femke Nawijn, Lidewij W. Rümke, Laura M.L. Dix, Stefan M.T. Vestjens, Falco Hietbrink, Raïssa Tjon-Kon-Fat, Ellen Verspui-van der Eijk, Brechje de Gier, Bart J.M. Vlamincx, Caner Içli, Marjolijn S.W. Quaak, Elisabeth (Inge) G.W. Huijskens

Sectie 1. Groep A – invasieve Streptokokkeninfecties

Groep A-streptokokken (GAS) infecties worden veroorzaakt door de grampositieve bacterie *Streptococcus pyogenes*. Besmetting kan plaatsvinden via druppelinfectie vanuit de keel en via (in)direct contact met geïnfecteerde personen.^{1,2} GAS behoort tot de hemolytische streptococci, die worden ingedeeld volgens de Lancefield classificatie. -Een schematisch overzicht toont de verschillende varianten (**Tabel S1**).

Het genus *Streptococcus* omvat meer dan 30 species, waarvan Groep A streptokokken (*S. pyogenes*), Groep B streptokokken (*S. agalactiae*), en *Streptococcus pneumoniae* de meeste humane infecties veroorzaken. De Lancefield groepen C tot H en K tot V als ook de α -hemolytische streptococci zijn in mindere mate infectieus.³ GAS, een β -hemolytische streptokok, veroorzaakte in 2019 bij ten minste 700 miljoen mensen milde tot invasieve ziekte (2019 data⁴).

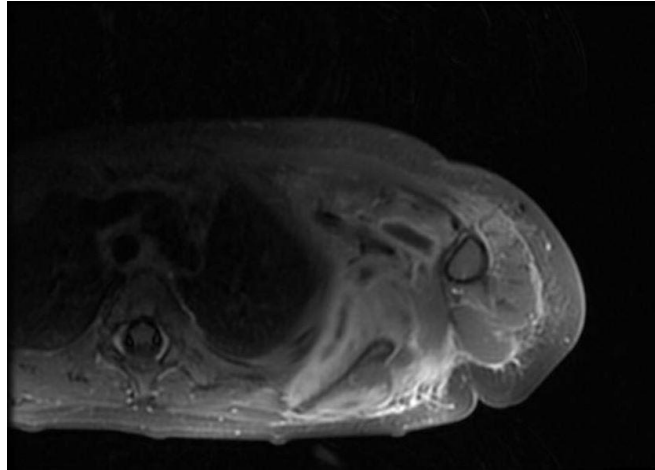
Tabel S1. Schematisch overzicht van alle bacteriële subvarianten van streptococceen-infecties.^{3,5}

Lancefield Groep	Bacterie	Species /subvarianten	Voornaamste host(s)	Normale lichamelijke flora	Veel voorkomende klinische presentaties
Groep A	<i>Streptococcus pyogenes</i> (GAS)	M types (>180)	Mens	Keelholte, huid, anus	Faryngitis, roodvonk, cellulitis, pneumonie, reumatische koorts, puerperale sepsis, necrotiserende fasciitis/myositis, meningitis, streptokokken toxische shocksyndroom (STSS)
Groep B	<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	Serotypen (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, en VIII)	Mens, koeien	Maag-darmkanaal, urogenitaal kanaal	Puerperale sepsis, endocarditis, neonatale sepsis, meningitis, osteomyelitis, pneumonie
Groep C en Group G	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (SDSE)	M types	Paarden, varkens, mens	Keelholte, huid, maag-darmkanaal, urogenitaal kanaal	Wond infecties, puerperale sepsis, cellulitis, sinusitis, endocarditis, hersenabces, sepsis, opportunistische infecties
Serotype 2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>100 subtypen	Mens	Nasopharynx	Pneumonie, bacteremia, meningitis, pericarditis, endobronchiale obstructie
Groep D-H, K-V en α-hemolytische streptococcus	Onder andere: <i>Streptococcus mutans</i> Xc <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Streptococcus salivarius</i>	-	Varkens, Honden, Koeien	o.a. Bovenste luchtwegen, genitale kanaal, huid	o.a. Hersen- en leverabcessen, endocarditis, sepsis, meningitis, urineweginfecties

Sectie 2. Extra figuur bijhorende bij de casuïstiek

De MRI scan van patiënte D toonde uitgebreid oedeem en multipele, niet-vervloeiende vochtcollecties in meerdere spieren met betrokkenheid van de bursa subacromialis en de bursa subdeltoidea passend bij streptokokken pyomyositis (**Figuur S1**).

