



# 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 via de handen tijdens contact met wonden.

**Incubatietijd:** Faryngitis: meestal 2-5 dagen, roodvonk: 2-5 dagen, impetigo: ongeveer 10 dagen, invasieve GAS: variabel (bij STSS treedt hypotensie meestal op 24-48 uur na start symptomen), kraamvrouwenkoorts: meestal dag 0-8 postpartum.

**Besmettelijke periode:** Faryngitis en roodvonk: enkele dagen vóór tot 14-21 dagen na aanvang van symptomen in ongecompliceerde, onbehandelde gevallen. iGAS: 7 dagen voor start symptomen tot 24 uur na aanvang van antibiotische therapie.

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

**Symptomen:** Divers en afhankelijk van het ziektebeeld. **roodvonk:** keelpijn, koorts, huiduitslag; **impetigo, erysipelas/cellulitis, fasciitis necroticans:** tekenen van oppervlakkige en diepe huidinfecties; **meningitis:** hoofdpijn, koorts, nekpijn, nekstijfheid, sufheid, fotofobie, misselijkheid; **pneumonie met pleura-empyeem:** hoesten, koorts, dyspnoe, sputumproductie, pijn bij de ademhaling; **streptokokken-toxinegemedeerde shock syndroom:** koorts, hypotensie, tekenen van orgaanfalen; kraamvrouwenkoorts: koorts en vaak buikpijn.

## Doel en doelgroep

*Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie [Totstandkoming LCI-richtlijnen](#).*

## Versiebeheer

Deze richtlijn is herzien onder leiding van Teske Schoffelen (RadboudUMC) En Linda Smid (RIVM-CIb). Vastgesteld LOI: 21 november 2023. Publicatie: 8 december 2023.

- 28 maart 2024: Toevoeging onder maatregelen: er hoeft geen aanvullende antibiotische eradication-therapie plaats te vinden na behandeling. Toevoegingen onder Profylaxe: start profylaxe zo snel als praktisch mogelijk. Onder behandeling is verwezen naar de NHG-standaard [Acute Keelpijn](#). In de Onderbouwingsbijlage is de keuze van profylaxe voor zwangeren aangepast en toegelicht en het standpunt van de NVK ten aanzien van profylaxe voor de neonat toegevoegd.

14 december 2023: Bijlage Samenwerking GGD en huisartsen bij contacten van iGAS-patiënt toegevoegd. In de tekst is een verwijzing naar deze bijlage opgenomen.

- 8 december 2023: De richtlijn is geheel herzien. Enkele belangrijke wijzigingen ten opzichte van de oude richtlijn:
  - Onder 'Incubatieperiode' zijn de incubatietijden van faryngitis en roodvonk aangepast conform de CDC informatie. Kraamvrouwenkoorts 'incubatietijd' is aangepast gebaseerd op de informatie uit het review van Hamilton et al (2012).
  - De paragraaf 'Ziekteverschijnselen' is uitgebreid herzien en opnieuw ingedeeld. Er is een algemeen overzicht van de ziektebeelden toegevoegd (eerder onder 'pathogenese'). Voor de beschrijving van de ziektebeelden is gekozen voor een aangepaste indeling op basis van meldingsplicht.
  - Onder 'Besmettelijke periode' en 'Besmettelijkheid' is een duidelijk onderscheid gemaakt tussen respiratoire en huidinfecties. Besmettelijke periode van iGAS toegevoegd.
  - Toelichting bij de meldcriteria aangepast: toegevoegd dat een positieve broncho-alveolaire lavage (BAL) (of betrouwbare positieve sputumkweek) bij een GAS-pneumonie ook valt onder het criterium: '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'.
  - De paragraaf Maatregelen is aangepast qua opbouw. Voor de andere maatregelen is er een onderverdeling gemaakt naar (1) maatregelen bij invasieve infecties of puerperale koorts en/of sepsis, (2) maatregelen bij clusters van streptokokkeninfecties met huidverschijnselen.
  - De uitkomsten van de responsteams iGAS van 11 januari en 29 juni 2023 zijn verwerkt in de richtlijn en toegelicht in de onderbouwingsbijlage.
  - Revisie van de onderbouwingsbijlage met uitwerking van 2 uitgangsvragen:
    1. Is chemoprophylaxe effectief in het voorkomen van secundaire infecties onder huishoudcontacten of nauwe contacten van een indexpatiënt met een Groep A-streptokokken (GAS)-infectie?
    2. Welk antibioticum is (het meest) effectief als chemoprophylaxe bij huishoudcontacten dan wel nauwe contacten van indexpatiënten met iGAS/puerperale koorts of sepsis?

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Streptokokken zijn grampositieve bacteriën die in ketens groeien (*streptos* = ketting/keten). Veel streptokokken produceren hemolysine dat erythrocyten gedeeltelijk of geheel kapotmaakt. Op de bloedagarplaat is de kolonie, afhankelijk van de hemolysineproductie, omgeven door een groene zone (?-hemolyse) of een heldere zone ( $\beta$ -hemolyse). Men spreekt dan van ?- of  $\beta$ -hemolytische streptokokken. In het laboratorium wordt voor de identificatie van de streptokokkensoort een combinatie gebruikt van bepaling van hemolysineproductie, biochemische eigenschappen en groepsspecifieke polysacchariden in de celwand (Lancefield-groep A t/m S). De stammen van Lancefield-groep A zijn altijd  $\beta$ -hemolytisch. Men heeft aan groep A-streptokokken een soortnaam gegeven: *Streptococcus pyogenes* (Facklam 2002, Mahon 2023). Andere streptokokkensoorten, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* en *S. anginosus* kunnen ook reactiviteit met Lancefield-groep A vertonen, maar in het algemeen, en ook in deze richtlijn, wordt met groep A-streptokokken *Streptococcus pyogenes* aangeduid.

Groep A-streptokokken (GAS)-stammen kunnen op basis van hun M-eiwit op de celwand verder worden onderverdeeld (Smeesters 2010). De moleculair-biologische typering gaat uit van het *emm*-gen dat voor het M-eiwit codeert. Er zijn meer dan 200 *emm*-typen bij GAS (McMillan 2013,

Gherardi 2018). In Nederland domineren *emm*/M-typen 1, 4 en 12 bij ernstige invasieve infecties en streptokokken-toxine-gemedieerde shocksyndroom (STSS) (de Gier 2023, van der Putten 2023).

## Pathogenese

Groep A-streptokokken komen voor als commensalen in slijmvliezen van met name de neus en keelholte en op de huid. Keeldragerschap zonder tekenen van infectie komt voor bij ongeveer 7% van mensen en frequenter bij kinderen dan bij volwassenen (Oliver 2018). Overdracht tussen individuen treedt vooral op bij infecties, maar ook in mindere mate bij GAS-dragerschap (Martin 2022). Bij uitbraken van roodvonk in klassen kan transmissie onder kinderen snel plaatsvinden, mogelijk ook door een bijdrage van asymptomatische shedding (Cordery 2022).

De verscheidenheid en ernst van ziektebeelden veroorzaakt door GAS-infecties berust op het al dan niet bezitten van virulentiefactoren bij de bacterie, factoren omtrent transmissie (porte d'entrée, grootte van het inoculum) en factoren van de gastheer (algemene en specifieke afweer, bepaalde comorbiditeit). Een ongunstige combinatie van deze factoren kan een ernstige en/of invasieve GAS-infectie in de hand werken. Bij invasieve GAS-infectie infecteert de bacterie lichaamscompartimenten (bijv. bloed, liquor, synoviaal vocht, pleuravocht) die normaal gesproken steriel zijn (CDC 1997).

Het optreden van huiduitslag bij roodvonk hangt samen met erytrogene toxines die kunnen worden uitgescheiden door de bacterie (meestal in het kader van een GAS-faryngitis). Roodvonk is te beschouwen als een immunologisch fenomeen, waarbij er een vertraagde huidreactie optreedt op het erytrogene toxine. Specifieke antitoxines als gevolg van voorgaande GAS-infecties beschermen de gastheer in de loop van de kinderleeftijd tegen het erytrogene toxine. Bij aanwezigheid van antitoxines zal de infectie zich beperken tot een (keel)infectie zonder huidbeeld.

## Factoren bij de bacterie

De ernst en invasiviteit van GAS-infecties hangt samen met diverse virulentiefactoren van de bacterie, waaronder het lipoteichoïnezuur dat binding aan celoppervlak bewerkstelligt, M-proteïnen en het kapsel van hyaluronzuur dat fagocytose belemmert, en verschillende enzymen en toxines die in belangrijke mate verantwoordelijk zijn voor weefselschade tijdens GAS-infecties (Walker 2014, de Jong 2016, Brouwer 2023). In de pathogenese van STSS spelen streptokokken pyrogene exotoxinen (Spe's) een cruciale rol. Spe's, ook wel superantigenen genoemd, kunnen T-lymfocyten aanzetten tot een massale productie van pro-inflammatoire cytokinen door een aspecifieke binding tussen de antigeen-presenterende cel en de T-lymfocyt te bewerkstelligen (Sriskandan 2007). Het DNA coderend voor Spe's is vaak gelegen op bacteriofagen waarmee de bacterie geïnfecteerd kan zijn (Banks 2002). Het aantal en soort Spe's kan hierdoor per isolaat sterk verschillen en ook worden overgedragen naar andere GAS-soorten (Hurst 2021).

