



# Groep A-streptokokkeninfectie Richtlijn

GAS

Roodvonk

Krentenbaard

Kraamvrouwenkoorts

## Samenvatting

**Verwekker:** Grampositieve bacterie *Streptococcus pyogenes*

**Besmettingsweg:** Via druppelinfectie (vanuit de keel) en via (in)direct contact, met name vanuit wonden van de handen.

**Incubatietijd:** Roodvonk: 2-7 dgn, faryngitis: meestal 2- 4 dgn, kraamvrouwenkoorts: dag 1 t/m 10 dg postpartum.

**Besmettelijke periode:** Ongecompliceerde, onbehandelde gevallen 10-21 dagen.

**Maatregelen:** Bron- en contactonderzoek, profylaxe op indicatie.

**Symptomen:** Respiratoire, oppervlakkige en diepe huidinfecties, invasieve infectie (o.a. puerperale sepsis, sepsis en septische shock). Complicaties; acuut reuma, acute poststreptokokkenglomerulonefritis.

**Let op: de geldigheidstermijn van deze richtlijn is verlopen. De informatie is mogelijk verouderd. De richtlijn zal worden herzien.**

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI en goedgekeurd Gezondheidsraad: december 2012

Wijzigingen:

- 6 november 2020: Onder 'Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten' gewijzigd: van 'STSS en fasciitis necroticans' naar 'STSS EN/OF fasciitis necroticans'.
- Oktober 2019: paragraaf diagnostiek aangepast, nieuwe paragraaf 'Typering voor bron- en contactonderzoek' met uitleg over typering en de rol ervan bij bron- en contactonderzoek; verzoek de GAS-isolaten van alle patiënten met puerperale koorts en -sepsis naar het referentielab te sturen voor een pilotperiode van 2 jaar.
- December 2016: de cumulatieve dosis azitromycine is aangepast onder Profylaxe.
- Juli 2016: de meldingscriteria zijn aangepast.
- Juni 2014: in Profylaxe is de maximumdosis antibioticum/dag voor kinderen toegevoegd.
- Februari 2013: tekstuele wijzigingen om de kernboodschap (alleen indicatie voor profylaxe bij STSS en fasciitis necroticans) tekstueel te ondersteunen. Ook is in Maatregelen is toegevoegd dat profylaxe alleen zinvol is indien toegediend binnen 7 dagen na het contact met de patiënt.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Streptokokken zijn grampositieve bacteriën die in ketens groeien (*streptos* = ketting/keten). Vele streptokokken produceren een hemolysine dat erythrocyten geheel of gedeeltelijk oplost. Op de bloedplaat is de kolonie dan door een heldere hof ( $\beta$ -hemolyse) of een groene hof (?-hemolyse)

omgeven. Men spreekt dan van  $\alpha$ - of  $\beta$ -hemolytische streptokokken. In 1928 beschreef Rebecca Lancefield dat  $\beta$ -hemolytische streptokokken ook onderverdeeld kunnen worden in groep A-E op basis van een groepspecifiek polysacharide, of, in geval van groep D-streptokokken, op basis van hun lipoteichoïnezuur. Op het laboratorium wordt voor de identificatie van de streptokokkensoort een combinatie gebruikt van hemolysineproductie, groepspecifieke polysachariden en biochemische eigenschappen.

De stammen van groep A zijn altijd  $\beta$ -hemolytisch. Men heeft destijds aan deze groep een soortnaam gegeven: *Streptococcus pyogenes*. Inmiddels is bekend dat ook *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* en *S. anginosus* reactiviteit met Lancefield groep A kunnen vertonen.

GAS (groep A-streptokokken)-stammen kunnen op basis van hun M-eiwit verder worden onderverdeeld. Immuniteit tegen het M-eiwit beschermt tegen reïnfectie met dat M-type. Serologische M-typering is gebaseerd op antigene variatie van het uiteinde van het M-eiwit. De moleculair-biologische equivalent van serotyping gaat uit van het *emm*-gen (dat voor het M-eiwit codeert). Er zijn meer dan 120 *emm*-typen bij GAS. In de westerse wereld domineren *emm* /M-types 1 en 3 bij ernstige invasieve infecties en toxische-shocksyndroom (TSS). In de pathogenese van TSS spelen streptokokkenpyrogene exotoxinen (Spe's) een cruciale rol. Spe's, ook wel superantigenen genoemd, kunnen aanzetten tot een massale vrijmaking van pro-inflammatoire cytokinen, omdat ze een specifieke binding tussen de antigeen-presenterende cel en de T-lymfocyt bewerkstelligen. Het DNA coderend voor Spe's is vaak gelegen op bacteriofagen waarmee de streptokok geïnfecteerd kan zijn.

## Pathogenese

De veelvormigheid van streptokokkeninfecties berust op factoren bij de bacterie (serogroep, serotype, het al dan niet bezitten van diverse virulentiefactoren), factoren van transmissie (de porte d'entrée, de grootte van het inoculum) en factoren van de gastheer (algemene en specifieke afweer, HLA-fenotype, specifieke risicofactoren).

## Gastheerfactoren

Een voorbeeld van algemene weerstand is de intacte huid die beschermt tegen impetigo, terwijl bijvoorbeeld na waterpokken juist vaker impetigo wordt gezien. Een voorbeeld van specifieke afweer zijn antitoxines zonder welke roodvonk kan ontstaan, terwijl bij het bestaan van antitoxines de infectie zich zal beperken tot een angina (keelontsteking). Door het grote aantal typen bacteriën zijn telkens nieuwe streptokokkeninfecties mogelijk. Onder invloed van voorafgaande infecties verandert het beeld van de streptokokkeninfecties in de loop van een mensenleven:

- Zuigelingen tot ongeveer 6 maanden, die meestal nog gebrekkig antistoffen vormen, krijgen vooral mucopurulente nasofaryngitiden zonder verdere verbreiding van de infectie. Het is onduidelijk waardoor de streptokok bij hen zo weinig invasiviteit bezit. Misschien is er sprake van passieve immuniteit door antibacteriële (opsoniserende) antistoffen van de moeder.
- Tussen 6 maanden en 3 jaar treden telkens opnieuw streptokokkeninfecties op, soms met complicaties (sepsis, osteomyelitis). Er ontwikkelen zich nu antistoffen tegen bacterieproducten en het kind raakt gesensibiliseerd voor het erytrogene toxine. Roodvonk is op deze leeftijd nog betrekkelijk zeldzaam; klaarblijkelijk zijn kleine kinderen nog niet gevoelig voor het erytrogene toxine.
- Vanaf de leeftijd van 3 jaar kan bij een eerste infectie met GAS roodvonk ontstaan.
- In de leeftijd van 3 tot 10 jaar ontstaat toenemende immuniteit voor streptokokkenproducten, wat leidt tot lokalisatie van de infectie (minder verbreiding, meer lokale etterige processen). Vanaf het 10e levensjaar vertonen streptokokkeninfecties in

toenemende mate het karakter van opportunistische infecties.

