



Evidence-based literatuuronderzoek

Voor de richtlijn Groep A-streptokokkeninfectie heeft de LCI een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Hieruit is een aantal uitgangsvragen geformuleerd waarna in Medline en in richtlijnen van meerdere landen is gezocht naar literatuur om deze te beantwoorden.

1. Welke groep A-streptokokkeninfecties moeten worden gezien als invasief?

Samenvatting onderzoek

Er is geen internationaal gebruikte definitie van een invasieve groep A-streptokokkeninfectie (iGAS-infectie). De twee meest voorkomende definities zijn:

- Isolatie van groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) uit een normaal steriel gebied en een klinisch bijpassend beeld.
- Isolatie van groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) uit een normaal steriel gebied en een klinisch bijpassend beeld

OF

Isolatie van groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) uit een normaal nonsteriel gebied bij Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) of fasciitis necroticans.

Ook over de klinisch bijpassende beelden bestaat geen consensus.

Overige overwegingen

In de huidige richtlijn staat geen duidelijke definitie van een invasieve infectie, wat leidt tot problemen in het interpreteren van de richtlijn en de te nemen maatregelen.

Invasiviteit wordt normaliter beschreven als bacteriële invasie van een 'normaal steriel gebied'. Welke gebieden steriel bevonden worden alvorens kolonisatie met een bacterie optreedt, zoals bijvoorbeeld een chirurgische wond, staat ter discussie. Er is consensus en accurate beschrijving nodig van welke patiëntmaterialen als steriel moeten worden beschouwd. (consensus)

Smith et al. verdelen de klinische presentatie van een iGAS-infectie in drie categorieën: STSS, fasciitis necroticans en infecties gekarakteriseerd door isolatie van *S. pyogenes* uit een normaal steriel gebied.[2] Dit is een complete definitie, die een breed scala aan focale infecties classificeert als invasief (bijvoorbeeld myositis, pneumonie, bacteriëmie met en zonder focus). In de literatuur worden de drie categorieën in verschillende combinaties gebruikt om iGAS-infectie te beschrijven en ook de twee meest voorkomende definities (zie boven) brengen geen duidelijkheid in de discussie.

Er is een internationaal geaccepteerde casusbeschrijving nodig, die bovengenoemde definities helder en ondubbelzinnig beschrijft. (consensus)

Aanbeveling

iGAS-infectie moet gedefinieerd worden als:

- Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS),
- of
- fasciitis necroticans,
- of
- isolatie van groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) uit een normaal steriel gebied in combinatie met een bijpassende infectie.

2. Welke meldingscriteria moeten worden gehanteerd?

Samenvatting onderzoek

In literatuur en nationale richtlijnen zijn geen eensluidende criteria opgesteld met betrekking tot de meldingsplicht.

Overige overwegingen

De nu gebruikte criteria zijn niet goed bruikbaar en leiden tot overrapportage. Met name onduidelijke formuleringen als 'ernstige' iGAS-infectie en 'opname op de IC met een GAS-infectie' zijn hier debet aan. Omdat het doel van de meldingsplicht is de meest gevaarlijke (extra virulente) bacteriële stammen tijdig te erkennen en daarop adequaat te reageren met maatregelen, is het zinvoller alleen gevallen van STSS en fasciitis necroticans te melden. (consensus).

In het geval van puerperale koorts hoeft het niet altijd te gaan om een extra virulente stam en zou er dus niet gemeld hoeven worden. Echter, omdat de GAS-stam mogelijk wordt geïntroduceerd door een hulpverlener (verloskundige, gynaecoloog) en er dus kans is op het verspreiden van de GAS door desbetreffende hulpverlener, dient puerperale koorts tevens gemeld te worden. In het geval van twee mogelijk gelieerde casussen dient het RIVM aanvullende maatregelen te nemen (zie overige maatregelen). (consensus).