Figuur S1. MRI van patiënte D met een transversale doorsnede van de thorax met meerdere abscessen in de spiermusculatuur.



Sectie 3. Meldingsplicht voor GAS

Meldingsplichtige infectieziekten zijn opgenomen in de Wet publieke gezondheid (Wpg) onder de groepen A, B1 en B2. Groep C wordt vastgesteld bij Algemene Maatregel van Bestuur (opgenomen in het Besluit publieke gezondheid). De volgende ziektebeelden van invasieve GAS-infecties vallen onder de meldingsplicht groep B2 sinds 2008: fasciitis necroticans (tegenwoordig NWDI genoemd), STSS en puerperale koorts.¹ Een infectie met invasieve GAS wordt door de behandelend arts en het laboratorium binnen één werkdag gemeld aan de regionale GGD. Volgens de Wpg zal de GGD de casus binnen drie dagen aan het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM melden. Een casus is meldingsplichtig wanneer een persoon één of meerdere van de volgende kenmerken heeft: koorts binnen drie weken post-partum (puerperale koorts), in combinatie met het aantonen van *S. pyogenes* in materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats óf uit de tractus urogenitalis; STSS of NWDI in combinatie met het aantonen van *S. pyogenes* in materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats of materiaal afkomstig uit een normaal niet steriele plaats in combinatie met het ontbreken van een ander micro-organisme dat het klinisch beeld kan verklaren.¹ Puerperale koorts valt mede onder de meldingsplicht omdat de infectie na een bevalling, een abortus of na een gynaecologische ingreep (zoals een curettage), mogelijk veroorzaakt kan zijn door de introductie van een GAS-stam door een hulpverlener (zoals een

verloskundige of gynaecoloog).¹ STSS en NWDI vallen onder de meldingsplicht omdat deze ernstige ziektebeelden vaak gepaard gaan met een agressieve, invasieve GAS-stam. Hierbij is het voor de patiënt van cruciaal belang dat direct met antibiotica wordt gestart, of chirurgisch debridement indien nodig.

De GGD voert naar aanleiding van een melding bron- en contactonderzoek uit. Bij ernstige invasieve GAS infecties dienen gezinscontacten (partner en kinderen) binnen zeven dagen na het contact met de index-patiënt profylactisch behandeld te worden. De meldingsplicht zorgt ervoor dat de regionale GGD direct wordt ingeschakeld.⁶

Sectie 4. Verheffing van meldingsplichtige invasieve GAS-infecties

Sinds maart 2022 is er een toename van meldingsplichtige invasieve GAS-infecties in Nederland, volgens cijfers van het RIVM (**Figuur 1**, manuscript). Een historische landelijke Nederlandse surveillancestudie (1994-2003) ontdekte een invasieve GAS-incidentie variërend van 2,0 tot 4,0 per 100.000 persoonsjaren met seizoenspieken.⁷ In hoge inkomenslanden is de incidentie van invasieve GAS gemeten op 0.04 per 1.000 persoonsjaren (95%CI: 0.02-0.06) onder kinderen tussen 0 tot 5 jaar, en onder zwangere vrouwen en de postpartum periode op 0.12 per 1.000 persoonsjaren (95%CI: 0.11-0.14), volgens uitkomsten van een meta-analyse.⁸ Ook lijkt er een toename in het aantal niet-meldingsplichtige GAS-infecties, hoewel deze niet standaard worden gerapporteerd aan GGD'en en het RIVM.