### **Invasiviteit**

Een ongunstige combinatie van bacterie- en gastheerfactoren kan een invasieve infectie in de hand werken. Helaas geeft de literatuur geen breedgedragen omschrijving van invasieve GAS-infectie. In de meeste studies worden fasciitis necroticans en Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS; zie [Ziekteverschijnselen](#)) tot de invasieve infecties gerekend, maar ook andere infecties (bijvoorbeeld meningitis, pneumonie en septische artritis) worden regelmatig als invasief bestempeld.

Het feit dat een infectie invasief is en/of ernstig verloopt, houdt niet automatisch in dat er maatregelen ten aanzien van contacten (chemoprophylaxe en/of vroegsignalering) zijn geïndiceerd. Deze maatregelen zijn alleen geïndiceerd bij STSS of fasciitis necroticans (zie [Maatregelen](#)). Voor onderbouwing, zie bijlage III, vraag 1, 3 en 4.

### **Incubatieperiode**

- Roodvonk: 2 tot 7 dagen.
- Streptokokkenfaryngitis: meestal 2 tot 4 dagen.
- Kraamvrouwenkoorts: dag 1 tot en met 10 postpartum [WHO07].
- Acute glomerulonefritis: kan 10 dagen na faryngitis en 3 weken of langer na pyoderma ontstaan.
- Acuut reuma: treedt meestal 2 tot 3 weken (range: 1 tot 5 weken) na een streptokokkenkeelinfectie op. De incubatieperiode is hetzelfde bij de initiële ziekte als bij een recidief.

### **Ziekteverschijnselen**

#### **Respiratoir**

Nasofaryngitis, faryngotonsillitis ('angina'), al dan niet met roodvonk.

Lokale complicaties:

- sinusitis
- otitis media
- mastoïditis
- peritonsillair en retrofaryngeaal abces
- lymfadenitis colli

Invasieve complicaties:

- pneumonie en/of empyeem
- meningitis
- aangezichtserysipelas
- fasciitis necroticans van het gelaat (al dan niet met sepsis of STSS)

#### **Angina (keelonsteking)**

Een breed spectrum van milde tot zeer hevige acute keelpijn, met algehele malaise, koorts en hoofdpijn. Kinderen kunnen nogal eens braken, klagen over misselijkheid en buikpijn. De farynx is rood en gezwollen met lymfoïde hyperplasie. De tonsillen zijn vergroot en bevatten een grijswit exsudaat. In de kaakhoek kunnen vergrote lymfeklieren gevonden worden. Er is geen heesheid, hoesten, conjunctivitis of verkoudheid. In het algemeen gaat de ziekte vanzelf over, daalt de koorts binnen 3 tot 5 dagen en zijn alle symptomen binnen een week verdwenen.

## Huid

### Scarlatina (roodvonk)

Een overwegend milde exanthemateuze kinderziekte, optredend als reactie op toxinevorming door *S. pyogenes* bij bijvoorbeeld faryngitis. Het exantheem verschijnt meestal op de tweede dag van de ziekte en wordt vooral gezien in de nek, op de borst, onder de oksels, bij de ellebogen, in de liezen en aan de binnenkant van de dijbenen. Het exantheem is kleinvlekkig en puntvormig (rood kippenvel). Bij druk op de huid wordt deze wit met kleine rode puntjes en voelt aan als schuurpapier. Het narcosekapje (het perinaso-orale gebied) blijft vrij. Daarnaast wordt vaak een frambozen- of aardbeientong (gezwollen tong met rode papillen, soms witte aanslag) gezien. Tegenwoordig wordt de schuurpapierachtige huid nogal eens zonder exantheem (of alleen in de elleboogplooien en liezen) gezien. Ook bij een ernstiger verlopende ziekte treedt herstel na maximaal 10 dagen op als het exantheem aan het verbleken is. Men ziet dan dat de huid gaat vervellen, vooral aan de top van de vingers en de tenen.

### Pyoderma

Oppervlakkige wondinfectie (trauma of iatrogeen). Lokale complicaties: lymfangitis, lymfadenitis. Invasieve complicaties: erysipelas, cellulitis, fasciitis necroticans, myositis, diepe wondinfectie, bursitis, septische artritis, osteomyelitis (al dan niet met sepsis of STSS). De prevalentie van impetigo en pyoderma wordt beïnvloed door diverse factoren, waarvan de meest belangrijke klimaat en hygiëne zijn (impetigo komt vaker voor tijdens warm en vochtig weer, met name in de (sub)tropen).

### Erysipelas (wondroos, belroos)

Een acute, (on)scherp begrensde ontsteking van de huid, die zich onderhuids kan uitbreiden, waarbij vooral de lymfevaten aangedaan zijn. De huid is glanzend rood, warm en gezwollen, soms bulleus. Differentiaaldiagnostisch dient aan een necrotiserende fasciitis (blauwverkleuring huid met hevige pijn eromheen) of DVT gedacht te worden.

Erysipelas komt met name voor op de onderbenen, in het gezicht (vanuit een faryngotonsillitis), armen of romp. De huidinfectie is pijnlijk en gaat vergezeld van koorts en koude rillingen, waardoor het beeld septisch aandoet. Bij erysipelas berust de roodheid op een door toxines opgeroepen reactie, de porte d'entrée is vaak klein (zoals een interdigitale mycose) en niet te vinden.

Zonder antibiotische therapie heeft erysipelas vooral bij kleine kinderen en bejaarden een hoge letaliteit. Complicaties die bij erysipelas kunnen worden gezien, zijn sepsis en orgaancomplicaties. Bij recidiverende erysipelas ontstaat obliteratie van lymfevaten met als mogelijk gevolg elephantiasis.