## Factoren bij de gastheer

Opvallend is dat een aanzienlijk deel (20-30%) van invasieve GAS-infecties voorkomt bij individuen zonder herkenbare risicofactoren of predisponerende comorbiditeiten (Lamagni 2008, O'Loughlin 2007). Desalniettemin kunnen defecten in de algemene dan wel specifieke afweer van de gastheer predisponeren voor (invasieve) GAS-infecties (zie hoofdstuk Risicogroepen). De intacte huid en slijmvliezen vormen een belangrijke barrière tegen een GAS-infectie.

## Incubatieperiode

- Streptokokkenfaryngitis: meestal 2 tot 5 dagen (CDC 2022a).
- Roodvonk: 2 tot 5 dagen (CDC 2022b).

- Impetigo: ongeveer 10 dagen (CDC 2022c).
- Kraamvrouwenkoorts: incubatietijd afhankelijk van porte d'entrée (vaak urogenitaal); eerste symptomen meestal (>80%) op dag 0 tot 8 postpartum (Hamilton 2013).
- Invasieve GAS-infecties: incubatietijd is variabel. Bij STSS treedt hypotensie meestal op 24-48 uur na start symptomen (CDC 2022d).

## Ziekteverschijnselen

Groep A-streptokokken kunnen een breed scala aan infectieuze ziektebeelden veroorzaken, voor het overgrote deel niet-invasief van karakter (Cunningham 2000).

Voorbeelden van ziektebeelden die als niet-invasief beschouwd worden (tenzij daarbij GAS bijkomend gekweekt wordt uit een steriel lichaamscompartiment) zijn:

- faryngitis, faryngotonsillitis;
- otitis media;
- retrofaryngeaal en peritonsillair abces;
- impetigo;
- erysipelas/cellulitis;
- roodvonk.

Voorbeelden van invasieve GAS-infecties zijn:

- necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI), ook fasciitis necroticans;
- streptokokken-toxinegemedieerde shocksyndroom (STSS);
- bacteriëmie met of zonder sepsis;
- meningitis;
- pneumonie, pleura-empyeem;
- septische artritis;
- osteomyelitis;
- endocarditis.

Hieronder volgt een overzicht van de diverse ziektebeelden veroorzaakt door GAS, ingedeeld o.b.v. meldplicht, waarbij de meest voorkomende ziektebeelden worden beschreven.

### [1] Niet-invasieve ziektebeelden

Niet individueel meldingsplichtig; eventueel meldingsplichtig op basis van artikel 26 Wet publieke gezondheid.

#### Faryngitis, faryngotonsillitis

Een spectrum van milde tot zeer hevige acute keelpijn ('angina') met algehele malaise, koorts en hoofdpijn. Kinderen kunnen nogal eens braken, klagen over misselijkheid en buikpijn. De farynx is rood en gezwollen. In geval van tonsillitis zijn de tonsillen vergroot met grijswit exsudaat. In de kaakhoek kunnen vergrote lymfeklieren gevonden worden. Er is meestal geen heesheid, hoesten, conjunctivitis of rhinitis zoals wel het geval is bij een virale faryngitis. In het algemeen gaat de ziekte vanzelf over, daalt de koorts binnen 3 tot 5 dagen en zijn alle symptomen binnen een week verdwenen. GAS-faryngitis kan gepaard gaan met roodvonk (zie hieronder). Purulente complicaties zijn onder meer peritonsillair en retrofaryngeaal abces, otitis media, sinusitis. Minder frequent kan een invasieve infectie ontstaan (o.a. bacteriëmie, mastoïditis, meningitis).

#### Impetigo (krentenbaard)

Een besmettelijke, oppervlakkige huidinfectie die vooral veel voorkomt bij kinderen jonger dan 12 jaar. De infectie wordt meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* (zie [LCI-richtlijn](#))

[Staphylococcus aureus-infecties](#)), maar kan ook worden veroorzaakt door GAS of een menginfectie in ± 10% van de gevallen. De voorkeurslocatie is het gelaat. Het begint vaak met bultjes die overgaan in blaasjes en uiteindelijk in geelbruine korsten. Het vocht van de laesies bevat veel bacteriën waardoor kinderen erg besmettelijk zijn voor anderen.

### **Roodvonk (scarlatina)**

Een overwegend mild exanthemateus huidbeeld dat vooral optreedt bij kinderen. Het ziektebeeld begint met plotseling hoge koorts bij een patiënt met (sub)klinische 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 fijnvlekkig en puntvormig (rood kippenvel). Bij druk op de huid wordt deze wit met kleine rode puntjes en voelt aan als schuurpapier. Het exantheem zit ook in het gezicht, vooral op de wangen, maar het narcosekapje (mond-neus-keel-driehoek) blijft vrij. Daarnaast wordt vaak een frambozen- of aardbeientong (gezwollen tong met rode papillen, soms witte aanslag) 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.

### **Erysipelas/cellulitis (wondroos)**

Een acute, (on)scherp begrensde ontsteking van de huid en subcutane weefsels, die zich onderhuids kan uitbreiden waarbij ook de lymfevaten betrokken kunnen zijn. Naast GAS is *Staphylococcus aureus* een frequente verwekker. Voorheen werden erysipelas en cellulitis als twee aparte entiteiten beschreven. Het klinisch onderscheid is echter niet eenduidig te maken en er is overlap in de pathofysiologie en behandeling. Derhalve worden ze tegenwoordig vaak gezamenlijk beschreven. De huid is rood, warm, soms gezwollen en er kunnen blaren aanwezig zijn. Soms gaat het gepaard met algemene ziekteverschijnselen zoals koorts, rillingen en misselijkheid. Erysipelas/cellulitis komt vaak voor aan een been, minder vaak aan een arm of in het gezicht, en zelden of nooit bilateraal. Een huiddefect (bijvoorbeeld een wond, of interdigitale mycose) is de porte d'entrée, maar deze is niet altijd te herleiden. Infectieuze complicaties die kunnen optreden zijn abcesvorming of invasieve infectie zoals bacteriëmie met mogelijk strooihaarden.

## **[2] Invasieve ziektebeelden**

Individueel meldingsplichtig.

### **Necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI), waaronder fasciitis necroticans**

Een ernstige diepe wekedeleninfectie gekarakteriseerd door zich snel verspreidende necrose en gangreen van de huid en diepere wekedelen met systemische toxiciteit. Het gangreen begint vaak op een plaats met een onaanzienlijk of klein trauma. De initiële huidafwijking kan bestaan uit fijnvlekkig erytheem, maar verspreidt zich binnen 24-72 uur in en onder de huid. Kenmerkend is disproportioneel hevige pijn ten opzichte van soms nog weinig zichtbare huidafwijkingen (Vinkeles Melchers 2023). Bacteriëmie, STSS en abscessen op afstand 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 mortaliteit is hoog ondanks antibiotische en agressieve chirurgische therapie. De infectie kan polymicrobieel of monobacterieel zijn, waarbij GAS één van de meer voorkomende monobacteriële verwekkers is (Garssen 2013, Suijker 2020).

### **Streptokokkentoxine-gemedieerde shocksyndroom (STSS)**

Een complicatie van een invasieve GAS-infectie. Meestal betreft dit een wekedeleninfectie (NWDI gaat in de helft van de gevallen gepaard met STSS) maar ook andere manifestaties van invasieve GAS-infectie kunnen gepaard gaan met STSS. Het wordt gekenmerkt door shock en multi-orgaanfalen als gevolg van capillaire lekkage en weefselschade door inflammatoire cytokines die vrijkomen door streptokokken superantigenen en andere virulentiefactoren (zie paragraaf [Pathogenese](#)). Vaak maar niet altijd wordt een GAS-bacteriëmie aangetoond. Soms is het shocksyndroom primair, dat wil zeggen dat er geen infectiefocus wordt gevonden. Patiënten voelen zich ernstig ziek en klagen initieel over algehele malaise, hoge koorts, rillingen, spierpijnen, sufheid of verwardheid en (vaak) diarree en/of braakneiging ('influenza-achtig ziektebeeld'). Een klein deel van de patiënten heeft als vroeg symptoom bovendien een roodvonkachtige rash. De mortaliteit van STSS is hoog, rond de 40% (Nelson 2016).

Voor de criteria van STSS, zie de bijlage [Wanneer is er sprake van STSS](#).

