



GROEP A-STREPTOKOKKENINFECTIE

Roodvonk, krentenbaard, acuut reuma, invasieve infectie

Basistekst/ LCI 04.2011, laatste wijziging 07.2016
Vlaamse versie/ 03.2019



Versiebeheer

Maart 2019

- > Beleid bij een cluster van invasieve GAS infecties.
- > Aanvulling bij beleid bij cluster van scarlatina (er worden uitzonderlijk antibiotica toegediend).

Inhoudstafel

1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	Verwekker	3
2.2	Pathogenese	4
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	Ziekteverschijnselen	5
2.4.1	<i>Respiratoir</i>	5
2.4.2	<i>Huid</i>	5
2.4.3	<i>Genitaal en anaal</i>	6
2.4.4	<i>Sepsis en septische shock</i>	6
2.4.5	<i>Late complicaties</i>	7
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	8
2.6	Natuurlijke immuniteit	8
3	Diagnostiek	8
3.1	Microbiologische diagnostiek	8
3.2	Overige diagnostiek	9
4	Besmetting	9
4.1	Reservoir	9
4.2	Besmettingsweg	10
4.3	Besmettelijke periode	10
4.4	Besmettelijkheid	10
5	Desinfectie (zie: Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg – standaardmethoden).	11
6	Verspreiding	11
6.1	Risicogroepen	11
6.2	Verspreiding in de wereld	11
6.3	Voorkomen in Vlaanderen	11
7	Behandeling	12
8	Primaire preventie	12
8.1	Immunisatie	12
8.2	Algemene preventieve maatregelen	12
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	12
9.1	Bronopsporing	12
9.2	Contactonderzoek	12
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	13
9.4	Profylaxe	14
9.5	Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau	15
10	Overige activiteiten	16
10.1	Meldingsplicht	16
10.2	Inschakelen van andere instanties	16
10.3	Andere protocollen en richtlijnen	16
10.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	16
10.5	Literatuur	17
10.5.1	<i>Referenties LCI basistekst Nederland</i>	17
10.5.2	<i>Referenties bij Vlaamse wijzigingen</i>	17

////////////////////////////////////

1 Algemeen

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 public health maatregelen te nemen (bron- en contactopsporing, vroegsignalering, profylaxe).

2 Ziekte

2.1 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 zone (β -hemolyse) of een groene zone (α -hemolyse) omgeven. Men spreekt dan van α - of β -hemolytische streptokokken. In 1928 beschreef Rebecca Lancefield dat β -hemolytische streptokokken ook onderverdeeld kunnen worden in groep A-E op basis van een groepspecifiek polysaccharide, 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 polysacchariden en biochemische eigenschappen.

De stammen van groep A zijn altijd β -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. Immunitet 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 serotypering 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, 3, 28 en 89 bij ernstige invasieve infecties en toxische-shocksyndroom (TSS) [8]. 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 aspecifieke 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. Er werd een significante associatie gevonden met klinische complicaties bij emm type 3 en in superantigen speA 1-3 [8].



2.2 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, hetgeen 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 (zie 2.4.2) en Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS; zie 2.4.4) 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 (chemoprofylaxe en/of vroegsignalering) zijn geïndiceerd. Deze maatregelen zijn alleen geïndiceerd bij STSS of fasciitis necroticans (zie paragraaf 9).

2.3 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.



2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

2.4.1 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 (keelontsteking)

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.

2.4.2 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 kippenvet). 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.

Impetigo (krentenbaard)

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

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. Differentiaal diagnostisch 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 abscessen 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.

2.4.3 Genitaal en anaal

Vaginitis, cervicitis, perianale dermatitis, met name bij kinderen. Lokale complicatie: lymfadenitis. Invasieve complicaties: puerperale sepsis (kraamvrouwenkoorts, zie onder 2.4.4), salpingitis, peritonitis, scrotale fasciitis necroticans (gangreen van Fournier; al dan niet met STSS).

2.4.4 Sepsis en septicische shock

(Met of zonder lokale oppervlakkige infectie en/of focus van invasieve infectie, voor definitie STSS zie 9.3.)

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 invasieve infectiefocus kunnen aanvankelijk verborgen blijven. In geval van een wekedelen infectie (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 (synoniem: 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]

2.4.5 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 een derde 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 en berusten hoogstwaarschijnlijk op een auto-immunreactie.
- > 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. Acuut reuma en acute glomerulonefritis komen zelden bij dezelfde patiënt voor.

2.5 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, alcoholmisbruik, 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]

2.6 NATUURLIJKE IMMUNITEIT

Aangezien de antibacteriële immuniteit typespecifiek is, kan men opeenvolgend 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.