### Streptokokkencellulitis

Een acute, zich snel verspreidende ontsteking van huid en subcutane weefsels, meestal als gevolg van geïnfecteerde brandwonden of wondinfecties na chirurgie of trauma. Cellulitis onderscheidt zich van erysipelas, doordat de laesie niet verheven en onscherp begrensd is. Complicaties van cellulitis, die meestal gepaard gaat met bacteriëmie, zijn tromboflebitis, artritis, osteomyelitis en soms endocarditis. Via lymfogene verspreiding bij ontstoken wonden aan de duim zijn subpectorale abcessen en pleuraeffusie beschreven.

### Fasciitis necroticans

Een infectie van het subcutane weefsel en de fascie, gekarakteriseerd door extreme, zich snel verspreidende necrose en gangreen van de huid. Karakteristiek voor het gangreen is dat het vaak begint op een plaats met een onaanzienlijk of klein trauma met heftige pijn ter plaatse. De initiële laesie kan lijken op kleinvlekkig erytheem, maar verspreidt zich binnen 24-72 uur in en

onder de huid. Bacteriëmie en metastatische abscessen komen hierbij veel voor. Op de vierde tot vijfde dag ontwikkelt zich het gangreen. Het proces verloopt foudroyant, de patiënt is ernstig ziek, heeft hoge koorts en de letaliteit is hoog, zelfs met de juiste antibiotische en agressief chirurgische therapie.

### **Impetigo (krentenbaard)**

De infectie wordt veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, maar kan ook ontstaan door GAS of een menginfectie. Ze begint veelal in het gelaat, met bultjes. De bultjes worden blaasjes, gevuld met vocht. Dit vocht bevat bacteriën waardoor kinderen besmettelijk zijn voor anderen.

### **Genitaal en anaal**

Vaginitis, cervicitis, perianale dermatitis, met name bij kinderen. Lokale complicatie: lymfadenitis. Invasieve complicaties: puerperale sepsis (kraamvrouwenkoorts, zie bij [Ziekteverschijnselen](#), onder Sepsis en septische shock (STSS)), salpingitis, peritonitis, scrotale fasciitis necroticans (gangreen van Fournier; al dan niet met STSS).

### **Sepsis en septische shock (STSS)**

(Met of zonder lokale oppervlakkige infectie en/of focus van invasieve infectie.)

GAS (in het bijzonder subtypen M1 en M3) produceren exotoxinen met pathogene werking op diverse orgaansystemen, waardoor ontstekingsmediatoren vrijkomen die bijdragen aan het ontstaan van shock. Meestal is het syndroom een complicatie van een wekedeleninfectie (fasciitis, myositis, cellulitis, diepe wondinfectie) maar ook andere foci van invasieve GAS-infectie (meningitis, salpingitis, puerperale endometritis, pneumonie) kunnen gepaard gaan met een shock. Soms is het shocksyndroom primair, dat wil zeggen dat er geen oppervlakkig of diep infectiefocus wordt gevonden. Patiënten voelen zich ernstig ziek en klagen initieel over algemene malaise, hoge koorts, rillingen, spierpijnen, sufheid of lichte verwardheid en (vaak) diarree en/of braakneiging ('influenza-achtig ziektebeeld'). Een klein deel van de patiënten heeft als vroeg symptoom bovendien een roodvonkachtige rash (die na circa 10 dagen vervelt).

Een porte d'entrée (bijvoorbeeld ontstoken huidlaesie) is lang niet altijd aanwijsbaar. De symptomen van een diepe c.q. invasieve infectiefocus kunnen aanvankelijk verborgen blijven. In geval van een wekedeleninfectie (fasciitis, myositis) staat initieel sterk lokale pijn op de voorgrond, voordat ter plaatse cutane of subcutane afwijkingen zichtbaar worden. Het influenza-achtige ziektebeeld dat het begin van STSS kan zijn, kan binnen uren tot dagen in ernst toenemen naar ernstige hypotensie (shock) en multi-orgaanfalen (nierinsufficiëntie, verwardheid/coma, respiratoire insufficiëntie, toxische cardiomyopathie, leverfalen).

De letaliteit van STSS is circa 50%. Deze ziektebeelden kunnen in clusters voorkomen (op neonatologie-afdelingen, in verpleeghuizen, instellingen voor gehandicapten, kazernes, geassocieerd met waterpokken).

### **Puerperale sepsis (kraamvrouwenkoorts)**

Een vorm van sepsis is die ten gevolge van acute endometritis volgend op bevalling. Het klinisch beeld van puerperale sepsis bestaat uit piekende koorts tot boven 40°C, gecombineerd met één of meer van de bovengenoemde symptomen. Het beloop kan zeer fulminant zijn en zal zonder adequaat ingrijpen leiden tot orgaanhypoxie, metabole acidose, hypotensie, shock en uiteindelijk overlijden. Mogelijke complicaties zijn fasciitis necroticans van buikwand of extremiteiten, infiltraatvorming en salpingitis [Hei04].

## Late complicaties

### Acuut reuma

Acuut reuma of acute reumatische koorts (carditis en/of artritis en/of chorea) is een niet-infectieuze complicatie van een voorafgaande streptokokkeninfectie, waarvan het pathogenetisch mechanisme deels berust op verwantschap tussen menselijke antigenen en antigenen van de bacterie, waardoor antistoffen tegen de bacterie kruisreageren met weefselantigenen van de mens. Hierdoor hechten bijvoorbeeld antistoffen tegen onderdelen van de bacterie zich aan hartweefsel en leiden daar tot beschadiging.

Ongeveer eenderde van de gevallen treedt op na een asymptomatische streptokokkeninfectie; het komt met name voor na ernstige streptokokkeninfecties (op basis van klinische, bacteriologische en immunologische criteria) en het kan na een streptokokkenfaryngitis voorkomen.

De klinische verschijnselen kunnen sterk variëren van aard en intensiteit. Een typisch geval van acuut reuma gaat gepaard met koorts en afwijkingen aan de gewrichten, het hart, de huid of de zenuwen.