### **Bacteriëmie met of zonder sepsis**

Bacteriën in de bloedbaan, wat al dan niet gepaard kan gaan met klinische verschijnselen van sepsis (o.a. hypotensie, versnelde ademhaling, verwardheid). **Een bacteriëmie met of zonder sepsis is per definitie een invasieve infectie.** Er is vaak, maar niet altijd, een evident primaire infectiefocus klinisch aanwezig.

### **Meningitis**

Infectie van de hersenvliezen die de hersenen en ruggenmerg omgeven met als gevolg inflammatie en zwelling. Klachten kunnen bestaan uit hevige hoofdpijn, nekpijn of een stijve nek, slaperigheid of sufheid of verwardheid, fotofobie, misselijkheid en braken. Bij baby's kunnen de symptomen bestaan uit slecht drinken, veel huilen of kreunen. Door menigeale prikkeling kunnen baby's gaan huilen als de beentjes naar het hoofdje bewegen tijdens het verschonen (zogenaamde "luierpijn"). Bacteriële meningitis wordt over het algemeen veroorzaakt door andere verwekkers dan GAS.

### **Pneumonie met pleura-empyeem**

Longontsteking met bijkomende puscollectie in de pleuraholte (de ruimte tussen de longvliezen). Patiënten kunnen zich presenteren met klachten passend bij een longontsteking, zoals hoesten, koorts, dyspnoe, sputumproductie en pijn vastzittend aan de ademhaling. Klachten kunnen zowel acuut als langzaam ontstaan.

### **Septische artritis**

Infectie van een gewrichtsholte ('septische artritis') met als gevolg gewrichtsontsteking. Kenmerkend is koorts met een rood, warm en pijnlijk gewricht met bewegingsbeperking. GAS kan in de gewrichtsholte terecht komen als gevolg van een bacteriëmie vanuit een ander primaire focus van infectie. Zelden is het een gevolg van directe verspreiding vanuit een infectie van de overliggende huid- en weke delen. Meestal is er sprake van infectie van één gewricht, soms kunnen meerdere gewrichten gelijktijdig geïnfecteerd raken. Septische artritis is een andere klinische entiteit dan post-streptokokken-reactieve artritis en acuut reuma (Brackel 2015).

### **Osteomyelitis**

Infectie van het bot, beenmerg en beenvlies. Het meest voorkomende symptoom bij osteomyelitis is pijn aan het ontstoken bot. Andere klachten zijn koorts, roodheid, zwelling en warmte in het gebied dat boven het aangetaste bot ligt. GAS kunnen het bot binnendringen als gevolg van een bacteriëmie. Osteomyelitis ten gevolge van GAS-infectie is vooral bij kinderen

beschreven (Ibia 2003).

### **Endocarditis**

Infectie van het endotheel van het hart en de hartkleppen, ten gevolge van een bacteriëmie. Koorts en symptomen zoals kortademigheid en koude rillingen kunnen optreden. De hartkleppen kunnen ernstig beschadigd raken met als gevolg kleplekkage en hartfalen. Lokale abcesvorming kan leiden tot levensgevaarlijke ritmestoornissen. Tevens kunnen septische embolieën loslaten van de hartklep en verslept worden naar andere organen, voornamelijk naar de hersenen (met als gevolg een CVA), longen en milt. GAS-infectie veroorzaakt echter in vergelijking met andere streptokokken zelden endocarditis (Ogura 2019, Primera 2023).

### **[3] Kraamvrouwenkoorts of sepsis**

Individueel meldingsplichtig.

Kraamvrouwenkoorts, ofwel puerperale koorts, is een infectie tijdens het kraambed, waaronder infecties van het urogenitale gebied (maar kan ook bijvoorbeeld de borsten of luchtwegen betreffen). Vaak gaat het initieel om een endometritis (Karsnitz 2013). Het begrip kraamvrouwenkoorts of sepsis dient ruimt geïnterpreteerd te worden, zie [Toelichting meldingsplicht](#). Bij GAS-infecties kan het beloop zeer fulminant zijn en kan een septisch beeld ontstaan ('puerperale sepsis'). Alhoewel de mortaliteit laag is, is iGAS de belangrijkste doodsoorzaak van maternale sterfte door sepsis, verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de gevallen (Hasegawa 2016, Center for mat.). Het grootste deel van puerperale koorts of sepsis door GAS treedt op in de eerste week na de bevalling (>80%) (Hamilton 2013, Leonard 2019). In het klinisch beloop zijn naast koorts, onderbuikspijn en riekende lochia kenmerkend (Schöls 1997). In andere gevallen presenteert de infectie zich met systemische verschijnselen zonder voorafgaande uitingen van genitale infectie of als NWDI (Hamilton 2013, Leonard 2019).

### **[4] Poststreptokokken immunologische complicaties**

Niet meldingsplichtig.

#### **Acuut reuma**

Zeldzame niet-infectieuze complicatie van voorafgaande GAS-infectie (meestal faryngitis). Acuut reuma (ook wel acute reumatische koorts genoemd) wordt gekenmerkt door koorts en inflammatie van gewrichten, hart, de huid of het centraal zenuwstelsel. Deze klachten beginnen enkele weken na de infectie (CDC 2022e). De pathogenese berust op kruisreactie van antistoffen tegen de bacterie met weefselantigenen van de gastheer in eerdergenoemde orgaansystemen (Cunningham 2000). Cardiale betrokkenheid kan leiden tot ernstigste complicaties met blijvende schade aan de hartkleppen. Herhaaldelijke GAS infecties kunnen tot progressieve schade aan de hartkleppen leiden (Kumar 2020). In de westerse wereld zijn acuut reuma en reumatische hartziekten tegenwoordig zeldzaam (Spinks 2021, Ou 2022).

#### **Acute glomerulonefritis**

Zeldzame niet-infectieuze complicatie van voorafgaande GAS-infectie (zowel faryngitis als huidinfectie) die vooral bij kinderen voorkomt. Klinische verschijnselen van acute nierinsufficiëntie kunnen optreden, zoals oligurie en overvullingsverschijnselen, maar de aandoening kan ook subklinisch verlopen. De meestal reversibele glomerulonefritis treedt op ongeveer 10 dagen na faryngitis, of ongeveer 3 weken na GAS huidinfectie (CDC 2022f). De pathogenese berust op het neerslaan van immuuncomplexen van bacteriële antigenen en specifieke antistoffen in de glomeruli, met complementactivatie en lokale schade als gevolg (Cunningham 2000, Rodriguez-Iturbe 2022). Recidieven komen zelden voor. In de westerse wereld is acute glomerulonefritis na GAS-infectie tegenwoordig zeldzaam ([NHG 2015](#)).



## Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid

Niet iedereen die besmet raakt krijgt klachten (dragerschap). De ernst van de klachten kan flink variëren, van een lokale huidinfectie tot aan een ernstige infectie (invasieve GAS-infectie zoals STSS en wekedeleninfectie waaronder fasciitis necroticans) waarvoor soms een ziekenhuisopname nodig is. In het merendeel van de gevallen is er nauwelijks sprake van verminderde inzetbaarheid voor werk.

## Natuurlijke immuniteit

Aangezien de anti-GAS-immuniteit M-type specifiek is, kan men achtereenvolgend met verschillende GAS M-typen geïnficeerd worden (Fischetti 2022). Wel worden bij herhaaldelijke infecties antistoffen opgebouwd tegen meerdere erytrogene toxines, waardoor roodvonk na het zesde levensjaar minder voorkomt. De toenemende immuniteit tegen streptokokken leidt in de loop van de kindertijd tot inperking van GAS-infecties (minder risico op invasieve infecties, meer lokale infecties).

De verscheidene streptokokkentoxinen zijn sterk immunogeen, waardoor de meeste mensen tijdens een GAS-infectie antistoffen aanmaken tegen de diverse exotoxinen en andere bacteriële producten. Voorbeelden hiervan zijn antistoffen tegen DNase en streptolysine die gebruikt kunnen worden in de diagnostiek van een GAS-infecties, zie diagnostiek.

Patiënten die een invasieve GAS-infectie doormaken, genereren over het algemeen een sterke immunrespons. De kans op recidief op korte termijn door eenzelfde M-type wordt dan ook als laag ingeschat.

## Reservoir

De neus, keelholte en huid van de mens (ook peri-anaal) zijn reservoir. Dieren zijn geen reservoir, maar kunnen de bacterie wel verspreiden (Spickler 2020).

## Besmettingsweg

Via druppelinfectie (vanuit de keel) en via de handen tijdens contact met wonden.

Zorgverleners kunnen de bacterie verspreiden door het niet of onjuist toepassen van handhygiëne tijdens onderzoeks-, behandelings- of verzorgingscontacten.

## Besmettelijke periode

In geval van faryngitis en roodvonk kan er al sprake zijn van besmettelijkheid gedurende enkele dagen voorafgaand aan het begin van symptomen en dit kan 2 tot 3 weken aanhouden. In geval van huidinfecties met pusvorming is er besmettelijkheid zolang er afscheiding is. Impetigo is besmettelijk tot alle blaasjes zijn ingedroogd.