Sectie 5. Klassiek beloop en klinische presentaties van meldingsplichtige invasieve GAS

GAS wordt onderverdeeld in subtypen op basis van het M-eiwit en de nucleïnezuur sequentie van het *emm* gen dat voor het M-eiwit codeert.⁹ Vooral typen M1 en M3 zijn geassocieerd met ernstige invasieve GAS-infecties zoals NWDI en STSS.¹⁰

Necrotiserende weke delen infectie (NWDI)

NWDI (vaak fasciitis necroticans genoemd) is een snel progressief necrotiserende ontstekingsproces van onderhuids weefsel, dat wordt gekenmerkt door fasciitis, gevolgd door vasculaire trombose leidend tot necrose van de fascie en omliggende weefsels. Patiënten presenteren zich in de helft van de gevallen met snel uitbreidende erytheem en hevige pijn, wat kan onttaarden in septische shock. Bij verslechtering moet men denken aan een escalatie binnen een aantal uren, geen minuten (zoals bij gasgangreen) of dagen (zoals bij andere weke-delen-infecties). Maar ook een trager beloop en mildere symptomen zijn mogelijk. In een laat stadium

van fasciitis ontstaat ook necrose van de subcutis en cutis. Een NWDI kan zowel mono-microbieel (GAS of *Staphylococcus aureus*) als poly-microbieel zijn. In Nederland wordt 34-42% van de NWDI veroorzaakt door GAS-infecties.¹¹ Bij kinderen is er een associatie tussen een varicella-zoster infectie en het ontstaan van GAS NWDI.^{12,13}

Streptokokken toxische shocksyndroom

Streptokokken Toxic shock Syndroom (STSS) is een acute, toxine-gemedieerde ziekte, vaak resulterend in multi-orgaanfalen. GAS beschikt over diverse -virulentiefactoren, waaronder bacteriële exoproteïnen die als superantigenen werken en zo tot ernstige hypotensie en multi-orgaanfalen kunnen leiden.^{14,15,16} Bij STSS produceert de GAS, met name subtype M1 en M3, diverse virulente exotoxines (zoals streptolysine O en superantigenen^{17,18}) die het immuunsysteem hyperstimuleren.^{9,14,19} De expressie van het M-eiwit verbetert de overleving van GAS binnen de gastheer en ontwijkt het antimicrobiële peptide LL-37.^{10,17} Superantigenen zoals streptokokkenmitogeen exotoxine Z (SMEZ) zetten gespecificeerde T-celsubsets aan tot productie van pro-inflammatoire cytokines, waardoor capillaire vaten gaan lekken, hypotensie en uiteindelijk circulatoir falen ontstaat.^{14,18} Septische shock is een belangrijke voorspeller voor mortaliteit onder invasieve GAS-infecties.²⁰ Het risico op mortaliteit bij STSS wordt verder beïnvloed door de locatie van de infectie, co-morbiditeit, leeftijd, etniciteit en de tijd tot diagnose.^{21,22}

Puerperale koorts

Puerperale sepsis (kraamvrouwenkoorts) is een GAS-gemedieerde acute endometritis na bevalling, en kan in de eerste weken na bevalling voorkomen.^{1,23-25} De klinische presentatie bestaat uit hoge, piekende koorts en pijn onder in de buik. Met de juiste behandeling heeft puerperale koorts een goede prognose.²⁶ In uitzonderlijke gevallen gaat het ziektebeeld gepaard met STSS.²⁷

Sectie 6. Microbiologie

Een infectie met GAS wordt meestal gediagnosticeerd middels banale bacteriële kweek. Het is essentieel om spoedig potentieel geïnfecteerd lichaamsmateriaal af te nemen voor diagnostiek bij een verdenking op een GAS-infectie. Afhankelijk van de locatie van de infectie kan specifiek materiaal verkregen worden. Voor puerperale koorts kan een endometrium-aspiratie een nuttig snel diagnostisch hulpmiddel zijn.²⁸ Bij een NWDI kan een biopt of weefsel voor kweek ingestuurd worden. In het Grampreparaat is de bacterie te zien als paarse (grampositieve) kokken in ketens (**Figuur 4A**, manuscript). Bij bacteriële groei op een bloedagarplaat veroorzaken hemolytische