- De gewrichtsafwijkingen doen zich met name voor bij adolescenten, maar treden bij kleine kinderen minder op de voorgrond.
- Voor wat betreft het hart kan sprake zijn van een myocarditis, pericarditis en endocarditis. Endocarditis leidt met name bij recidieven tot blijvende beschadiging van het endocard en klepafwijkingen.
- De huidafwijkingen zijn erythema marginatum (polycyclisch erytheem dat na enkele weken weer vervaagt [Mek04]) en subcutane knobbeltjes.
- De neurologische verschijnselen (chorea van Sydenham = St. Vitusdans) duren 2 tot 4 maanden.

Voor het stellen van de diagnose wordt onderscheid gemaakt in hoofdsymptomen en nevensymptomen (criteria van Jones). In de derde wereld recidiveert de aandoening na hernieuwde streptokokkeninfectie gemakkelijk ten gevolge van omgevingsfactoren, 'crowding' en het veelal ontbreken van profylaxe, dit in tegenstelling tot de westerse wereld waar recidieven nauwelijks meer voorkomen of door antibioticaprofylaxe voorkomen worden.

### Acute poststreptokokkenglomerulonefritis

Acute glomerulonefritis is een niet-infectieuze complicatie van een voorafgaande streptokokkeninfectie. De oorzaak is het neerslaan van immuuncomplexen van bacteriële antigenen en specifieke antistoffen in de glomeruli, met complementactivatie en lokale schade als gevolg.

Glomerulonefritis kan zowel na een streptokokkenfaryngitis als na een streptokokkenimpetigo optreden. De attack rate van glomerulonefritis is afhankelijk van de prevalentie van nefritogene GAS-stammen in de populatie. Wanneer de keel- of huidinfectie veroorzaakt wordt door een nefritogene GAS-stam kan de attack rate 10-15% bedragen. Klinische verschijnselen zijn algemene malaise, anorexie, lethargie, bleekheid en soms hoofdpijn en rugpijn. Oligurie, uremie, hypertensie en oedeem kunnen optreden. De urine bevat eiwit (< 3 gram per dag), het sediment erythrocyten en cylinders. Het serumalbumine is verlaagd. Mortaliteit in de acute fase van de ziekte is zeer laag, 1% of minder van de patiënten ontwikkelt een ernstige en irreversibele nierinsufficiëntie. Recidieven zijn zeldzaam. De aandoening kan (tot 50% van de gevallen) subklinisch verlopen.

Acute poststreptokokkenglomerulonefritis wordt in Nederland met enige regelmaat gezien. De combinatie acuut reuma en acute glomerulonefritis is nog zeldzamer.

## Natuurlijke immuniteit

Aangezien de antibacteriële immuniteit typespecifiek is, kan men successievelijk met verschillende streptokokkentypen geïnfecteerd worden. Hierbij wordt wel een toenemende immuniteit tegen één of meerdere erytrogene toxines gevormd, waardoor roodvonk na het zesde levensjaar minder voorkomt. De kans op keelontsteking blijft bestaan. De toenemende immuniteit tegen streptokokken leidt tot inperking van de infectie (minder verbreiding, meer etterige processen).

De vele streptokokkentoxinen zijn goede immunogenen. De meeste mensen maken gemakkelijk antistoffen tegen de diverse pyrogene exotoxinen en andere bacteriële producten die bijdragen aan de virulentie, zoals proteasen, DNase en streptolysine.

De immuunstatus van de gastheer op het moment van besmetting is één van de determinanten voor het al dan niet ontwikkelen van een invasieve en toxische infectie bij contact met een toxinevormende stam. Patiënten die een invasieve GAS-infectie doormaken, genereren over het algemeen een goede immuunrespons. De kans op recidief op korte termijn wordt dan ook als laag ingeschat.

## Reservoir

De neus, keelholte en huid van de mens (ook periaanaal/vaginaal) zijn reservoir is. Dieren zijn geen reservoir, maar kunnen de bacterie wel verspreiden.

## Besmettingsweg

Via druppelinfectie (vanuit de keel) en via (in)direct contact, met name vanuit wonden van de handen. Ingedroogde blaasjes (impetigo) zijn niet besmettelijk.

Hulpverleners kunnen de bacterie verspreiden door tussen onderzoeks- en behandelingscontacten hun handen onvoldoende te wassen of te desinfecteren.

## Besmettelijke periode

In ongecompliceerde onbehandelde gevallen 10-21 dagen. Bij pusvorming zolang er afscheiding is (tot vele maanden). Bij keeldragerschap langdurig (voornamelijk bij intensieve contacten). Na aanvang van antibiotische behandeling is de patiënt nog 2 tot 3 dagen besmettelijk, in de praktijk wordt 24 uur na aanvang van de antibiotische behandeling aangehouden (bij 15% van de gevallen blijft de streptokok na behandeling wel aantoonbaar in de neus).

## Besmettelijkheid

Er is geen verschil in besmettelijkheid tussen invasieve en niet-invasieve streptokokken. Voor infectie kan een tamelijk groot inoculum nodig zijn, afhankelijk van type, adherentie-eigenschappen en gastheerfactoren. Directe besmetting van de tonsillen en farynx van volwassen vrijwilligers met een keelwat veroorzaakt pas infectie bij een meerderheid van de proefpersonen als het inoculum meer dan  $10^5$  bacteriën bevat. De besmettelijkheid is het grootst tijdens de acute respiratoire infectie, een chronische drager is niet erg besmettelijk. Ook patiënten met erysipelas kunnen de bacterie overbrengen, met name in ziekenhuizen dient men hierop bedacht te zijn. Bij erysipelas, zowel in het gelaat als elders, is er sprake van kolonisatie van de huid met in principe uit de keel afkomstige groep A-streptokokken. Het minst besmettelijk

is de erysipelas aan de onderste extremiteiten als gevolg van huidlaesies bij veneuze stuwung van de benen of andere vormen van circulatiestoornissen aldaar (vaak bij diabetici); maar ook in die situatie is kolonisatie van de huid(laesie) en daarmee kans op overdracht zeker niet uitgesloten.

Het aantal secundaire invasieve infecties in het gezin van patiënten met een invasieve infectie wordt geschat op 1/300 en is daarmee vergelijkbaar met dat bij meningokokkeninfecties. [Dav96] De kans om als gezinslid een invasieve infectie te krijgen is 19 tot 200 keer hoger dan in de algemene bevolking. [Rob03] Hoewel voorheen werd gedacht dat genetisch verwante personen een hogere gevoeligheid hebben voor invasieve infectie, blijkt hiervoor momenteel geen bewijs te bestaan [Vla07]. Er zijn clusters van invasieve infecties beschreven in gezinnen, ziekenhuizen, verpleeghuizen, kindercentra en in een rugbyteam.