Na aanvang van effectieve antibiotische behandeling wordt in de praktijk een besmettelijke periode van 24 uur aangehouden. Echter, een deel van de patiënten (9% in een meta-analyse) blijft na antibiotische behandeling van faryngitis, tonsillitis en roodvonk keeldrager (McGuire 2022). Gedurende de periode van keeldragerschap blijft de persoon besmettelijk. Een longitudinale studie gedurende 4 jaar toont bij kinderen een gemiddelde duur van keeldragerschap van 11 weken (spreiding 3-34 weken) (Martin 2004).



Voor personen met iGAS wordt een besmettelijke periode van 7 dagen voor aanvang van symptomen tot 24 uur na het starten van adequate antibiotische therapie aangehouden (UKHSA 2023 (2)).

## Besmettelijkheid

De besmettelijkheid vanuit de bovenste luchtwegen is het grootst tijdens een acute respiratoire infectie, terwijl een chronische keeldrager minder besmettelijk is. Dit laatste hangt waarschijnlijk samen met meerdere factoren, zoals een lagere bacteriële load in de bovenste luchtwegen en de afwezigheid van respiratoire symptomen en daarmee respiratoire secretie (Martin 2022). Besmettelijkheid hangt eveneens samen met de intensiteit en de duur van het contact tussen de index en patiënt en eventuele secundaire gevallen. Langdurig contact tussen personen is geïdentificeerd als een risicofactor voor de verspreiding van GAS-infecties, met inbegrip van invasieve infecties (Vlaminckx 2007; Weiss 1999). Met name binnen huishoudens wordt een sterk verhoogd risico op een secundaire invasieve GAS-infectie beschreven in vergelijking met de algemene populatie (229-2011 maal hoger op basis van 4 studies in Canada, VS, UK en Australië) (Lahoo 2021).

In geval van een huidinfectie is met name impetigo zeer besmettelijk. Ook patiënten met erysipelas/cellulitis op basis van GAS kunnen de bacterie overdragen, vooral in ziekenhuizen dient men hierop bedacht te zijn.

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Vastgesteld september 2021.

Zie ook het [Diagnostisch Vademecum Infectieziekten](#).

## Microbiologische diagnostiek

### Directe diagnostiek

Indien GAS gekweekt wordt uit normaliter steriele lichaamscompartimenten (zoals bloed of hersenvloeistof) is per definitie sprake van invasieve GAS-infectie. Positieve kweken van pus, weefsel of van oppervlakkige structuren als keel en huid kunnen een uiting zijn van asymptomatisch dragerschap, niet-invasieve ziekte of van invasieve ziekte.

Bij invasieve GAS-infecties wordt aangeraden om voor identificatie van GAS als *Streptococcus pyogenes* naast de reactiviteit met Lancefield groep A ook biochemische reacties of MALDI-TOF te gebruiken; sommige streptokokken anders dan *S. pyogenes* kunnen het Lancefield groep A-polysaccharide bezitten en produceren ook  $\beta$ -hemolysine.

### Indirecte diagnostiek

Serologisch kan een stijging van de antistreptolysine O-titer (AST)/anti-DNaseB 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. Toevoeging 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 en 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 (Rietveld 2012). Dit kan zeer behulpzaam zijn in de communicatie naar derden. Bij hetzelfde *emm*-type is een onderlinge relatie tussen patiënten mogelijk. Het NRLBM kan, indien nodig, nader onderscheid maken op basis van verdere sequentie-analyse van het *emm*-gen of via whole-genome sequencing. Dit kan van toegevoegde waarde zijn bij vermeende verwantschap van *emm*-typen die frequent voorkomen, zoals *emm1*, of bij verdenking van een gemeenschappelijk bron.

Typering van groep A-streptokokken is minder relevant voor besluitvorming rondom benodigde maatregelen bij een solitaire casus.

Vanwege de verheffing in [iGAS-meldingen](#) worden alle medisch-microbiologische laboratoria sinds mei 2022 gevraagd isolaten van patiënten met iGAS-infectie in te sturen naar het NRLBM.

## Niet-microbiologische diagnostiek

N.v.t.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

#### Leeftijdsgebonden risico

Het risico op faryngitis veroorzaakt door GAS is hoger onder kinderen dan onder volwassenen. Impetigo komt vooral voor onder kinderen jonger dan 3 jaar, maar ook oudere kinderen of volwassenen kunnen dit ziektebeeld door GAS-infectie krijgen.

#### Omgevingsgebonden risico

Huishoudcontacten van patiënten met GAS-infectie hebben een sterk verhoogde kans op (invasieve) infectie (Watts 2019, Mearkle 2017). Nauwe contacten op school of andere situaties waar 'crowding' voorkomt geeft aanleiding tot meer verspreiding en derhalve hoger risico op infectie (Cordery 2022).

Omstandigheden waarbij veel personen voor een langere periode dicht bij elkaar verblijven en/of slapen, vaak in combinatie met het matig of slecht naleven van de standaardhygiëne.

#### Medisch risico

Een verhoogde kans op een GAS-erysipelas/cellulitis is aanwezig bij (chronische) wonden, o.a. door trauma, operatie, huidziekten of ulcera. Lymfoedeem, chronisch veneuze insufficiëntie, diabetes mellitus en obesitas predisponeren voor erysipelas/cellulitis.



#### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Risicolopers zijn werknemers die geïnfecteerd kunnen raken door GAS. Dit speelt een rol in beroepen waarbij er sprake is van:

- direct onbeschermd contact met door GAS geïnfecteerde wonden (bijvoorbeeld bij wondverzorging) (Baba 2009) en/of wanneer de eigen huidbarrière doorbroken is (zoals een recente wond of eczeem) (Humphreys 2007);
- werken in die situaties waarbij omgevingsfactoren op blootstelling verhoogd zijn (zie bullit 2 omgevingsbonden risico), zoals in kinderdagverblijf, langdurige zorg en schoolkampen (Palladino 2017, Mahida 2018).
- militairen waarbij ongunstige omgevingsfactoren (zie bullit 2 omgevingsbonden risico) een rol spelen.

Risicovormers zijn werknemers die GAS kunnen overdragen. Met name van belang als de mogelijkheid bestaat van direct contact met kwetsbare patiënten, kraamvrouwen of (zeer) jonge kinderen. GAS-dragerschap mét symptomen geeft een grotere kans op besmetting dan asymptomatisch dragerschap. Ditzelfde geldt voor het niet goed naleven van de standaard hygiënemaatregelen (zoals onvoldoende handenwassen tussen patiëntencontacten).

## Verhoogde kans op ernstig beloop

### Invasieve infecties

- Zuigelingen, ouderen en kraamvrouwen (Steer 2012, Hughes 2019, Lamagni 2008, Efstratiou 2022).
- Respiratoire virale infecties, met name influenzavirus, zijn beschreven als risicofactor voor invasieve GAS-infectie (Morens 2008, de Gier 2019, Turner 2023).
- Bij kinderen is er een verhoogd risico op invasieve GAS-infectie bij waterpokken (Laupland 2000, Efstratiou 2022).
- Comorbiditeit zoals diabetes mellitus, hartziekten (hartfalen en coronairlijden), maligniteiten, hiv en behandeling met immuunsuppressieve medicatie (met name corticosteroiden) (Steer 2012, Efstratiou 2022).
- Intraveneus drugsgebruik (Lamagni 2008, Efstratiou 2003).
- Personen >65 jaar met een iGAS hebben een verhoogd risico op overlijden (CDC/CID2002)

### Poststreptokokken immunologische complicaties

De incidentie van acuut reuma is verhoogd bij kinderen van schoolgaande leeftijd en jongvolwassenen, maar het kan op alle leeftijden voorkomen. Algemeen wordt aangenomen dat polygenetische predispositie een rol speelt in de ontwikkeling van acuut reuma (Cunningham 2000).

Het risico op poststreptokokken glomerulonefritis is verhoogd in kinderen tussen 5 en 12 jaar oud. Het is zeldzaam in kinderen onder 3 jaar. In westerse landen wordt er een verhoogd risico gezien onder ouderen met comorbiditeit zoals diabetes mellitus, maligniteit of alcoholabuses. Het komt twee keer zo vaak voor onder mannen als vrouwen (Kanjanaabuch 2009).



### Zwangerschap

Risico voor zwangere (zelf): een zwangere loopt een even groot risico om besmet te raken en ziek te worden als niet-zwangeren. In het laatste trimester en in de kraamperiode is er een verhoogde kans op ernstige infecties (kraamvrouwenkoorts of sepsis).

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: in geval van maternale invasieve GAS-infectie heeft de pasgeborene een sterk verhoogd risico op invasieve GAS-infectie (Mearkle 2017).



### **Medisch kwetsbare werknemers**

Een werknemer die zelf tot een van de risicogroepen behoort (zie bovenstaand onder Verhoogde kans op ernstig beloop) kan met de bedrijfsarts overleggen over de mogelijke extra gezondheidsrisico's.