Aanbeveling

Melding is verplicht wanneer:

Een persoon aan één (of meer) van de volgende kenmerken voldoet:

- Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS),
- fasciitis necroticans,
- puerperale koorts

in combinatie met één van de volgende criteria:

- aantonen van groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) in materiaal afkomstig uit een normaal steriele plaats,

of

- aantonen van groep A-streptokokken (*S. pyogenes*) in materiaal afkomstig uit een normaal niet-steriele plaats bij het ontbreken van een ander micro-organisme dat het klinisch beeld kan verklaren.

3. Welke criteria voor chemoprophylaxe moeten worden gehanteerd en welk middel heeft de voorkeur?

Overwegingen

In de literatuur bestaat verdeeldheid over de vraag hoe chemoprophylaxe toe te passen. Ook internationaal zijn er grote verschillen.[1, 3] Er is geen bewijs dat er een genetische component aanwezig is die de kans op een ernstige iGAS-infectie verhoogt.[4]

Antibiotische profylaxe is gewenst wanneer er sprake is van een ernstige ziekte, gedefinieerde risicogroepen kunnen worden geïdentificeerd en er een effectieve, veilige en betaalbare profylaxe beschikbaar is.[1]

Bij iGAS is er sprake van een ernstige ziekte, waarbij meerdere risicogroepen kunnen worden beschreven (door CDC, zie [1]). Bij een iGAS-infectie is het risico van transmissie naar een huishoudcontact 19 tot 200 keer groter dan in de algemene bevolking [5, 6], maar bewijs voor



een genetische component is er niet.[4] Bij personen die meer dan 20 uur met een index hebben doorgebracht, blijken de dragerschappercentages hoger te zijn.[2]

De effectiviteit van chemoprophylaxe in het verwijderen van GAS uit de bovenste luchtwegen is aangetoond door drie studies [7-9], maar er is geen bewijs dat chemoprophylaxe iGAS-infectie daadwerkelijk voorkomt.[2] Echter, er is nog nooit een iGAS-infectie beschreven bij personen die met chemoprophylaxe werden behandeld.[12,13]

Ernstige bijwerkingen bij het gebruik van chemoprophylaxe zijn zeldzaam, maar komen voor.[5] iGAS-infecties zijn ook zeldzaam, waardoor het geven van profylaxe aan huishoudcontacten het algehele antibioticagebruik niet dramatisch zal verhogen.[12] Toch wordt het 'number needed to treat' geschat op 2000.[2] Gezien de groeiende antimicrobiële resistentie in het algemeen, moet men alles in het werk stellen overbodig gebruik van antibiotica een halt toe te roepen.

De kosteneffectiviteit van chemoprophylaxe wordt geschat op \$ 13.500 (+/- €9.900) per secundaire casus, wat binnen de spreiding van overige publichealthmaatregelen ligt.[13] Het toepassen van verhoogde alertheid ('raised awareness'), zoals nu al gebeurt bij nauwe contacten, veroorzaakt minder onrust dan het geven van chemoprophylaxe. (consensus)

Welke antibiotica zijn geschikt?

Er zijn drie mogelijkheden voor chemoprophylaxe: clindamycine, azitromycine en de combinatie rifampicine/penicilline. Er zijn weinig gegevens bekend over de optimale keuze van chemoprophylaxe. Wat effectiviteit betreft is er geen rechtstreekse vergelijking tussen de verschillende regimes gepubliceerd.

De combinatietherapie rifampicine/penicilline is effectiever gebleken dan penicilline-monotherapie voor het eradiceren van GAS-dragerschap. [7,10] Een gerandomiseerde studie onder 48 gezonde kinderen laat echter superioriteit van clindamycine zien ten opzichte van de combinatie van penicilline/rifampicine. [9] Azithromycine en clindamycine zijn beide effectief gebleken voor de eradicatie van GAS-dragerschap. [2,11]

Resistentie verkregen uit ISIS, is zowel voor azitromycine als clindamycine rond de 3%. Resistentie tegen penicilline is nog nooit aangetoond. Over rifampicine zijn geen Nederlandse resistentie gegevens bekend.