## Diagnostiek

Versie: oktober 2019. Aangepast naar aanleiding van het [\(Lab\)Inf@ct](#) over de typering van groep A-streptokokken.

Met medewerking van de NVMM.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Infectieziekten](#).

## Microbiologische diagnostiek

### Directe diagnostiek

Indien GAS gekweekt wordt uit normaliter steriele lichaamscompartimenten (zoals bloed, hersenvloeistof, diepe punctaten) is per definitie sprake van invasieve GAS-infectie. Positieve kweken van keel en huid kunnen ook een uiting zijn van dragerschap.

Bij invasieve GAS-infecties wordt aangeraden om voor identificatie van GAS als *Streptococcus pyogenes* zowel de  $\beta$ -hemolyse en reactiviteit met Lancefield groep A als biochemische reacties of Maldi-tof te gebruiken; sommige andere streptokokken dan *S. pyogenes* bezitten het Lancefield groep A en produceren ook  $\beta$ -hemolysine. Anderzijds zijn *S. pyogenes*, *S. canis* en *S. dysgalactiae* niet goed met Maldi-tof te onderscheiden.

### Indirecte diagnostiek

Serologisch kan een stijging van de antistreptolysine O-titer (AST)/anti-DNase B worden aangetoond. Een verhoogde titer, en met name een titerstijging, duidt op een recente infectie. De AST-titer stijgt tussen de 1e en 4e week na infectie en daalt na een periode van 3-6 maanden. Met name bij huidinfecties met GAS kan de AST negatief blijven. Bepaling van anti-DNaseB heeft dan een aanvullende waarde.

## Typering voor bron- en contactonderzoek

Voor nader onderzoek naar epidemiologische verwantschap kan typering van groep A-streptokokken worden verricht door het [Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis](#) (NRLBM). Bij het NRLBM worden GAS-isolaten getypeerd met behulp van *emm*-typering. Dit typeringssysteem is internationaal uitwisselbaar. De *emm*-typering berust op DNA-sequencing van het gen coderend voor het M-eiwit.



Bij verschillende *emm*-typen binnen een verondersteld cluster is uitgesloten dat patiënten aan elkaar gerelateerd zijn. Dit kan zeer behulpzaam zijn in de communicatie naar derden. Bij hetzelfde *emm*-type is een onderlinge relatie tussen patiënten mogelijk, hoewel in ogenschouw moet worden genomen dat het onderscheidend vermogen beperkt is. Het NRLBM kan, indien nodig, nader onderscheid maken op basis van verdere sequentie-analyse.

Typering van groep A-streptokokken is minder relevant voor besluitvorming rondom benodigde maatregelen bij een solitaire casus. Hoewel er een associatie tussen *emm*-type en ernst van infecties bestaat, is het type GAS geen zekere voorspeller voor de ernst van de infectie. Bij een beginnend cluster is het raadzaam de laboratoria in de regio te vragen GAS-isolaten enige tijd te bewaren voor eventuele typering.

Per 1 juli 2019 worden laboratoria - voor een pilotperiode van 2 jaar - verzocht de GAS-isolaten van alle patiënten met puerperale koorts of -sepsis in te sturen naar het NRLBM.

## Niet-microbiologische diagnostiek

Aanvullend bloedonderzoek, zoals naar leukocytose en verhoogde bezinking of verhoogd C- Reactive Protein (CRP), kan de diagnose ondersteunen.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

- Huishoudcontacten van een geïnfecteerde persoon
- Personen na een virale luchtweginfectie
- Kinderen jonger dan 3 jaar: (met name na waterpokken) impetigo
- Kinderen ouder dan 3 jaar: faryngitis en roodvonk
- Opgenomen (geopereerde) en geïnstitutionaliseerde personen
- Kraamvrouwen
- Personen boven de 65 jaar (afnemende weerstand)
- Personen met een alcoholverslaving
- Gebruikers van steroïden of van intraveneuze drugs
- Personen met immunodeficiënties (congenitaal en verworven), kanker, diabetes, sikkelcelziekte, functionele asplenie
- Personen in gebieden waar (grote) armoede heerst ('crowding', slechte hygiëne, geringe medische zorg)

### Verhoogde kans op ernstig beloop

- Kinderen van 2 tot 6 jaar hebben een verhoogde kans op glomerulonefritis na een GAS-infectie.
- Kinderen van 6 tot 10 jaar hebben een verhoogde kans op acuut reuma na een GAS-infectie.
- HLA-studies wijzen op een verhoogde kans op acuut reuma voor negroïden met het fenotype DR2 en voor blanken met het fenotype DR4.
- Vrouwen in het kraambed met een ruptuur, episiotomie of na een keizersnede, hebben een verhoogde kans op kraamvrouwenkoorts.
- Personen met sikkelcelziekte, een maligniteit, immunodeficiënties (aangeboren of verworven), diabetes, alcoholabusus, waterpokken of een functionele asplenie, hebben een verhoogde kans op de invasieve infecties. Daarnaast geven het gebruik van steroïden of intraveneuze drugs een verhoogde kans [Prev02].

Pasgeborenen: indien de verwekker van impetigo onbekend is, verwijzen we naar de [LCI-richtlijn staphylococcus aureus](#). Hygiënische maatregelen, en antibiotische behandeling

impetigo kinderen in gezin is geboden.

### **Zwangerschap**

Risico voor zwangere (zelf): een zwangere loopt een even groot risico om besmet te raken en ziek te worden als niet-zwangeren. Na de bevalling lopen kraamvrouwen echter ook het risico op kraamvrouwenkoorts.

Risico voor het ongeboren kind: alleen bij zeer ernstige infectie van de moeder (bijvoorbeeld sepsis) is er een risico op intra-uteriene vruchtdood.

Risico voor pasgeborene: pasgeborenen lopen vooral risico op infectie van de neus- en keelholte.

### **Medisch kwetsbare werknemers**

- Werknemers die werkzaam zijn in situaties waar crowding en verminderde hygiëne voorkomen, bijvoorbeeld militairen.