## **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. Op het noordelijk halfrond is er een piek van GAS-faryngitis en invasieve GAS-infecties in de winter/vroege lente.

GAS is wereldwijd een belangrijke oorzaak voor morbiditeit en mortaliteit, vooral in ontwikkelingslanden (Carpetis 2005). Acut reuma en reumatische hartziekten zijn tegenwoordig zeldzaam in de westerse wereld, maar komen nog wel voor in ontwikkelingslanden (Spinks 2021).

In de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw werd, na een dalende trend in de voorgaande decennia, in verschillende westerse landen toename gezien van ernstige GAS-infecties en acut reuma (Efstratiou 2000, Bisno 1991, Schellekens 1995). Deze opleving, die eind jaren 90 weer inzakte, werd veroorzaakt door een meer virulente M1-stam door acquisitie van virulentiefactoren, die resulteerde in een verhoogde productie van superantigenen SpeA (Nasser 2014, Hurst 2021).

In de UK wordt sinds 2014 een toename gezien van roodvonk gevolgd door een toename in invasieve infecties (Lamagni 2018, Lynskey 2019). Evenals in de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw, is de toename waarschijnlijk te wijten aan een veranderde virulentie van GAS M1 (Lynskey 2019). In 2022-2023 wordt er in meerdere landen, waaronder Nederland, Frankrijk, Ierland, Denemarken, Zweden en de UK melding gemaakt van een toename van invasieve GAS en roodvonk, vooral onder kinderen jonger dan 10 jaar oud en volwassenen ouder dan 65 jaar (WHO 2022, ECDC 2023).

### **Voorkomen in Nederland**

In 2018 werd verspreid door Nederland een toename van meldingen van kraamvrouwenkoorts gezien, zonder dat een gemeenschappelijke bron kon worden geïdentificeerd. Huisartsen rapporteerden gelijktijdig meer gevallen van impetigo. Onderzoek naar deze verheffing toonde aan dat er een associatie was tussen het voorkomen van kraamvrouwenkoorts en contact van de zwangere vrouw met personen met klachten passend bij niet-invasieve GAS-infecties buiten het ziekenhuis (Van den Boogaard 2020).

In Nederland werd in 2022 een verheffing van invasieve GAS-infecties gemeld, initieel met name in jonge kinderen van 0-5 jaar (de Gier 2023, van Kempen 2023), gevolgd door ook een stijging in meldingen van invasieve GAS bij volwassenen (Vinkeles Melchers 2023). Daarbij wordt een toenemend deel van invasieve infecties veroorzaakt door de variant M1<sub>UK</sub> gezien (van der Putten 2023), een in 2019 beschreven variant van emm1 met verhoogde toxineproductie (Lynskey 2019). De incidentie van streptokokkenpharyngitis en roodvonk lijkt in deze periode niet significant toegenomen (Nivel 2023).

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

- [Meldingen van invasieve GAS-infecties in Nederland \(rivm.nl\)](#);
- [Groep A-streptokokkeninfecties \(rivm.nl\)](#);
- [Nivel](#).



### Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

Bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) zijn tussen 2002 en 2020 9 meldingen van GAS-infecties gedaan (Bron: NCvB). Daarentegen zijn in Osiris, waarin alle meldingsplichtige infectieziekten gemeld worden, tussen 2012 en 2022 19 beroepsgerelateerde GAS-infecties gemeld (Bron: Osiris).

## Preventie Immunisatie

Geen.

### Algemene preventieve maatregelen

Toepassen van handhygiëne, hoesthygiëne en algemene persoonlijke hygiëne. Gebruik van handschoenen bij mogelijk contact met lichaamsvloeistoffen tijdens wondverzorging en partus.



### Preventieve maatregelen op het werk

- Het geven van periodieke voorlichting over arbeidsgelateerde risicohandelingen, gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) en het belang van hygiënische maatregelen.
- Het beschikbaar stellen van de juiste PBM bij risicohandelingen (zoals aanvullend mond-neus-masker en spatbril bij risico op spatincidenten) (Couturier 2009).
- Toezien op het opvolgen van de algemene en specifieke hygiënevoorschriften.

### Desinfectie

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

## Maatregelen

### Meldingsplicht

#### [1] Melding van individuele gevallen

Van de groep A-streptokokkeninfecties veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* geldt een meldingsplicht groep B2 voor:

- alle vormen van invasieve infecties waarbij GAS wordt aangetoond middels kweek of aantonen van genetisch materiaal uit een normaal gesproken steriele ruimte;
- puerperale koorts of sepsis.

Het laboratorium en de behandelend arts melden een geval van invasieve GAS of puerperale koorts of sepsis aan de GGD. Hoewel de meldingstermijn 1 werkdag bedraagt, verzoeken wij laboratoria en behandelend artsen om de diagnose telefonisch **binnen 1 dag ook in het weekend** te melden bij de dienstdoende arts IZB van de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 3 dagen aan het Centrum Infectieziektebestrijding van het

RIVM.

## [2] Melding van clusters

Als zich in een instelling twee of meer 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 (zie ook het draaiboek [Artikel 26-meldingen Wpg-instellingen](#)).

### Meldingscriteria

Een persoon met één of meer van de volgende kenmerken:

- Symptomen van een invasieve groep A-streptokokkeninfectie, waaronder, maar niet beperkt tot, streptokokken-toxinegemedeerde shocksyndroom (STSS), necrotiserende wekedeleninfectie (NWDI) zoals fasciitis necroticans, sepsis, bacteriëmie, pneumonie, (pleura-)empyeem, meningitis, osteomyelitis en artritis, **in combinatie met:**
  - aantonen van *Streptococcus pyogenes* in materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats;
  - of
  - 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 van een invasieve infectie kan verklaren.

Melding van aanvankelijk niet-invasieve ziektebeelden dient alleen te geschieden bij complicaties daarvan met een positieve kweek uit materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats zoals bloed of pleuravocht.

- Koorts binnen 3 weken post partum\* (puerperale koorts of sepsis), **in combinatie met:**
  - aantonen van *Streptococcus pyogenes* in materiaal afkomstig van een normaal steriele plaats of uit de tractus urogenitalis.

\*ook bij GAS-infectie binnen drie weken na een abortus of na een gynaecologische ingreep of onderzoek, zoals een curettage, is melding belangrijk, omdat de GAS-stam ook in deze gevallen door de hulpverlener geïntroduceerd kan zijn.

### Toelichting meldingsplicht

De volgende uitgangspunten zijn bij de meldingscriteria gehanteerd:

- Het aantonen van GAS in een normaal steriel compartiment betekent dat de betreffende GAS invasieve eigenschappen heeft.
- De mate van ziek zijn van de index is een momentopname. De patiënt kan snel progressief verslechteren.
- Het risico op secundaire iGAS-infectie voor contacten wordt bepaald door de invasieve eigenschappen (virulentie) van de betreffende GAS.

Het melden van een invasieve GAS-infectie geschiedt dus op basis van een te verwachten agressieve GAS, waarbij chemoprophylaxe aan huishoudcontacten geadviseerd kan worden (zie Maatregelen bij invasieve infecties en puerperale koorts of sepsis). De definitie van invasieve GAS-infecties is met de bovengenoemde voorbeelden niet uitsluitend. Het gaat om patiënten met symptomen passende bij een invasief ziektebeeld van GAS (zie Ziekteverschijnselen) in combinatie met het aantonen van *Streptococcus pyogenes* in materiaal afkomstig van een

normaal steriele plaats.

Het tweede microbiologische criterium (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) is alleen bedoeld voor die situaties waarin sprake is van een patiënt met een passend klinisch beeld, waarbij bijvoorbeeld al voor afname van kweken met antibiotica gestart is, zodat de kweken van monsters van een normaal steriele plaats negatief blijven. Overleg tussen behandelaar en arts-microbioloog kan in deze situaties uitsluitend geven. Onder dit criterium valt ook een positieve broncho-alveolaire lavage (BAL) (of betrouwbare positieve sputumkweek) bij een GAS-pneumonie wegens de ernst van het ziektebeeld (hoewel de luchtwegen in principe een niet steriel compartiment zijn).

Bij puerperale koorts of sepsis is er naast contactonderzoek nog 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. Vanwege dit doel dient het begrip puerperale koorts of sepsis ruim geïnterpreteerd te worden.



### 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](#).

### Inschakelen van andere instanties

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

## [1] Maatregelen bij invasieve infecties en puerperale koorts of sepsis

### Bronopsporing

Bronopsporing is alleen aangewezen bij een mogelijk cluster (> 1 melding) van puerperale koorts of sepsis. Als er aanwijzingen zijn voor clustering van invasieve GAS met hetzelfde type kan brononderzoek ook geïndiceerd zijn. **Bronopsporing is niet aangewezen bij individuele meldingen van invasieve GAS-infecties.**

De GGD brengt bij een mogelijk cluster van kraamvrouwenkoorts of -sepsis van elke patiënt alle zorgverleners met direct fysiek contact in de drie weken voorafgaand aan de eerste ziektedag in beeld. Als duidelijk is dat een zorgverlener betrokken is bij meerdere puerperale GAS-casussen, dient een keelkweek afgenomen te worden bij die zorgverlener. Indien hieruit GAS gekweekt wordt, kan deze ook naar het NRLBM gestuurd worden voor typering.

