



Onderbouwing

1. Wat is de indicatie van chemoprophylaxe en wat is de 'number needed to treat' (NNT)?

Onderbouwing literatuur

In de literatuur bestaat verdeeldheid over de vraag of en hoe chemoprophylaxe bij invasieve groep A-streptokokken (GAS) toegepast dient te worden. Ook internationaal zijn er grote verschillen (o.a. CDC/CID 2002, UKHSA 2021). Er is geen bewijs dat er een genetische component aanwezig is die de kans op een ernstige invasieve GAS-infectie verhoogt (Kotb 2002). Antibiotische profylaxe is gewenst wanneer er sprake is van een ernstige ziekte, er onder de contacten gedefinieerde risicogroepen kunnen worden geïdentificeerd en er een effectieve, veilige en betaalbare profylaxe beschikbaar is (CDC/CID 2002). Bij invasieve GAS is er sprake van een ernstige ziekte, waarbij meerdere risicogroepen kunnen worden beschreven (o.a. ouderen, zwangere- of postpartum vrouwen, kinderen met waterpokken) (UKHSA 2021). Er zijn echter ook nadelen aan de verstrekking van chemoprophylaxe zoals bijwerkingen van de gegeven antibiotica (die in zeer zeldzame gevallen ernstig zijn, Kahn 2022) en inductie van resistentie.

Het risico op een secundaire invasieve GAS-infectie na huishoudcontact met een patiënt met invasieve infectie is 229-2011 maal hoger dan bij de algemene populatie op basis van 4 studies in Canada, VS, UK en Australië (reviewed door Laho 2021). Dit risico is vooral verhoogd in de eerste 7 dagen na het laatste contact met de index, maar blijft 30 dagen verhoogd.

De effectiviteit van chemoprophylaxe in het verwijderen van GAS uit de bovenste luchtwegen is aangetoond (McGuire 2022), maar het daadwerkelijk voorkómen van een invasieve GAS-infectie is moeilijker te onderzoeken. Er zijn wel vier artikelen die beschrijven dat geen secundaire gevallen voorkomen onder huishoudcontacten van invasieve GAS-cases na starten van profylaxe tijdens een uitbraak (reviewed door Kahn 2022). Eén studie kwantificeerde deze data: bij een invasieve GAS-uitbraak bij 6 daklozen opvangcentra daalde de incidentie significant van 1.5/1000 personen naar 0.2/1000 personen (Mosites 2018).

De *numbers needed to treat* (NNT) om een secundaire invasieve GAS te voorkomen is berekend in een retrospectieve studie op basis van surveillance en *case management*-data (Mearkle 2017). De theoretische NNT's waren 271 in de algemene populatie, 82 voor personen van >75 jaar en 50 in moeder-neonaatkoppels. De NNT's zijn berekend met de aanname dat profylaxe tijdig en effectief is. Daarentegen laat het artikel zien dat in 8 van de 24 huishoudclusters de primaire en secundaire casus op hetzelfde moment opgenomen worden in het ziekenhuis. In deze situaties kan profylaxe niet gegeven worden. Als deze clusters niet worden meegenomen in de berekening, dan is het NNT voor huishoudcontacten 407. Een andere studie uit de VS waarin uit 5416 cases 9



huishoudclusters zijn geïdentificeerd, berekende een veel hogere NNT van 1022, weer met de aannames van tijdigheid en effectiviteit (Adebanjo 2020).

Overwegingen

In het responsteam van 13 januari 2023 als reactie op de verheffing van invasieve GAS zoals gezien per 2022 is besloten de meldingsplicht en de chemoprofylaxe uit te breiden naar huishoudcontacten van alle gevallen van invasieve GAS en puerperale koorts en/of -sepsis met de onderstaande argumentatie. Het effect van deze maatregel zal in juni 2023 worden geëvalueerd.

- De beschreven literatuur is op basis van chemoprofylaxe van alle invasieve GAS, niet alleen bij fasciitis necroticans en STSS, zoals in Nederland tot januari 2023 werd toegepast.
- Alhoewel vergelijkende studies ontbreken ten aanzien van de preventie van invasieve GAS, zijn er meerdere artikelen die geen secundaire gevallen beschrijven onder huishoudcontacten na het starten van chemoprofylaxe. De NNT kan sterk variëren afhankelijk van de geselecteerde populatie waarbij dit het laagst is bij ouderen en moeder-neonaatkoppels.
- De verheffing van eind 2022 wordt vooral bij volwassenen met invasieve GAS voor een opvallend aandeel veroorzaakt door *S. pyogenes* M1_{UK}, mogelijk verklaard door toegenomen toxineproductie of transmissie van dit specifieke type (Lynskey 2019).
- In de verheffing van 2022 worden verschillende gevallen van secundaire invasieve GAS herkend die tot januari 2023 buiten de criteria voor profylaxe vielen.
- Door chemoprofylaxe aan te bieden aan alle huishoudcontacten in plaats van alleen de hoog-risicocontacten wordt infectie van hoog-risicocontacten via een derde persoon binnen één huishouden voorkómen (CDC/CID2002).

Aanbeveling

In alle gevallen van invasieve GAS-infecties en puerperale koorts en/of sepsis:

- dienen alle huishoudcontacten of daarmee vergelijkbare contacten zo snel mogelijk chemoprofylaxe aangeboden te krijgen.
- dienen alle nauwe contacten, alsmede huishoudcontacten, te worden geïnformeerd en geadviseerd om bij klachten die kunnen passen bij een GAS-infectie snel medische hulp te zoeken, zodat laagdrempelig antibiotische (vroeg-)behandeling ingezet kan worden.