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**

Ziekte veroorzaakt door GAS komt wereldwijd voor, zowel bij personen in gematigde streken als in de tropen, hoewel er verschillen zijn in de spreiding over het jaar. In sommige tropische streken wordt faryngitis frequenter door andere streptokokken dan groep A veroorzaakt. In de loop van de vorige eeuw is de incidentie van acuut reuma in westerse landen verminderd, met een laagste periode aan het einde van de jaren zeventig. Sinds 1985 wordt er vanuit de Verenigde Staten weer melding gemaakt van epidemieën.

Sinds halverwege de jaren 80 werd er in verschillende landen, onder meer in de Verenigde Staten, Engeland, Noorwegen en Zweden, ook melding gemaakt van een toename van ernstige GAS-infecties. Er zou een terugkeer zijn van virulente typen die in de 19e en 20e eeuw frequente epidemieën veroorzaakten van ernstige aandoeningen als acuut reuma en kraamvrouwenkoorts. De oorzaak van deze opleving van ernstige GAS-infecties, die eind jaren 90 weer wat inzakte, is nog niet opgehelderd.

### **Voorkomen in Nederland**

Keelinfecties komen met name in de winter en huidinfecties vooral in de zomer voor. De diagnose 'acuut reuma' werd de afgelopen jaren in Nederland incidenteel nog wel gesteld, maar dan voornamelijk bij allochtone patiënten. (Referentie: NTVG 2006; klinische les). Deze verschillen in incidentie en prevalentie zijn vermoedelijk te verklaren door sociaaleconomische factoren. Ook in ons land is er een toename van ernstige GAS-infecties geconstateerd, 90% is in de open bevolking ontstaan. Naar schatting worden in Nederlandse ziekenhuizen jaarlijks 2 tot 4 gevallen van invasieve GAS-infecties per 100.000 inwoners opgenomen [Vla07].

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van GAS in Nederland:

- [Atlasinfectieziekten](#);
- GAS ([RIVM.nl](#)).

## Preventie Immunisatie

Geen.

## Algemene preventieve maatregelen

Algemene persoonlijke hygiëne.

## Desinfectie

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## Maatregelen

### Meldingsplicht

Van de groep A-streptokokkeninfecties geldt een meldingsplicht groep B2 voor:

- STSS
- fasciitis necroticans
- puerperale koorts.

Het laboratorium en de behandelend arts melden een geval van STSS, fasciitis necroticans of puerperale koorts binnen 1 werkdag aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 3 dagen aan het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM.

### Meldcriteria

Een persoon met één of meer van de volgende kenmerken:

- koorts binnen drie weken post-partum (puerperale koorts), in combinatie met het aantonen van *Streptococcus pyogenes* in materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats óf uit de tractus urogenitalis;
- STSS (streptokokken-toxische-shocksyndroom), in combinatie met één van onderstaande aanvullende criteria;
- fasciitis necroticans, in combinatie met één van onderstaande aanvullende criteria.

Aanvullende criteria bij STSS en fasciitis necroticans:

- aantonen van *Streptococcus pyogenes* in materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats;
- aantonen van *Streptococcus pyogenes* in materiaal afkomstig uit een normaal niet steriele plaats in combinatie met het ontbreken van een ander micro-organisme dat het klinisch beeld kan verklaren.

Hierbij dient het volgende opgemerkt te worden: het melden van STSS en fasciitis necroticans geschiedt op basis van een te verwachten agressieve GAS, waarbij mogelijk chemoprophylaxe moet worden voorgeschreven (zie [Maatregelen](#)). Bij puerperale koorts is er een andere reden om te melden: de mogelijke introductie van een GAS-stam door een hulpverlener (bijvoorbeeld een verloskundige, gynaecoloog) en het risico van het verspreiden van een dergelijke GAS-stam door deze hulpverlener.

Als zich in een instelling een of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de

ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 van de Wet publieke gezondheid. Voor onderbouwing, zie bijlage 3, vraag 2.

### **Melden als beroepsziekte**

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening, moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het [Nederlands Centrum voor Beroepsziekten \(NCvB\)](#).

### **Inschakelen van andere instanties**

Huisartsen na signalering van een cluster. Het IDS/RIVM in verband met de typering. De bedrijfsarts voor eventuele tijdelijke vervangende werkzaamheden.

### **Bronopsporing**

Bronopsporing is uitsluitend aangewezen bij een mogelijk cluster (> 1 melding) van puerperale koorts.

### **Contactonderzoek**

#### **Roodvonk**

Als in een klas roodvonk 'epidemisch' voorkomt (> 3 microbiologisch bevestigde gevallen in een maand) moet er in de klas gezocht worden naar vervellende (dit zijn vrijwel altijd niet-behandelde) kinderen die drager zijn en naar kinderen met evidente streptokokkeninfecties zoals impetigo en faryngitis om kweken af te nemen. Op het RIVM/IDS kan typering van de streptokok plaatsvinden. Het materiaal dient na telefonisch overleg met en via het streeklaboratorium te worden aangeboden. Typering kan de relatie tussen de gevallen bevestigen (één type) of ontkennen (verschillende typen). Bovendien kan de typering aantonen of er sprake is van een stam die vaker complicaties veroorzaakt ('nefritogene stam').

Om een eind te maken aan doorgaande transmissie kan het in bijzondere gevallen zinvol zijn om deze kinderen te behandelen. Overweeg behandeling in elk geval bij:

- een cluster van roodvonk met een geval van glomerulonephritis of acuut reuma;
- een cluster van roodvonk met meer dan 1/3 van de kinderen klas.

#### **Acuut reuma en acute glomerulonefritis**

Gedurende 30 dagen na het laatste contact met de (besmettelijke) index keelklachten in het gezin van de index vroegtijdig signaleren. Alleen als er keelklachten ontstaan, kan 1 week antibiotisch behandeld worden (zogenaamde 'vroegbehandeling').

#### **Invasieve infectie**

Zie ook bijlage I. Contactonderzoek wordt ingesteld voor de indicatiestelling van profylaxe en vroegsignalering (zie [Maatregelen](#)).

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

#### **Roodvonk**

Bij een patiënt met roodvonk, opgenomen in het ziekenhuis, dient druppelisotatie toegepast te worden tot 24 uur na het begin van de therapie ([WIP-richtlijn 'Isolatierichtlijnen'](#)).