enzymen een heldere hof rondom de bacteriekolonie (**Figuur 4B**). Doorgaans groeit de bacterie binnen 24 uur. Wanneer de kweek geen groei laat zien (bijvoorbeeld door gebruik van antibiotica), kan moleculaire diagnostiek (PCR) helpen om de bacterie aan te tonen. Niet ieder laboratorium in Nederland beschikt over een PCR GAS. Daarnaast kan middels serologie een anti-streptolysine O-titer (AST) vanaf één week na infectie worden bepaald. Het Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM, Amsterdam UMC) kan PCR of AST GAS bepalen, gemiddeld binnen 7 dagen.²⁹ Ten behoeve van surveillance en onderzoek worden in Nederland alle invasieve GAS stammen opgestuurd voor typering naar het NRLBM. Daarnaast is belangrijk om te onderzoeken of patiënten aan elkaar gerelateerd zijn, of dat er sprake is van een uitbraak in een gesloten cluster (zoals zorg- of kraamafdeling).

Sectie 7. Medisch beleid van GAS-infecties

Het eerste keuze middel bij behandeling van invasieve GAS-infecties is (benzyl)penicilline. In Nederland komt penicilline resistentie niet voor,³¹ maar in andere Europese landen (o.a. Frankrijk, Italië) is dit wel beschreven.³²⁻³⁴ Om de toxine productie te remmen wordt vaak clindamycine toegevoegd. Helaas wordt er een stijgende clindamycine resistentie tot wel 15% gerapporteerd, met name in Amerika.³⁵ Er zijn op dit moment klinische trials gaande naar de effectiviteit van hyperbare zuurstof bij GAS NWDI.³⁰

Referenties

1. RIVM. LCI RIVM Richtlijnen. [Available at: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/groepstreptokokkeninfectie>; Accessed on: 21-06-2022].
2. Brouwer S, Barnett TC, Rivera-Hernandez T, Rohde M, Walker MJ. *Streptococcus pyogenes* adhesion and colonization. FEBS Lett. 2016;590(21):3739–57.
3. Kliegman RM, St. Geme J. (2019) Nelson Textbook of Pediatrics. p. 2-Volume, 21st Editie.
4. Ferretti J, Köhler W, Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. (2016) History of Streptococcal research. In: "*Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations". Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center.
5. Zorzoli A, Meyer BH, Adair E, Torgov VI, Veselovsky V V., Danilov LL, et al. Group A, B, C, and G Streptococcus Lancefield antigen biosynthesis is initiated by a conserved α -D-GlcNAc- β -1,4-L-rhamnosyltransferase. J Biol Chem. 2019;294(42):15237–56.
6. van Vliet JA. Geschiedenis van de meldingsplicht. Tijdschr voor Infect. 2009;4(2):51–60.
7. Vlamincxx BJM, van Pelt W, Schouls LM, van Silfhout A, Mascini EM, Elzenaar CP, et al. Long-term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994–2003. Clin Microbiol Infect. 2005;11(3):226–31.
8. Sherwood E, Vergnano S, Kakuchi I, Bruce MG, Chaurasia S, David S, et al. Invasive group A streptococcal disease in pregnant women and young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2022;22(7):1076–88.
9. Kanwal S, Vaitla P. *Streptococcus Pyogenes*. StatPearls. 2022; NBK554528.
10. Cole JN, Pence MA, von Köckritz-Blickwede M, Hollands A, Gallo RL, Walker MJ, et al. M protein and hyaluronic acid capsule are essential for in vivo selection of covRS mutations characteristic of invasive serotype M1T1 group A Streptococcus. MBio. 2010;1(4).
11. Nawijn F, de Gier B, Brandwagt DAH, Groenwold RHH, Keizer J, Hietbrink F. Incidence and mortality of necrotizing fasciitis in The Netherlands: the impact of group A Streptococcus. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1–10.
12. Coleman S. The association between varicella (chickenpox) and group A streptococcus infections in historical perspective. SAGE open Med. 2016;4:205031211665890.
13. Laupland K, Davies H, Low D, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. Pediatrics. 2000;105(5):E60.
14. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):264.
15. Miller JD. The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis. Surg Gynecol Obstet. 1983;157(3):197–200.