3 Diagnostiek

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

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

Voor nader onderzoek naar de epidemiologische verwantschap van subtypen kan typering van groep A-streptokokken worden verricht:

- > Bij verschillende typen GAS binnen een verondersteld cluster is uitgesloten dat patiënten aan elkaar gerelateerd zijn. Dit kan zeer behulpzaam zijn in de communicatie naar derden. Bij hetzelfde type GAS is een onderlinge relatie tussen patiënten mogelijk, hoewel in ogenschouw



moet worden genomen dat het onderscheidend vermogen van de beschikbare typeringstesten beperkt is.

- > Typering van groep A-streptokokken is minder relevant voor besluitvorming rondom benodigde maatregelen bij een solitaire casus of cluster. Hoewel er een associatie tussen bepaalde T/M/emm-typen en ernstige 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.

Bij het Nationale Referentie Centrum worden GAS-isolaten getypeerd met behulp van emm-typering. Dit typeringsysteem is internationaal uitwisselbaar. De emm-typering (die de oude M-typering heeft vervangen en berust op DNA-sequencing) heeft het beste onderscheidend vermogen.

Bij invasieve GAS-infecties wordt aangeraden om voor identificatie van GAS als *Streptococcus pyogenes* naast de β -hemolyse en reactiviteit met Lancefield groep A, biochemische reacties of Maldi-tof te gebruiken; sommige andere streptokokken dan *S. pyogenes* bezitten het Lancefield groep A en produceren ook β -hemolysine. **In het kader van de NRC surveillance activiteiten wordt gevraagd om alle isolaten bij een invasieve GAS-infectie door te sturen voor verder typering.**

Referentiecentrum:

Instituut Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Departement Microbiologie

Verantwoordelijke NRC Prof. Dr. Goossens Herman

Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem, België

Contactpersoon Dr. Marlhorta Surbhi - Dr. Lammens Christine

herman.goossens@uza.be; katherine.loens@uza.be

T 03 265 25 51

E: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pyogenes_invasive/default.aspx

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

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

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



4.2 BESMETTINGSWEG

Door contact van slijmvliezen met handen of voorwerpen die pas bevuild zijn door orofaryngeale secreties of door contact met huidletsels van geïnfecteerde personen.

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

4.3 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).

4.4 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 stuwning 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 (indien < 24 uur/week contact met patiënt) tot 200 keer hoger (indien ≥ 24 uur/week contact met patiënt) dan in de algemene bevolking. [Rob03] [3-6] 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 [7], ziekenhuizen, verpleeghuizen, kindercentra en in een rugbyteam.



5 Desinfectie (zie: Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg – standaardmethoden).

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

- > 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);
- > werknemers die werkzaam zijn in situaties waar crowding en verminderde hygiëne voorkomen, bijvoorbeeld militairen.

6.2 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.

Keelinfecties komen met name in de winter en huidinfecties vooral in de zomer voor.

6.3 VOORKOMEN IN VLAANDEREN

Ook in ons land is er een toename van ernstige GAS-infecties geconstateerd sinds 2006 (1).

Sinds 1994 gebeurt de surveillance van invasieve GAS infecties - alleen stammen geïsoleerd uit bloed, CSV of pleuraal, peritoneaal, pericardiaal of gewrichtsvocht - door een netwerk van peillaboratoria.

////////////////////////////////////

De hoogste incidentie van invasieve GAS stammen wordt vastgesteld bij kinderen tot 5 jaar. De piekperiode voor invasieve GAS infecties wordt waargenomen tijdens de eerste helft van het jaar. In het nationale referentie centrum zijn de meeste voorkomende emm type bepalingen: emm1 (19.5%), emm3, emm89, emm28 en emm6 stonden de voorbije jaren ook in de top 5. Uitbraken komen ook voor in ons land zoals bij rugbyspelers in 2006. (Quo06)

7 Behandeling

Alle invasieve infecties moeten met antibiotica behandeld worden, en ook sommige niet-invasieve.

Voor de behandeling van de verschillende klinische beelden veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*, zie

1. Richtlijnen van BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Commission):
E: <http://www.bcfi.be/userfiles/file/antibioticagids-nl.pdf>
2. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012-2013, Belgian/Luxembourg edition p 155.

8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

Geen.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Algemene persoonlijke hygiëne.