Bij roodvonk in een instelling met kwetsbare bewoners valt isolatie tot 24 uur na aanvang van de behandeling te overwegen. Contacten zonder klachten hoeven geen bijzondere voorzorgen in acht te nemen ter voorkoming van verspreiding naar anderen.

### **Invasieve infecties**

Bij een patiënt met fasciitis necroticans, dient in het ziekenhuis contactisolatie toegepast te worden ([WIP-richtlijn 'Isolatierichtlijnen'](#)). In de thuissituatie en daarmee vergelijkbare instellingen geldt normale wondhygiëne (geen bijzondere maatregelen voor het afvoeren van besmet materiaal).

Alleen bij STSS EN/OF fasciitis necroticans heeft contactonderzoek meerwaarde. Bij andere invasieve infecties heeft contactopsporing geen consequenties (geen vroegsignalering, geen profylaxe). Huishoudcontacten van de indexcasus dienen profylaxe aangeboden te krijgen (zie [Maatregelen](#)). Daarnaast dienen nauwe contacten van een index met STSS EN/OF fasciitis necroticans geïnformeerd te worden over de symptomen van oppervlakkige en invasieve GAS-infecties (zoals koorts, huidafwijkingen al dan niet in combinatie met ernstige keelpijn) en gestimuleerd te worden hun gezondheidstoestand goed in de gaten te houden (tot 30 dagen na het laatste contact met index). Zij moeten vroegtijdig contact opnemen met de huisarts zodra er symptomen zijn.

Nauwe contacten zijn personen die vanaf één week vóór het ontstaan van de ziekte bij de indexcasus tot 24 uur na de start van de behandeling met antibiotica:

- meer dan 4 uur per dag of meer dan twintig uur per week met de indexcasus doorbrachten,
- of
- met hem/haar op een kamer slapen,
- of
- met hem/haar direct slijmvliescontact hadden.

Voor onderbouwing, zie bijlage III, vraag 3 en 4.

### **Maatregelen ten aanzien van werknemers**

Werknemers die werken met kwetsbare groepen moeten het contact met de kwetsbare groepen gedurende de besmettelijke periode vermijden.

### **Maatregelen roodvonk bij zwangeren en kraamvrouwen**

#### **Een zwangere heeft contact gehad met een kind met roodvonk. Zijn er maatregelen nodig?**

Zwangeren zijn geen personen met een verhoogde kans op ernstig beloop (los van een kraamvrouwenkoorts) en zijn ook niet extra vatbaar voor roodvonk. Kraamvrouwen hebben wel een verhoogde kans op ernstig beloop (kraamvrouwenkoorts) en daarom geldt dat alleen *kraamvrouwen* maatregelen moeten nemen en nauw contact (meer dan 4 uur per dag of 20 uur per week, samen op een kamer slapen of direct slijmvliescontact) moeten mijden.

## Een kraamvrouw heeft contact gehad met een kind met roodvonk. Zijn er maatregelen nodig?

In geval van nauw contact (meer dan 4 uur per dag of 20 uur per week, samen op een kamer slapen of direct slijmvliescontact) wordt de kraamvrouw geadviseerd om op symptomen van besmetting te letten en in die situatie vroegtijdig contact met de huisarts op te nemen.

## Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Patiënten of bekend geworden symptoomloze dragers werkzaam op bijvoorbeeld operatie- of verloskamers, dienen afhankelijk van de aard van de infectie tot 24 uur na begin van de therapie deze ruimten te mijden.

Werknemers die een bewezen invasieve infectie hebben, moeten altijd geweerd worden van het werk tot hun besmettelijkheid voorbij is. NB. Vaak zijn deze patiënten ook te ziek om te werken.

Kinderen met impetigo mogen in principe school of kindercentrum bezoeken. In uitzonderingsgevallen kan de GGD adviseren om (in een schoolklas of in een groep van een kindercentrum waar meerdere kinderen impetigo hebben, of wanneer een kind uitgebreide laesies heeft) het kind/de kinderen pas toe te laten als de aandoening wordt behandeld met antibiotica of als de blaasjes zijn ingedroogd.

Kinderen met roodvonk mogen in principe school of kindercentrum bezoeken als zij zich niet te ziek voelen. In uitzonderingsgevallen kan de GGD adviseren om kinderen met roodvonk pas toe te laten na behandeling met antibiotica.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

#### Roodvonk

Chemoprofylaxe is niet nodig voor contacten.

Het is aan te bevelen huisartsen te informeren indien de GGD in bijzondere situaties besluit kinderen te behandelen bij een cluster van roodvonk (zie onder [Maatregelen](#)), en het advies te geven niet alleen alle gevallen van roodvonk, maar tijdelijk ook gevallen van acute keelpijn als volgt te behandelen.

Feneticilline (Broxil), dosering:

- minimaal 250 mg 3 dd po tot maximaal 625 mg 6 dd po;
- renale eliminatie 50%; dosering onafhankelijk van nierfunctie;
- kind ouder dan 4 weken: dosering per 24 uur 40 mg/kg po, aantal doses 3, max. dosering per 24 uur 4 gram po.

Zie voor uitgebreide informatie over de behandeling de [richtlijn van de Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid](#).

### Acuut reuma en acute glomerulonefritis

#### Index

Na het doormaken van acuut reuma is profylactische behandeling met benthazinebenzylpenicilline (< 30kg 2dd 125 mg im en > 30 kg 2dd 250 mg im), feneticilline

((Broxil) volwassenen: 2 dd 250 mg, kinderen: 3 dd 50mg/kg) of erytromycine (2x250 mg) geïndiceerd om reactivatie te voorkomen. De duur van de profylaxe moet in geval van klepgebreken ten gevolge van de ziekte mogelijk levenslang bedragen. Indien bij het acuut reuma arthritis en niet carditis op de voorgrond stond, moet ten minste 5 jaar en tot de leeftijd van 18-20 jaar profylaxe gegeven worden. Stond de carditis op de voorgrond, dan moet de profylaxe in ieder geval tot de leeftijd van 25 jaar gecontinueerd worden.

### **Contacten**

Gedurende 30 dagen na het laatste contact met de (besmettelijke) index keelklachten in het gezin van de index vroegtijdig signaleren. Alleen als er keelklachten ontstaan, kan 1 week antibiotisch behandeld worden (zogenaamde 'vroegbehandeling').