Azitromycine wordt aanbevolen als eerste keus, vanwege de gelijkwaardige effectiviteit in de behandeling van GAS-dragerschap, het gunstige bijwerkingsprofiel, het doseringsgemak en de lage kosten. Clindamycine kan maag-darmklachten veroorzaken, waaronder milde tot ernstige diarree en heeft een beperktere beschikbaarheid van kinddoseringen.

Profylaxe tijdens de zwangerschap en borstvoeding

In de registratieteksten wordt maar beperkte informatie vermeld over de veiligheid van clindamycine en azitromycine tijdens de zwangerschap. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Gezien de beperkte evidence van profylaxe voor het voorkomen van secundaire GAS-infecties zal bij zwangeren een individuele afweging moeten worden gemaakt tussen de meerwaarde van profylaxe en de mogelijke schade voor het ongeboren kind. Clindamycine passeert de placenta, maar kan veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap (bewijskracht niveau A). [15-17] Clindamycine gaat over in de moedermelk in hoeveelheden waarbij een effect op de pasgeborene niet kan worden uitgesloten. [14]

Azitromycine passeert de placenta en is daarmee niet veilig bevonden voor zwangeren. De veiligheid van azitromycine bij het geven van borstvoeding is niet vastgesteld en wordt om die reden afgeraden. [14] Beperkingen voor het gebruik tijdens de zwangerschap gelden ook voor rifampicine (bewijskracht niveau C). Toch wordt bij tuberculosebehandeling in het algemeen geadviseerd het gebruik tijdens de zwangerschap te continueren. Gebruik tijdens de laatste

weken van de zwangerschap kan postnatale bloedingen bij moeder en pasgeborene veroorzaken. Rifampicine gaat over in de moedermelk, toch kan het zonder bezwaar tijdens borstvoeding gegeven worden. [14] Penicilline kan zonder bezwaar aan zwangeren worden gegeven [14], maar is als monotherapie ongeschikt om dragerschap in de keel te bestrijden en daarmee secundaire GAS-infecties te voorkomen.

Aanbeveling

Chemoprofylaxe moet worden voorgeschreven aan huishoudcontacten, wanneer de index casus lijdt aan:

- STSS

en/of

- fasciitis necroticans

veroorzaakt door groep A-streptokokken (*S. pyogenes*).

Een huishoudcontact is een persoon die:

- meer dan 24 uur in hetzelfde huishouden als de index heeft doorgebracht gedurende de 7 dagen voor het begin van de klachten bij de index.[1]

Aanbeveling

- Azitromycine is een goede eerste keuze als chemoprofylaxe bij iGAS, tenzij er aangetoonde resistentie is tegen macroliden (erytromycine, claritromycine en azitromycine) of sprake is van zwangerschap
- Bij zwangerschap en lactatie zal er een individuele afweging moeten worden gemaakt tussen de meerwaarde van profylaxe en mogelijke schade voor het ongeboren kind. Indien wordt besloten tot profylaxe voor zwangeren lijkt clindamycine het meest geschikte middel.

4. Welke overige maatregelen moeten worden genomen?

Samenvatting onderzoek

Er zijn vele maatregelen (exclusief chemoprofylaxe) die internationaal en in de literatuur geadviseerd worden. De meest voorkomende zijn het introduceren van continue surveillance en het correct en volledig naleven van hygiëne- en infectieziekte richtlijnen.

Overige overwegingen

Naast het opvolgen van hygiëne- en infectieziekteprotocollen is de belangrijkste maatregel het verhogen van de alertheid op symptomen bij nauwe contacten van een indexcasus tot 30 dagen na het begin van de ziekte. (consensus)

Deze maatregel heeft zijn plaats al gevonden in de huidige richtlijn.