9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 BRONOSPORING

Bronosporing is uitsluitend aangewezen bij een mogelijk cluster (> 1 melding) van puerperale sepsis.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Impetigo

Als in een klas impetigo 'epidemisch' voorkomt (> 3 bevestigde gevallen in een maand) moet er contactonderzoek gebeuren. Alle nauwe contacten en klasgenoten worden dan klinisch onderzocht. De index patiënten en de geïnfecteerde contacten moeten allen behandeld worden om verdere verspreiding te voorkomen.



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 NRC kan typering van de streptokok plaatsvinden. 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.

Om een eind te maken aan de verspreiding kan het in bijzondere gevallen zinvol zijn om deze kinderen met kliniek alsnog te behandelen. Overweeg behandeling 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

Indien er in een klas twee kinderen zijn met acuut reuma, acute glomerulonefritis of een invasieve infectie is contactonderzoek aangewezen. Kinderen worden dan onderzocht op faryngitis, vervellen en huidinfecties. Bij symptomatische kinderen wordt een kweek genomen.

Invasieve infectie

Contactonderzoek wordt ingesteld voor de indicatiestelling van profylaxe en vroegsignalering (zie 9.3 en 9.4).

Indien twee of meer gevallen van invasieve infecties door GAS optreden binnen één maand in een collectiviteit is het belangrijk om de beschikbare stalen door te sturen naar het NRC voor matching. De intensiteit van de contacten tussen de patiënten moet bevestigd worden. De nauwe contacten rond elke patiënt moeten goed in kaart worden gebracht om zo nodig chemoprofylaxis op te starten. Het is niet nodig om de lokalen, huisvesting te desinfecteren, noch om de nauwe contacten tijdelijk te weren [2].

Screening is vooral nodig voor brononderzoek bij een mogelijke cluster van puerperale sepsis.

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Roodvonk

Bij een patiënt met roodvonk, opgenomen in het ziekenhuis, dient druppelisolatie toegepast te worden tot 24 uur na het begin van de therapie (WIP-richtlijn 'Isolatie-richtlijnen').

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 'Isolatie-richtlijnen'). In de thuissituatie en daarmee vergelijkbare instellingen geldt normale wondhygiëne (geen bijzondere maatregelen voor het afvoeren van besmet materiaal). Alleen bij STSS en fasciitis necroticans heeft contactonderzoek meerwaarde. Bij andere invasieve infecties heeft contactopsporing geen consequenties (geen vroegsignalering, geen profylaxe).

Wanneer is er sprake van STSS? (Centers for Disease Control and Prevention, <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/>)

1/ Isolatie van groep A-streptokokken (*Streptococcus pyogenes*)

////////////////////////////////////

- A. uit een gewoonlijk steriele locus (bijvoorbeeld uit bloed, liquor, pleuraal of peritoneaal vocht, een weefselbiopt of een chirurgisch wond);
- B. uit een niet-steriele locus (bijvoorbeeld uit de keel of de vagina, uit sputum of uit oppervlakkig huidstelsel).

EN

II/ Klinische tekens van ernst

- A. hypotensie
- en
- B. ≥ 2 van de volgende 6 afwijkingen:
 1. verminderde nierfunctie;
 2. coagulopatie;
 3. verstoorde leverfunctie (gestegen ALT, AST of totale bilirubinewaarde);
 4. ARDS;
 5. een gegeneraliseerd erythemateus maculair exantheem;
 6. necrose van de weke weefsels, inclusief necrotiserende fasciitis of myositis, of gangreen.

Indicaties profylaxis en verhoogde waakzaamheid bij fasciitis necroticans of STSS:

Huishoudcontacten van de indexcasus dienen profylaxe aangeboden te krijgen (zie paragraaf 9.4).

Daarnaast dienen nauwe contacten, andere dan huishoudcontacten, van een index met STSS en 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, andere dan huishoudcontacten 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.

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.

9.4 PROFYLAXE

Roodvonk

Chemoprofylaxe is niet nodig voor contacten.

Acuut reuma en acute glomerulonefritis

Index

Na het doormaken van acuut reuma is profylactische behandeling 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. In de literatuur wordt ook benzathinebenzylpenicilline aangeraden maar in België is geen bruikbare orale suspensie op de markt.

Contacten

Gedurende 30 dagen eventuele keelklachten in het gezin van de index vroegtijdig signaleren en 1 week antibiotisch behandelen met een smal spectrum antibiotica na het laatste contact met de (besmettelijke) index.

Invasieve infectie

De number needed to treat bij invasieve GAS infecties ligt erg hoog. 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. Gezondheidswerkers komen niet in aanmerking voor profylaxe, tenzij er een onbeschermd blootstelling van mond en neus aan luchtwegsecreties (na mond-op-mond beademing of intubatie zonder beschermingsmaatregelen voor de zorgverstrekker) geweest is.