### **Invasieve infectie**

De number needed to treat bij invasieve GAS-infecties ligt erg hoog (zie bijlage III). Bij STSS en fasciitis necroticans spelen waarschijnlijk virulentiefactoren bij de bacterie een grotere rol dan bij overige invasieve GAS-infecties (gastheerfactoren). Profylaxe wordt daarom alleen zinvol geacht bij STSS en fasciitis necroticans en alleen voor huishoudcontacten. Er is onvoldoende basis voor het routinematig geven van chemoprophylaxe aan andere contacten dan huishoudcontacten. Zie voor onderbouwing bijlage III.

Huishoudcontacten zijn te definiëren als:

- een persoon die meer dan 24 uur het huishouden heeft gedeeld met de index vanaf één week vóór het ontstaan van de ziekte bij de index tot 24 uur na de start van de behandeling met antibiotica. Profylaxe is alleen zinvol indien toegediend binnen 7 dagen na het contact met de patiënt.

Er zijn drie mogelijkheden voor chemoprophylaxe:

- Volwassenen: Azitromycine 1 dd 500 mg gedurende 3 dagen. Kinderen: Azitromycine 1 dd 20 mg/ kg gedurende 3 dagen (max 500 mg per dag) (Cohen, 2004; Casey, 2005);
- Een combinatie van penicilline V of feneticilline (volwassenen: 4 dd 500 mg, kinderen: 30-50 mg/kg/dag verdeeld over 3 doses) gedurende 10 dagen met rifampicine (volwassenen: 2 dd 600 mg, kinderen: 2 dd 10 mg/kg) gedurende de eerste 4 dagen;
- Clindamycine (volwassenen: 3 dd 600 mg, kinderen: 25 mg/kg verdeeld over 4 doses) gedurende 10 dagen.

Op basis van een nadere literatuurstudie blijkt azitromycine het middel van eerste keus, tenzij het een zwangere betreft of er sprake is van macrolidenresistentie (op grond van het antibiogram). Penicilline in combinatie met rifampicine is tweede keus, en clindamycine derde keus vooral vanwege de gastro-intestinale bijwerkingen en de beperktere beschikbaarheid van kinderdoseringen.

Omdat men bij zwangerschap en lactatie terughoudend is met het toedienen van geneesmiddelen en de evidence voor profylaxe beperkt is, zal een individuele afweging moeten worden gemaakt. Indien wordt besloten tot profylaxe voor zwangeren lijkt clindamycine het meest geschikte middel.

Voor onderbouwing voor zowel de indicatie voor profylaxe als de keuze van antibioticum, zie bijlage III, vraag 3.

## Behandeling

Zie [de richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid](#) (SWAB) voor uitgebreide informatie over de behandeling van onderstaande aandoeningen:

- Tonsillitis
- Roodvonk
- Impetigo/dermatitis
- Furunkel
- Erysipelas
- Cellulitis
- Fasciitis necroticans
- Sepsis; zie Fasciitis necroticans
- Reuma, Glomerulaire nefritis: zie Arthritis
- Osteomyelitis acuta
- Kraamvrouwenkoorts: zie Endometritis puerperalis

In de [NHG-standaard 'Bacteriële huidinfecties'](#) worden erysipelas en cellulitis samengevoegd en behandeld als een Stafylokokkeninfectie.

## Historie

Reeds in de *Epidemicus* (toegeschreven aan Hippocrates) staat erysipelas herkenbaar beschreven. Semmelweis heeft in 1861 de maatregelen beschreven die de kraamvrouwenkoorts hebben teruggedrongen. Wij weten nu dat groep A-streptokokken (GAS; *Streptococcus pyogenes*) al deze en vele andere ziektebeelden kunnen veroorzaken. GAS-infecties behoren tot de meest voorkomende infecties bij de mens, met name bij kinderen. Ze zijn over het algemeen van korte duur en mild van aard, maar soms verloopt de infectie fulminant en levensbedreigend. Afhankelijk van verschillende factoren kan een breed spectrum aan ziektebeelden ontstaan, waarbij men onderscheid maakt tussen invasieve en niet-invasieve infecties. Specifiek voor GAS zijn de niet-etterige complicaties op lange termijn: acute reumatische koorts en acute glomerulonefritis. In de volksmond worden de groep A-streptokokken als verwekker bij invasieve infecties met etterige complicaties ook wel 'vleesetende bacteriën' genoemd. Slechts bij sommige invasieve en niet-invasieve infecties heeft het meerwaarde om publiekhealthmaatregelen te nemen (bron- en contactopsporing, vroegsignalering, profylaxe).

## Literatuur

- Casey, Janet R. and Michael E. Pichichero; *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1748–55. Higher Dosages of Azithromycin Are More Effective in Treatment of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis
- Cohen R. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Feb;23(2 Suppl):S129-34. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis.
- Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM (eds). *Obstetrie en gynaecologie: de voortplanting van de mens.* Maarssen, Elsevier Gezondheidszorg, 2004.
- Hertzberger ten Cate R. en Dijkmans BAC. Post-streptokokkenziektebeelden, in het bijzonder bij kinderen. *NTvG* 1995,139 (3),116-119.
- Jansen TLThA, Janssen M, Geurts MAW, en Katchaki JN. Acuut gewrichtsreuma of poststreptokokkenreactieve arthritis; een onverwachte ervaring in Nederland. *NTvG* 1995,139 (3),105-107.
- 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.
- Mekkes JR. [Erythema Marginatum](#). *Huidziekten.nl* 2004.



- Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections Workshop Participants. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case-patients and among postpartum and post-surgical patients: Recommendations from the CDC. *Clin Infect Dis* 2002;35:950-9.
- Schellekens JFP, Schouls L, van Silfhout A, Elzenaar K, ten Broek E, Top J, van Leeuwen W. The resurgence of Group A streptococcal disease: characteristics of invasive infections in the Netherlands, 1933-1995. *NTMM* 1995,3(4):78-83.
- Verhoef?Verhage EAE, van Houten A, Joore JCA, en Verbrugh HA. De terugkeer van ernstige infecties door *Streptococcus pyogenes*. *NTVG* 1993,137(12),604?606.
- Vlamincx B, Schellekens J. Invasive group A streptococcal infections and profylaxis to contacts *Tijdschr Infectiez*, 2007;2(5):162-7.
- WHO (2007), [ICD-10](#).