16. Rosseel B, Peters O, Van der Tempel G, Caes F, Wylock P. Fasciitis necroticans. *Acta Chir Belg.* 1986;86(1):52–6.
17. Norrby-Teglund A, Thulin P, Gan BS, Kotb M, McGeer A, Andersson J, et al. Evidence for superantigen involvement in severe group A streptococcal tissue infections. *J Infect Dis.* 2001;184(7):853–60.
18. Sriskandan S, Faulkner L, Hopkins P. Streptococcus pyogenes: Insight into the function of the streptococcal superantigens. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):12–9.
19. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):281–90.
20. Bruun T, Rath E, Bruun Madsen M, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, et al. Risk factors and predictors of mortality in streptococcal necrotizing soft-tissue infections: a multicenter prospective study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):293–300.
21. Strom MA, Hsu DY, Silverberg JI. Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA. *Microbiol Immunol.* 2017;61(11):463–73.
22. Factor SH, Levine OS, Schwartz B, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, et al. Invasive Group A Streptococcal Disease: Risk Factors for Adults. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(8):970–7.
23. Phillips C, Walsh E. Group A streptococcal infection during pregnancy and the postpartum period. *Nurs Womens Health.* 2020;24(1):13–23.
24. Demisse GA, Sifer SD, Kedir B, Fekene DB, Bulto GA. Determinants of puerperal sepsis among post partum women at public hospitals in west SHOA zone Oromia regional STATE, Ethiopia (institution BASEDCASE control study). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–6.
25. Dietz V, Derks JB, Mascini E., Bruinse HW. Een pseudo-epidemie van kraamvrouwenkoorts. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003 Dec;147(51):2505–8.
26. Rottenstreich A, Benenson S, Levin G, Kleinstern G, Moses AE, Amit S. Risk factors, clinical course and outcomes of pregnancy-related group A streptococcal infections: retrospective 13-year cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(2):251.e1-251.e4.
27. Vlamincx B, Van Pelt W, Schouls L, Van Silfhout A, Elzenaar C, Mascini E, et al. Epidemiological features of invasive and noninvasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 1992–1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(6):434–44.
28. Demisse GA, Sifer SD, Kedir B, Fekene DB, Bulto GA. Determinants of puerperal sepsis among post partum women at public hospitals in west SHOA zone Oromia regional STATE, Ethiopia (institution BASEDCASE control study). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(95).
29. Amsterdam UMC, Medische Microbiologie & Infectiepreventie, Nederlands Referentie Laboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM) [Available at: [9](http://amc.nl/web/specialismen/medische-microbiologie-infectiepreventie-1/medische-

</div>
<div data-bbox=)

- microbiologie-infectiepreventie-1/n. Accessed on: 12-10-2022].
30. A dosing study of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on epigenetic Aging (HBOT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05297019 [Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05297019>. Accessed on: 29-09-2022].
 31. de Greeff S, Schoffelen A, Verduin C. NethMap 2021. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2020 / MARAN 2021. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2020 [A. RIVM Rapport 2021-0062].
 32. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, Francois M, Van Den Abbeele T, et al. Emergence of macrolide resistant *Streptococcus pyogenes* strains in pediatric patients in France. *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(8):489–92.
 33. Creti R, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Recchia S, Alfarone G, et al. Emm Types, virulence factors, and antibiotic resistance of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates from Italy: What has changed in 11 years? *J Clin Microbiol*. 2007;45(7):2249–56.
 34. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Beekmann SE, Riahi F, Garcia-de-Lomas J, et al. Increasing telithromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(3):603–11.
 35. Lewis 2nd JS, Lepak AJ, Thompson 3rd GR, Craig WA, Andes DR, Sabol-Dzintars KE, et al. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1327–31.