Als uit de typering van een enkele casus blijkt dat hetzelfde type in de afgelopen 6 maanden eerder is gedetecteerd in de regio, start de GGD ook een clusteronderzoek op en zoekt zij naar gemeenschappelijke zorgverleners (Leonard 2019; Hughes 2019).

## Maatregelen bij de bron

Bij een keelkweek positief voor GAS, ongeacht het typeringsresultaat, dient de zorgverlener een beroepsverbod te krijgen tot 24 uur na start van een dragerschapsbehandeling, conform [beslisschema maatregelen](#).

## Contactonderzoek

In alle gevallen van invasieve GAS en puerperale koorts of sepsis dient contactonderzoek plaats te vinden. Contactonderzoek wordt ingesteld voor de indicatiestelling van profylaxe, vroegsignalering en vroegbehandeling (zie hieronder de paragraaf: Maatregelen bij contacten).

## Maatregelen bij de patiënt

Bij een patiënt met invasieve GAS of puerperale koorts of sepsis dienen de hygiëne- en infectieziekteprotocollen in het ziekenhuis te worden nageleefd.

Bij een patiënt met NWDI, waaronder fasciitis necroticans, wordt in het ziekenhuis contactisolatie toegepast ([SRI-richtlijn isolatie](#)). In andere instellingen en de thuissituatie gelden de normale infectiepreventiemaatregelen zoals de juiste omgang met handhygiëne en persoonlijke beschermingsmiddelen (zie ook [Hygiënerichtlijnen | RIVM](#)).

Behandeling van patiënten met een iGAS-infectie vindt doorgaans plaats met benzylpenicilline gedurende minimaal 10 dagen, daarna hoeft geen aanvullende antibiotische eradication-therapie plaats te vinden.

## Maatregelen bij contacten

Huishoudcontacten van de indexcasus dienen profylaxe aangeboden te krijgen (zie de paragraaf hieronder: Profylaxe). Daarnaast dienen huishoudcontacten en nauwe contacten van een index met invasieve GAS-infectie of met puerperale koorts of sepsis 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, zodat laagdrempelig en tijdig antibiotische behandeling ingezet kan worden.

Omdat het serieel interval kort kan zijn, is snel handelen belangrijk. Dat geldt ook voor goede overdracht tussen klinici, laboratoria, GGD'en en huisartsen. Dit aanvullend beleid is bedoeld om secundaire gevallen te voorkomen. [De bijlage](#) gaat nader in op de samenwerking tussen de GGD en huisartsen bij contacten van een iGAS-patiënt.

Voor een definitie van huishoudcontacten en nauwe contacten, zie tabel 1. Voor maatregelen ten aanzien van contacten, zie ook tabel 1. Voor onderbouwing van maatregelen, zie [bijlage Onderbouwing](#).

Tabel 1. Invasieve infecties en puerperale koorts of sepsis: maatregelen t.a.v. contacten

Soort contact	Gedefinieerd als:	Maatregelen
---------------	-------------------	-------------



<b>Huishoudcontacten*</b>	Een persoon die meer dan 24 uur in totaal het huishouden heeft gedeeld met de index in de periode vanaf één week vóór het ontstaan van de ziekte bij de index tot 24 uur na de start van de behandeling met antibiotica	Chemoprophylaxe, zo snel als mogelijk, met informatie- en adviesbrief. Profylaxe wordt alleen geadviseerd te starten binnen 7 dagen na het laatste contact met de patiënt in diens besmettelijke periode.
<b>Huishoudcontacten* die tijdens het contactonderzoek symptomen van iGAS-infectie hebben</b>	Als hierboven plus symptomen passend bij een iGAS-infectie	Met spoed medische beoordeling en behandeling
<b>Huishoudcontacten* die tijdens het contactonderzoek symptomen van GAS-infectie hebben</b>	Als hierboven plus symptomen passend bij een niet-invasieve GAS-infectie zoals roodvonk, keelontsteking of impetigo	Beoordeling door huisarts, (vroeg-) behandeling indien een GAS-infectie aannemelijk/mogelijk is of chemoprophylaxe als na beoordeling een GAS-infectie toch niet aannemelijk is
<b>Nauwe contacten</b>	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• meer dan 4 uur per dag of meer dan twintig uur per week met de indexcasus doorbrachten, OF</li> <li>• met hem/haar op een kamer slapen, OF</li> <li>• met hem/haar direct slijmvliescontact hadden</li> </ul>	Informatie- en adviesbrief: bij passende symptomen tot 30 dagen na het laatste contact met de index direct medische zorg zoeken: <ul style="list-style-type: none"> <li>• met spoed medische beoordeling en behandeling bij symptomen passende iGAS-ziektebeelden</li> </ul> beoordeling en (vroeg-)behandeling door huisarts bij passende klachten bij GAS-infectie

\* Of daarmee vergelijkbare contacten.

## Profylaxe

De antibiotica die ingezet kunnen worden als profylaxe voor invasieve GAS-infecties zijn veelgebruikte antibiotica die echter geen registratie voor profylactisch gebruik voor invasieve GAS-infectie hebben. De toepassing voor chemoprophylaxe is derhalve **off-label**. Voor mogelijke bijwerkingen, interacties, contra-indicaties en waarschuwingen, zie het [Farmacotherapeutisch Kompas](#).

Profylaxe wordt geadviseerd te starten binnen 7 dagen na het contact met de patiënt in diens besmettelijke periode, en bij voorkeur zo snel als praktisch mogelijk. Er zijn drie mogelijkheden voor chemoprofylaxe voor volwassenen en kinderen:

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

**Zwangerschap:** tijdens de zwangerschap gelden dezelfde mogelijkheden voor profylaxe als voor niet-zwangeren, behoudens de 2e keuze. Als 2e keuze voor zwangeren wordt penicilline V of feneticilline monotherapie geadviseerd wegens de potentiële risico's van rifampicine voor de pasgeborene.

**Neonaten:** in overleg met de NVK is het chemoprofylaxe-advies voor neonaten (< 1 maand):

- Eerste keus: amoxicilline oraal 60 mg /kg/dag in 2 doses gedurende 10 dagen. Deze dosering geeft een goede spiegel en is daarmee afdoende als profylaxe (ongepubliceerde resultaten RAIN studie, gepresenteerd op NVK-congres 2023, REaSon 2023 en ESPR 2022).
- Tweede keus: azitromycine oraal 20 mg/kg/dag in 1 dosis gedurende 3 dagen.

Indien er om bepaalde redenen niet voor de eerste of tweede keus profylaxe kan worden gekozen, dan is het advies om te overleggen met een kinder-infectioloog of medisch microbioloog om een alternatieve keus te bepalen op basis van de patiëntkarakteristieken.

Voor onderbouwing van de indicatie van profylaxe, de keuze van antibioticum en de keuze bij zwangerschap en lactatie, zie [bijlage Onderbouwing](#).

### Resistentie

Volgens de gegevens in ISIS-web is 5,6% van de 539 *S. pyogenes*-isolaten uit bloed of liquor van 2021-2022 ongevoelig voor erytromycine en 9,5 % van 7007 isolaten uit alle kweken. Toch is er, vanwege de veel gemakkelijkere dosering (1dd gedurende 3 dagen), gekozen voor azitromycine als eerste keuze en voor penicilline, waarvoor geen resistentie is, met rifampicine als tweede keuze. EUCAST beschouwt isolaten die gevoelig testen voor erytromycine als gevoelig voor alle macroliden. Bij erytromycine resistentie dient de gevoeligheid voor azitromycine apart bepaald te worden. Resistentie tegen clindamycine komt voor met vergelijkbare percentages. Mocht het antibiogram resistentie tegen een van de middelen laten zien, dan wordt de arts-microbioloog verzocht dit de GGD zo spoedig mogelijk telefonisch te laten weten, zodat de chemoprofylaxe tijdig aangepast kan worden (binnen 7 dagen na het laatste contact met de patiënt in diens besmettelijke periode).

**Het is raadzaam bij het aanbieden van profylaxe aan te geven dat er een kans is, dat vanwege later gebleken resistentie van regime veranderd moet worden.**

### Wering van school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Patiënten met een aangetoonde invasieve GAS-infectie moeten altijd geweerd worden van school, kinderdagverblijf of consultatiebureau tot hun besmettelijkheid voorbij is. Deze patiënten

zijn echter op het moment van melding altijd te ziek om te werken of een (onderwijs)instelling te bezoeken.