Daarnaast dienen er aanvullende maatregelen te worden genomen in geval van puerperale koorts. Ten eerste dient dit gemeld te worden (zie punt 2). Wanneer er vervolgens twee mogelijk gerelateerde cases gerapporteerd zijn, dient het LCI in samenwerking met de meldende GGD(en) te proberen een gezamenlijke bron te identificeren. Dit wil zeggen dat men onderzoekt of de twee cases een gemeenschappelijke factor hebben, bijvoorbeeld eenzelfde kraamverzorgende, verloskundige of gynaecoloog die de bevalling heeft begeleid. Mocht dit zo zijn, dan dient deze hupverlener gescreend te worden met swabs van neus, keel



en perineum/vagina. Wanneer één van deze swabs positief is, krijgt de hulpverlener een antibioticakuur ter eradicatie van de GAS en een dringend advies tot een werkverbod tot 24 uur na start van de behandeling. Bij een dergelijke uitbraak behoren de bovengenoemde protocollen extra aandacht te krijgen. (consensus, zie ook figuur 1)

In de literatuur en richtlijnen wordt er geen duidelijke verantwoordelijke voor het uitvoeren van de melding en de maatregelen aangewezen. Voor de continuïteit van zorg en het correct naleven van de richtlijn is het verstandig een beroepsgroep aan te wijzen die dit coördineert. (consensus)

Aanbeveling

- Het correct en volledig naleven van hygiëne- en infectieziekteprotocollen, met name wanneer er een casus van iGAS wordt gediagnosticeerd.
- Het handhaven van het verhogen van de alertheid op symptomen bij nauwe contacten tot 30 dagen na begin van de symptomen bij een index.
- Bij twee mogelijk gerelateerde cases van puerperale koorts:
 - een gezamenlijke bron achterhalen of uitsluiten;
 - bij een hulpverlener die mogelijk de bron is swabs van neus, keel en perineum/vagina afnemen;
 - bij een positieve uitslag antibiotica voorschrijven en een dringend advies tot een werkverbod van 24 uur uitvaardigen.
- Het aanwijzen van een groep artsen verantwoordelijk voor het uitvoeren van de richtlijn.

Literatuur

1. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35(8):950-9.
2. Smith A et al. Invasive group A streptococcal disease: should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? *Lancet Infect Dis* 2005;5(8):494-500.
3. Public Health Agency of Canada, Guidelines for the prevention and control of invasive group A streptococcal disease. *CCDR* 2006;32(S2):1-26.
4. Kotb M et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med* 2002;8(12):1398-404.
5. Davies HD et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(8):547-54.
6. Robinson KA et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;9(4):443-7.
7. Chaudhary S et al. Penicillin V and rifampin for the treatment of group A streptococcal pharyngitis: a randomized trial of 10 days penicillin vs 10 days penicillin with rifampin during the final 4 days of therapy. *J Pediatr* 1985;106(3):481-6.
8. Morita JY et al. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(1):41-6.
9. Tanz RR et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1991;119:123-8.
10. Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, Willert C, Yogev R. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985;106:876-80.

11. Putnam SD, Gray GC, Biedenbach DJ, Jones RN. Pharyngeal colonization prevalence rates for *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* in a respiratory chemoprophylaxis intervention study using azithromycin. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(1):2-8.
12. Vlamincx B. and Schellekens J. Invasive group A streptococcal infections and prophylaxis to contacts *Tijdschr Infectie* 2007;2(5):162-7.
13. Husain E. et al. Invasive group A streptococcus in two siblings: a case for antibiotic prophylaxis of close contacts. *Can Commun Dis Rep* 2001;27(17):141-6.
14. *Het Farmacotherapeutisch Kompas*, editie 2011.
15. *Informatorium Medicamentorum* 2009, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag.
16. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Briggs G. Freeman RK, 2011, 9th edition.
17. Schaeffer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2007.