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.

De mogelijkheden voor chemoprophylaxe zijn:

- > azitromycine (volwassenen: 1 dd 500 mg (dag 1) en 1 dd 250 mg (dag 2-5), kinderen: 1 dd 10 mg/kg) gedurende 5 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 vrouw betreft of er sprake is van macrolidenresistentie (op grond van het antibiogram). Een combinatie van penicilline V en rifampicine wordt soms ook aanbevolen, maar er is geen bruikbare vorm van penicilline V op de Belgische markt.

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 zwangere vrouwen lijkt clindamycine het meest geschikte middel.

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL, KINDERDAGVERBLIJF EN CONSULTATIEBUREAU

Werk

Werknemers die een bewezen invasieve infectie hebben, moeten altijd geweerd worden van het werk tot hun besmettelijkheid voorbij is.

School en kindercentrum

Kinderen met impetigo mogen in principe school of kindercentrum bezoeken. In uitzonderingsgevallen kan het CLB 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 24u na start 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 het team Infectieziektebestrijding adviseren om kinderen met roodvonk pas toe te laten na behandeling met antibiotica.

10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

De meldingsplicht in Vlaanderen geldt enkel voor fasciitis necroticans of STSS veroorzaakt door een **invasieve** groep A-streptokokken.

CRITERIA
<p>Klinische criteria</p> <p>Eén van volgende klinische syndromen:</p> <ul style="list-style-type: none"> > fasciitis necroticans > Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS)
<p>Criteria voor laboratoriumconfirmatie</p> <ul style="list-style-type: none"> > isolatie van groep A <i>Streptococcus</i> (<i>Streptococcus pyogenes</i>) door cultuur uit een anders steriele locatie

GEVALSDEFINITIE
<p>Bevestigd</p> <ul style="list-style-type: none"> > patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Huisartsen na signalering van een cluster. De arbeidsgeneesheer voor eventuele tijdelijke vervangende werkzaamheden.

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

- > WIP-richtlijn Algemene voorzorgsmaatregelen en Isolatierichtlijnen

10.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

- > Antibiotica gebruik: BAPCOC - <http://www.bcfi.be/userfiles/File/antibioticagids-NL.pdf>
- > Epidemiologische situatie : WIV-ISP - <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Pages/Epistat.aspx>
- > Nationale Referentie Centra: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pyogenes_invasive/default.aspx

////////////////////////////////////

10.5 LITERATUUR

10.5.1 Referenties LCI basistekst Nederland

- > 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 post-streptokokken-reactieve-artritis; 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. www.huidziekten.nl, 2004.
E: <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/etxt/ErythemaMarginatum.htm> (accessed 12/11/2014)
- > 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.
- > Quoilin S, Lambion N, Mak R, Denis O, Lammens C, Struelens M et al. Soft tissue infections in Belgian rugby players due to *Streptococcus pyogenes* emm type 81 2006
- > 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 Infectieziez*, 2007;2(5):162-7.
- > WHO (2007), ICD-10, **E:** <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

10.5.2 Referenties bij Vlaamse wijzigingen

1. Gegevens van de peillaboratoria:
E: <https://epistat.wiv-isp.be>
2. Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction générale de la santé. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles, relatif à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas, d'origine communautaire d'infections invasives à *Streptococcus pyogenes*. Séance 18 novembre 2005.
https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_181105_streptococcus.pdf (accessed on 25/02/2019)
3. V Ayer, W Tewodros, A Manoharan, et al. Tetracycline resistance in group A streptococci: emergence on a global scale and influence on multiple-drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 51 (2007), pp. 1865-8.
4. W Tewodros, G Kronvall. M protein gene (emm type) analysis of group A beta-hemolytic streptococci from Ethiopia reveals unique patterns. *J Clin Microbiol*, 43 (2005), pp. 4369-76.

////////////////////////////////////

5. A Rivera, M Rebollo, E Miró, et al. Superantigen gene profile, emm type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain. *J Med Microbiol*, 55 (2006), pp. 1115-23.
6. Mijac V, Ranin L, Markovic M. et al. Distribution of *emm* types among group A streptococcal isolates from Serbia. *Clinical Microbiol and Infection*, 16 (2010), pp.295-8.
7. C. Martinaud, A. Doloy, B. Graffin, et al. A family outbreak due to an *emm*-type 11 multiresistant strain of *Streptococcus pyogenes*. *Clinical Microbiol and Infection*, 16 (2010), pp.292-5.
8. Im[ohl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden Mark. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PloS ONE* 12(2017): e0180757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180757>