### **Wering van werk**

**Symptomatische werknemer:** Het klinische beeld van een GAS- en iGAS-infectie is sterk variabel. Een werknemer met invasieve GAS-infectie mag vanwege de besmettelijkheid niet op de werkvloer komen. Deze is meestal ook veel te ziek om te werken. Het risico op overdracht naar derden is sterk afhankelijk van de manifestatie van een GAS-infectie, de werkzaamheden en de omgeving waarin wordt gewerkt. Onbedekte geïnfecteerde huid is een infectiebron door middel van direct (onbeschermd) contact. Bij een keelinfectie kan via druppels besmetting optreden. Vermijd contact met kwetsbare groepen gedurende de besmettelijke periode. Neem bij twijfel over de werkaanpassing contact op met de bedrijfsarts.

**Asymptomatische werknemer:** Dit betreft veelal werknemers die in het kader van bron- en contactonderzoek (BCO) zijn ontdekt naar aanleiding van een cluster. Hiervoor gelden de infectiepreventiemaatregelen van de betreffende instelling. Dit zal zich met name voordoen bij werknemers in de verloskunde of kraamzorg. Doorgaans mogen zij niet werken tot 24 uur na start van adequate behandeling met antibiotica, in overleg met de bedrijfsarts of de behandelaar. Voor meer informatie t.a.v. dragerschaperadicatie, zie de [onderbouwingsbijlage](#).

## **[2] Maatregelen bij clusters van streptokokkeninfecties**

### **Cluster van roodvonk**

Een cluster van roodvonk wordt gedefinieerd als het in een school of kindercentrum vóórkomen van 2 of meer waarschijnlijke of bevestigde gevallen van roodvonk in 10 dagen tijd (dat zijn 2 maximale incubatieperioden) met een epidemiologische link tussen de gevallen, dus bijvoorbeeld dezelfde klas/groep (UKHSA 2023 (1)).

In dat geval moet er in desbetreffende groep in kaart gebracht worden of er andere kinderen zijn met evidente GAS-infectie, waaronder roodvonk, impetigo en faryngitis, maar ook naar vervellende kinderen (dit zijn vrijwel altijd niet-behandelde kinderen die drager kunnen zijn). Indien er kinderen met influenza-achtige klachten en waterpokken in de groep aanwezig zijn, dient informatievoorziening plaats te vinden over de symptomen van oppervlakkige en invasieve GAS-infecties wegens een verhoogd risico op iGAS bij besmetting.

Bij aanwijzingen voor doorgaande transmissie wordt geadviseerd om kweken af te nemen. Op het NRLBM 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). 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 in de klas.

### **Maatregelen ten aanzien van de patiënt**

Bij een cluster van streptokokkeninfecties met huidverschijnselen in een instelling met kwetsbare bewoners (bewoners met risicofactoren voor een ernstig beloop) valt contactisolatie tot 24 uur na aanvang van de behandeling te overwegen.

## Maatregelen bij contacten

Goede algemene hygiëne zoals toepassen handhygiëne handhaven. Contacten zonder klachten hoeven geen bijzondere voorzorgen in acht te nemen ter voorkoming van verspreiding naar anderen.

## Profylaxe

Chemoprofylaxe is niet geïndiceerd voor contacten bij clusters van niet-invasieve streptokokkeninfecties. Bij clusters van iGAS en puerperale koorts of sepsis gelden de adviezen ten aanzien van contacten conform individuele meldingen.

## Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Een cluster van roodvonk komt in Nederland vrijwel niet voor. In bijzondere situaties kan bij een cluster van roodvonk geadviseerd worden om kinderen en volwassenen met roodvonk te weren tot 24 uur na aanvang adequate behandeling.

NB. Individuele gevallen met roodvonk (of impetigo) mogen in principe school, kindercentrum of werk bezoeken als zij zich niet te ziek voelen (met uitzondering van kraamverzorgenden en verloskundigen).



## Adviezen aan zwangeren en kraamvrouwen bij roodvonk/impetigo in omgeving

Zwangeren zijn niet extra vatbaar voor roodvonk/impetigo. Echter, in het laatste trimester hebben zwangeren en kraamvrouwen wel een verhoogde kans op ernstig beloop van GAS-infectie (kraamvrouwenkoorts) en daarom geldt dat zwangeren in het laatste trimester en kraamvrouwen contact met personen met roodvonk/impetigo moeten mijden. Dit geldt ook voor de neonat. In geval van contact wordt de hoogzwangere/kraamvrouw geadviseerd om op symptomen van infectie te letten (bij zichzelf en de neonat) en in die situatie vroegtijdig contact met de huisarts op te nemen.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Zie de paragraaf Profylaxe onder Maatregelen bij invasieve infecties en puerperale koorts of sepsis.

### Behandeling

Zie [de richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid](#) (SWAB) voor uitgebreide informatie over de behandeling van verschillende vormen van GAS-infecties.

Zie ook de NHG standaard '[Acute Keelpijn](#)'. In de NHG-standaard '[Bacteriële huidinfecties](#)' worden erysipelas en cellulitis samengevoegd en behandeld als een stafylokokkeninfectie.

## Historie

In Hippocrates' *Epidemicus* (5e eeuw voor Christus) is reeds een beschrijving van fasciitis necroticans terug te vinden (Descamps 1994). Kraamvrouwenkoorts is van oudsher een beruchte oorzaak van overlijden van vrouwen in het kraambed. Deze gevreesde ziekte kwam in epidemieën voor op kraamafdelingen van ziekenhuizen in de 18e en begin 19e eeuw. De

Hongaarse arts Ignaz Semmelweis (1818-1865) beschreef hoe ziektekiemen onbedoeld werden overgedragen op vrouwen in het kraambed via de handen van artsen die werkten in de Weense kraamkliniek en tevens lijkschouwingen uitvoerden. In zijn boek uit 1861 toonde hij aan hoe handendesinfectie de sterfte aan kraamvrouwenkoorts had teruggedrongen (Strang 2022). Hij stuitte hierbij op veel weerstand van collega-artsen in zijn tijd. Wij weten nu dat GAS deze ziektebeelden kunnen veroorzaken. In de volksmond worden GAS als verwekker bij invasieve huidinfecties sinds de jaren 90 ook wel 'vleesetende bacteriën' genoemd.

## Literatuur

- Baba H., Y. Iinuma, K. Imaizumi, Y. Hasegawa, T. Hasegawa, M. Ohta, D. Paterson. Transmission of bacterial infections to health care workers during intubation and respiratory care of patients with severe pneumonia. *Inf Cont Hosp Epid* 30 (2009) 10; 1019-1021.
- Banks DJ, Beres SB, Musser JM. The fundamental contribution of phages to GAS evolution, genome diversification and strain emergence. *Trends Microbiol.* 2002;10(11):515-21.
- Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med.* 1991;325(11):783-93.
- Brackel CLH, Noordzij JG. Artritis door groep A streptokokken bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A9083.
- Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DMP, Jespersen MG, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar 9; 1-17. [Epub ahead of print]
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685-94.
- Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-10):1-55.
- Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1748-55.
- CDC/CID 2002: 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.
- CDC 2021a. Streptococcus Laboratory: Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus) [updated July 23th, 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/streplab/groupa-strep/index.html>.
- CDC 2022a. Pharyngitis (Strep Throat): Information for clinicians [updated June 27, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/strep-throat.html>.
- CDC 2022b. Scarlet fever: Information for clinicians [updated June 27, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/scarlet-fever.html>.
- CDC 2022c. Impetigo: Information for clinicians [updated June 27, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/impetigo.html>.
- CDC 2022d. Streptococcal Toxic Shock Syndrome: For clinicians [updated June 27, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/Streptococcal-Toxic-Shock-Syndrome.html>.
- CDC 2022e. Rheumatic Fever: Information for clinicians [updated June 27, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/acute-rheumatic-fever.html>.
- CDC 2022f. Post-Streptococcal Glomerulonephritis: For clinicians [updated June 27, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/post-streptococcal.html>.
- Center for Maternal and Child Enquiries. Saving mother's lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eight report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom.

[https://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Saving%20Mothers%27%20Lives%202006-2008\\_0.pdf](https://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Saving%20Mothers%27%20Lives%202006-2008_0.pdf) (Accessed on June 28, 2023).

- Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2 Suppl):S129-34.
- Cordery R, et al. Frequency of transmission, asymptomatic shedding, and airborne spread of *Streptococcus pyogenes* in schoolchildren exposed to scarlet fever: a prospective, longitudinal, multicohort, molecular epidemiological, contact-tracing study in England, UK. *Lancet Microbe.* 2022. PMID: 35544097.
- Couturier A. Occupational and environmental Infectious diseases. Beverly Farms:OEM Press,2009.
- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):470-511.
- De Gier B, Vlamincxx BJM, Woudt SHS, van Sorge NM, van Asten L. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: A time-series analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(5):453-8.
- De Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, Te Wierik M, Hooiveld M, de Melker HE, et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in The Netherlands, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1).
- De Jong MD, Wolfs TFW. Infecties van de bovenste luchtwegen. In: Hoepelman AIM, editor. *Microbiologie en infectieziekten.* 4th ed. 2016.
- Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotising fasciitis. *Lancet.* 1994;344(8921):556.
- ECDC. Group A streptococcal infection – multicountry 2022-2023. Communicable disease threats report 19-25 March, 2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-19-25-march-week-12>.
- Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45 Suppl:3-12.
- Efstratiou A, Emery M, Lamagni TL, Tanna A, Warner M, George RC. Increasing incidence of group A streptococcal infections amongst injecting drug users in England and Wales. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 6):525-6.
- Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2nd ed 2022.
- Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):613-30.
- Fischetti VA. M Protein and Other Surface Proteins on *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2nd ed 2022.
- Garssen FP, Goslings JC, Bouman CS, Beenen LF, Visser CE, de Jong VM. [Necrotising soft-tissue infections: diagnostics and treatment]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157(31):A6031.
- Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent *emm* Types among Invasive GAS in Europe and North America since Year 2000. *Front Public Health.* 2018 Mar 9;6:59. doi: 10.3389/fpubh.2018.00059. eCollection 2018.
- Hamilton SM, Stevens DL, Bryant AE. Pregnancy-related group a streptococcal infections: temporal relationships between bacterial acquisition, infection onset, clinical findings, and outcome. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):870-6.
- [Hasegawa J, Ikeda T, Sekizawa A, et al. Recommendations for saving mothers' lives in Japan: Report from the Maternal Death Exploratory Committee \(2010-2014\). \*J Obstet Gynaecol Res\* 2016; 42:1637.](#)
- Hughes BL. Group A *Streptococcus* puerperal sepsis: an emerging obstetric infection? *BJOG.* 2019;126(1):54.

- Humphreys C.P., S.J. Morgan, M. Walapu, G.A.J. Harrison, A.P. Keen, A. Efstratiou, S.E. Neal, R.L. Salmon. Group A streptococcal skin infection outbreak in an abattoir: lessons for prevention. *Epid Infect* (2007) 135 (2): 321-7.
- Hurst JR, et al. Streptococcal superantigens and the return of scarlet fever. *PLoS Pathog*. 2021. PMID: 34969060.
- Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2003;112(1):e22-6.
- Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(5):259-69.
- Karsnitz DB. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58(6):632-42.
- Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(20):e337-e57.
- Laho D, Blumental S, Botteaux A, Smeesters PR. Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. *Front Pediatr*. 2021;9:697938.
- Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2359-67.
- Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G, et al. Severe *Streptococcus pyogenes* infections, United Kingdom, 2003-2004. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):202-9.
- Lamagni T, Guy R, Chand M, Henderson KL, Chalker V, Lewis J, Saliba V, Elliot A, Smith GE, Rushton S, Sheridan EA, Ramsay M, Johnson AP. Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:180-7.
- Laupland KB, Davies HD, Low DE, 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.
- Leonard A, Wright A, Saavedra-Campos M, Lamagni T, Cordery R, Nicholls M, et al. Severe group A streptococcal infections in mothers and their newborns in London and the South East, 2010-2016: assessment of risk and audit of public health management. *BJOG*. 2019;126(1):44-53.
- 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;19(11):1209-18.
- Mahida N., K.Prescott, C. Yates, F. Spencer, V. Weston, T. Boswell. Outbreak of invasive group A streptococcus: investigations using agar settle plates detect perineal shedding from a healthcare worker *J Hosp Inf* 100 (2018) 209-215.
- Mahon CR, Lehman DC. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7th ed 2023.
- Martin J. The Carrier State of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed 2022.
- Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1212-9. doi: 10.1542/peds.2004-0133. PMID: 15520098. McGuire E, Li A, Collin SM, Decraene V, Cook M, Padfield S, 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.



- McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, Bessen DE, Guglielmini J, Steer AC, et al. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):E222-9.
- Mearkale R, Saavedra-Campos M, Lamagni T, Usdin M, Coelho J, Chalker V, et al. Household transmission of invasive group A Streptococcus infections in England: a population-based study, 2009, 2011 to 2013. *Euro Surveill.* 2017;22(19).
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198(7):962-70.35.
- Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):e0006335.
- Nasser W, et al. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A Streptococcus disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014. PMID: 24733896.
- Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley MM, Lindegren ML, Lynfield R, et al. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):478-86.
- Nivel Surveillance bulletin. Available from: <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/actuele-weekcijfers-aandoeningen-surveillance>.
- O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):853-62.
- Ogura N, Tomari K, Takayama T, Tonegawa N, Okawa T, Matsuoka T, Nakayashiro M, Matsumora T. Group A streptococcus endocarditis in children: 2 cases and a review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):120.
- Ou Z, Yu D, Liang Y, Jinhua W, He H, Li Y, He W, Gao Y, Wu F, Chen Q. Global burden of rheumatic heart disease: trends from 1990 to 2019. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):138.
- Palladino K., T. Morrison, S Chochua, L. Bowers, J MacFarquhar. Group A Streptococcus outbreak among residents and employees of two skilled nursing facilities *AM J Inf Contr* 47 (2017) 846-849.
- Primera G, Hogan K, Schlecht H, Gallagher M. Aortic valve infective endocarditis due to Streptococcus pyogenes: a case report. *IDCases.* 2023;31:e01697.
- Rietveld A, Kamp K, Groen L, Nieman A-E, Wever P. Een cluster van kraamvrouwenkoorts. 2012;23(10):337-338.
- Rodriguez-lturbe B, Haas M. Post-*Streptococcus pyogenes* glomerulonephritis. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2nd ed2022.
- Schellekens JFP, Schouls L, van Silfhout A, Elzenaar K, ten Broek E, Top J, et al. The resurgence of Group A streptococcal disease: characteristics of invasive infections in the Netherlands, 1933-1995. *NTMM.* 1995;3(4):78-83.
- Schöls WA, Hoogendoorn GA, Scholten PC, van Kregten E, Visser GH. [Puerperal fever: an old enemy in aggressive form]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141(39):1841-5.
- Smeesters PR, McMillan DJ, Sriprakash KS. The streptococcal M protein: a highly versatile molecule. *Trends Microbiol.* 2010;18(6):275-82.
- Spickler AR. Streptococcosis [updated september 2020]. Available from: <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/streptococcosis.pdf>.
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Dec 9;12(12):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub5.
- 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.



- Stang A, Standl F, Poole C. A twenty-first century perspective on concepts of modern epidemiology in Ignaz Philipp Semmelweis' work on puerperal sepsis. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(5):437-45.
- Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group A streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs.* 2012;72(9):1213-27.
- Suijker J, Sinnige JC, De Jong E, Meij-de Vries A. Necrotiserende wekedeleninfecties in Nederland. *Tijdschr Infect.* 2020;15(1):9-16.
- Turner CE. Can group A streptococcus infections be influenced by viruses in the respiratory tract? *Lancet Infect Dis.* 2023;23(2):142-4.
- UK Health Security Agency (UKHSA)(1). Guidelines for the public health management of scarlet fever outbreaks in schools, nurseries and other childcare settings. January 2023. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/scarlet-fever-managing-outbreaks-in-schools-and-nurseries>
- UK Health Security Agency (UKHSA)(2). UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings. March 2023. Available from:
  - UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings
- Van den Boogaard J, Hahné SJM, te Wierik MJM, Knol MJ, Balasegaram S, de Gier B. Out-of-season increase of puerperal fever with group A Streptococcus infection: a case-control study, Netherlands, July to August 2018. *Euro Surveill.* 2020;25(40).
- Van der Putten BCL, Vlamincxx BJM, de Gier B, Freudenburg-de Graaf W, van Sorge NM. Group A streptococcal meningitis with the M1UK variant in the Netherlands. *JAMA.* 2023;April 7;e35927. Online ahead of print.
- Van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermong CL, Quaak MSW, Janson J, Maat I, Stol K, Vlamincx BJM, Wieringa JW, van Sorge NM, Boeddha NP, van Veen M. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(4):e122-4.
- Vinkeles Melchers NVS, et al. Invasive group A streptococcal infections in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023;167:D7118.
- Vlamincx BJM, Schellekens JFP. Invasieve groep A-streptokokken-infecties en profylaxe voor contacten. *Tijdschr Infect.* 2007(2):162-7.
- 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):264-301.
- Watts V, Balasegaram S, Brown CS, Mathew S, Mearkle R, Ready D, et al. Increased risk for invasive Group A Streptococcus disease for household contacts of scarlet fever cases, England, 2011-2016. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):529-537.
- Weiss K, Laverdière M, Lovgren M, Delorme J, Poirier L, Béliveau C. Group A Streptococcus carriage among close contacts of patients with invasive infections. *Am J Epidemiol.* 1999;149(9):863-8.
- WHO. Disease Outbreak News; Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country. [updated 15 December 2022]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>.