2. Welke antibiotica zijn geschikt als chemoprofylaxe?

Er zijn drie mogelijkheden voor chemoprofylaxe: clindamycine, azitromycine en de combinatie rifampicine/penicilline. Er zijn weinig gegevens bekend over de optimale keuze van chemoprofylaxe. 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 (Chaudhary 1985, Tanz 1985). Een gerandomiseerde studie onder 48 gezonde kinderen laat echter superioriteit van clindamycine zien ten opzichte van de combinatie van penicilline/rifampicine (Tanz 1991). Azitromycine en clindamycine zijn beide effectief gebleken voor de eradicatie van GAS-dragerschap (Smith 2005, Putnam 2000).

Resistentie verkregen uit ISIS-AR, is zowel voor erytromycine (als indicatie voor macrolide-resistentie) als clindamycine rond de 9 à 11%. Resistentie tegen penicilline is nog nooit aangetoond. Over rifampicine zijn geen Nederlandse resistentiegegevens bekend.

Azitromycine wordt aanbevolen voor kinderen (≥ 1 maand) en volwassenen 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 kinderdoseringen.

Amoxicilline heeft bij pasgeborenen (< 1 maand) de voorkeur boven azitromycine vanwege het veiligheidsprofiel (vergroot risico op het ontwikkelen van een pylorushypertrofie bij azitromycine). Ook is er terughoudendheid met het adviseren van de toevoeging van rifampicine aan amoxicilline, om de antibiotische belasting van het ontwikkelende microbioom zo klein mogelijk te houden.

Met zowel amoxicilline als penicilline zijn in studies naar behandeling van keelinfecties en eradicatie van keeldragerschap daarna, goede resultaten bereikt (Kafetzis 2004, Takker 2003, Schaad 2002, Cohen 2002, Portier 2002, Makahit 2006) en er is tot op heden geen resistentie van groep A-streptokokken voor penicilline of amoxicilline gerapporteerd.

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. Bij zwangeren zal 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) (Informatorium, Briggs 2011, Schaeffer 2007). Clindamycine gaat over in de moedermelk in hoeveelheden waarbij een effect op de pasgeborene niet kan worden uitgesloten (fk.cvz). Azitromycine passeert de placenta en er wordt geadviseerd dit te gebruiken als eventuele voorkeursmiddelen niet gebruikt kunnen worden. Azitromycine gaat in geringe mate over in de moedermelk, maar kan waarschijnlijk veilig gebruikt worden gezien er geen ernstige bijwerkingen waargenomen zijn bij zuigelingen en er waarschijnlijk geen klinisch relevante spiegels bij zuigelingen worden opgebouwd (fk.cvz). 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 (fk.cvz).



Penicilline kan zonder bezwaar aan zwangeren worden gegeven (fk.cvz), maar is als monotherapie ongeschikt om dragerschap in de keel te bestrijden en daarmee secundaire GAS-infecties te voorkomen.

Aanbeveling

- Azitromycine is een goede eerste keuze als chemoprofylaxe bij iGAS voor kinderen (≥ 1 maand) en volwassenen, tenzij er aangetoonde resistentie is tegen macroliden (erytromycine, claritromycine en azitromycine) of sprake is van zwangerschap.
- Voor neonaten (< 1 maand) is het middel van 1e keus amoxicilline oraal (zie kinderformularium); azitromycine oraal is middel van 2e keus (zie kinderformularium).
- Bij zwangerschap en lactatie zal 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.

3. 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 infectieziekerichtlijnen.

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 en/of sepsis. Ten eerste dient dit gemeld te worden. Wanneer er vervolgens twee mogelijk gerelateerde cases gerapporteerd zijn, dient de 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 hulpverlener 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 invasieve GAS 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 en/of sepsis:
 - 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

- Adebajo T, Apostol M, Alden N et al. Evaluating Household Transmission of Invasive Group A Streptococcus Disease in the United States Using Population-based Surveillance Data, 2013-2016. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 17; 70(7): 1478-1481. doi: 10.1093/cid/ciz716.
- Briggs G, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 2011, 9th edition.
- 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. Farmacotherapeutisch Kompas Informatorium Medicamentorum 2009, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag.
- Khan F, Bai Z, Kelly S et al. Effectiveness and Safety of Antibiotic Prophylaxis for Persons Exposed to Cases of Invasive Group A Streptococcal Disease: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2022 May 12; 9(8): ofac244. doi: 10.1093/ofid/ofac244. eCollection 2022 Aug.
- 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.
- Laho D, Blumental S, Botteaux A et al. Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. *Front Pediatr*. 2021 Aug 20; 9: 697938. doi: 10.3389/fped.2021.697938. eCollection 2021
- Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK et al. Emergence of dominant toxigenic M1T1 Streptococcus pyogenes clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Nov; 19(11): 1209-1218. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30446-3. Epub 2019 Sep 10.



- McGuire E, Li A, Collin SM et al. Time to negative throat culture following initiation of antibiotics for pharyngeal group A Streptococcus: a systematic review and meta-analysis to inform public health control measures. MedRxiv 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.08.22282068>.
- Mearkle R, Saavedra-Campos M, Lamagni T et al. Household transmission of invasive group A Streptococcus infections in England: a population-based study, 2009, 2011 to 2013. Euro Surveill. 2017 May 11; 22(19):30532. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30532.
- Mosites E, Frick A, Gounder P, et al. Outbreak of invasive infections from subtype emm26.3 group A Streptococcus among homeless adults—Anchorage, Alaska, 2016–2017. Clin Infect Dis 2018; 66:1068–74
- 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.
- Schaeffer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2007.
- Smith A et al. Invasive group A streptococcal disease: should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? Lancet Infect Dis 2005; 5(8):494-500.
- Tanz RR et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. J Pediatr 1991; 119:123-8.
- 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.
- UKHSA 2021. UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings (publishing.service.gov.uk)